



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba  
15 al 19 de mayo de 2023

## Cambio de linaje en paciente adolescente con Leucemia Linfoide Aguda

Dra. Marta Beatriz García Caraballos<sup>1</sup> Email: [martabeatrizgc@infomed.sld.cu](mailto:martabeatrizgc@infomed.sld.cu)

Dra. Ana Alicia Vila Toledo<sup>1</sup> Email: [anatoledo9325@gmail.com](mailto:anatoledo9325@gmail.com)

DrC. Tamara Cedré Hernández<sup>1</sup> Email: [tcedre@infomed.sld.cu](mailto:tcedre@infomed.sld.cu)

Dra. Liliana Martínez Cárdenas<sup>1</sup> Email: [lilianamartinez@infomed.sld.cu](mailto:lilianamartinez@infomed.sld.cu)

Lic. María Caridad Reyes Mena<sup>1</sup> Email: [mariacaridadr92@gmail.com](mailto:mariacaridadr92@gmail.com)

Dra. Dianevys Arango Inerarity<sup>1</sup> Email: [dianevys@infomed.sld.cu](mailto:dianevys@infomed.sld.cu)

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda. Villa Clara. Cuba

### Resumen

**Introducción:** La leucemia es el cáncer más frecuente en la infancia, con cuatro a siete casos cada año por cada 100 000 niños menores de 14 años. El cambio de linaje durante el tratamiento de una leucemia aguda es un evento poco frecuente, descrito principalmente en pacientes pediátricos, y se asocia a un pronóstico pobre. **Objetivo:** Describir las características del cambio de linaje en paciente adolescente con diagnóstico inicial de Leucemia Linfoide Aguda. **Presentación del caso:** Se presenta el caso de una adolescente con diagnóstico inicial de Leucemia Linfoide Aguda B-común que intratratamiento tuvo un cambio de linaje a Leucemia Aguda de Fenotipo Mixto B/mieloide. El cuadro clínico durante la recaída se presentó con leucocitosis e infiltración leucémica extramedular, confirmado en autopsia, coagulopatía asociada y disfunción múltiple de órganos con progresión rápida y tórpida que condujo al desenlace fatal. Los estudios moleculares que se realizaron a la paciente fueron negativos, sin embargo, no se determinó la presencia de KMT2A al diagnóstico ni durante la recaída, lo cual hubiese sido necesario por sus implicaciones terapéuticas y pronósticas. **Conclusiones:** El cambio de linaje es un ejemplo de la heterogeneidad que existe en las leucemias agudas. Este proceso se relaciona con muy mal pronóstico y resistencia a los tratamientos, por lo que es necesario realizar más estudios secuenciales fenotípicos, citogenéticos y moleculares que ayuden a esclarecer mecanismos de recurrencia leucémica e individualizar las dianas terapéuticas en cada paciente. **Palabras clave:** cambio de linaje; leucemia linfoide aguda; leucemia aguda de fenotipo mixto; pediatría

## Introducción

La leucemia es el cáncer más frecuente en la infancia, con cuatro a siete casos cada año por cada 100 000 niños menores de 14 años;<sup>(1)</sup> de ellos la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) representa al menos el 25% de los casos pediátricos con diagnóstico de enfermedad maligna y el 80% de las leucemias.<sup>(2)</sup> El cambio de linaje durante el tratamiento de una leucemia aguda es un evento poco frecuente, descrito principalmente en pacientes pediátricos, y se asocia a un pronóstico pobre. Es un fenómeno raro en el cual la leucemia aguda se convierte a un linaje diferente al que tuvo en el diagnóstico inicial.<sup>(3)</sup> Puede implicar ya sea una recaída de una población original de células resistentes con heterogeneidad a nivel morfológico o la evolución de un nuevo clon leucémico. 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.<sup>(4)</sup> La mayoría de los casos publicados se refieren a un viraje de LLA a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) lo cual representa un 6% a un 9% de los casos recidivados. En contraste, la conversión de LMA a LLA es extremadamente rara en niños.<sup>(2)</sup> Algunos autores plantean que el cambio de linaje puede ser parte del espectro biológico de una Leucemia Aguda de Fenotipo Mixto (LAFM), sin embargo esta relación no se ha determinado con precisión, y generalmente se asocia a la presencia del rearrreglo del cromosoma 11, involucrando al gen KMT2A.<sup>(5)</sup> <sup>(6)</sup> Estos casos inicialmente no se presentaron como una LAFM, lo que sugiere que estas lesiones genéticas les confieren el potencial esencial para la plasticidad de linaje. Los blastos de estos enfermos presentan un fenotipo similar al de la LLA de fenotipo B, excepto que un clon pequeño mieloide o monocítico está presente de forma concomitante.<sup>(7)</sup>

Se presenta el caso de una adolescente con diagnóstico inicial de LLA B-común que tuvo una recaída muy precoz con cambio de linaje a Leucemia Aguda de Fenotipo Mixto B/mieloide.

**Objetivo:** Describir las características del cambio de linaje en paciente adolescente con diagnóstico inicial de Leucemia Linfocítica Aguda.

## Presentación del caso

Paciente femenina de 16 años de edad producto de embarazo alto riesgo obstétrico por período intergenésico corto y riesgo de prematuridad; parto eutócico a las 42 semanas de gestación con peso de 3500 gramos al nacer, sin complicaciones. Antecedentes personales de salud hasta noviembre del 2020 que comenzó con astenia marcada y dolores óseos generalizados, más intensos en caderas y miembros inferiores. Acude a su área de salud ante el empeoramiento de los síntomas, se realizó hemograma que informa leucocitosis y trombocitopenia por lo cual es remitida al servicio de Oncohematología del Hospital Pediátrico José Luis Miranda. Al examen físico se constató equimosis en extremidades y adenopatías cervicales bilaterales de 1cm de diámetro, no dolorosas. Se realiza medulograma diagnosticándose una Leucemia Linfocítica Aguda y se envía muestra al Instituto de Hematología, que confirma el mismo como LLA B-común. Inició tratamiento para la prevención del síndrome de lisis tumoral y quimioterapéutico acorde a protocolo vigente ALLIC BFM 2009, riesgo intermedio con

buena respuesta a la prednisona el día octavo y médula ósea en M1 al evaluarse los días 15 y 33 de inducción. A los 15 días de concluir Protocolo I acude con cuadro clínico de vómitos abundantes y dolor abdominal intenso, e ingresa en Unidad de Cuidados Intensivos con sospecha de Pancreatitis aguda. Al realizar hemograma se observó anemia y trombocitopenia severas, además leucocitosis con presencia de células inmaduras. Ante sospecha de recaída intratratamiento, se procedió a estudio citomorfológico de médula ósea observándose infiltración de un 70% de blastos de aspecto mieloide y se enviaron muestras al Instituto de Hematología. La paciente empeora progresivamente con coagulación intravascular diseminada, disfunción múltiple de órganos y fallece.

### *Complementarios realizados al diagnóstico*

Hemograma:

Hb: 120 g/L

Plaquetas:  $96 \times 10^9/L$

Leucocitos:  $144 \times 10^9/L$ , con un diferencial con 68% de células inmaduras

Hemoquímica:

Glucemia: 4,1 mmol/L

Creatinina: 76  $\mu\text{mol/L}$

Ácido úrico: 723  $\mu\text{mol/L}$

ASAT: 64 U/L

ALAT: 42 U/L

GGT: 71 U/L

Fosfatasa alcalina: 131 U/L

Proteínas totales: 72 g/L

Albúmina: 39g/L

Globulinas: 33g/L

BT: 11  $\mu\text{mol/L}$

Coagulograma: Sin alteraciones. Dímero D negativo.

Ecocardiograma: Predominio izquierdo fisiológico, no derrame pericárdico. FEVI 77%.

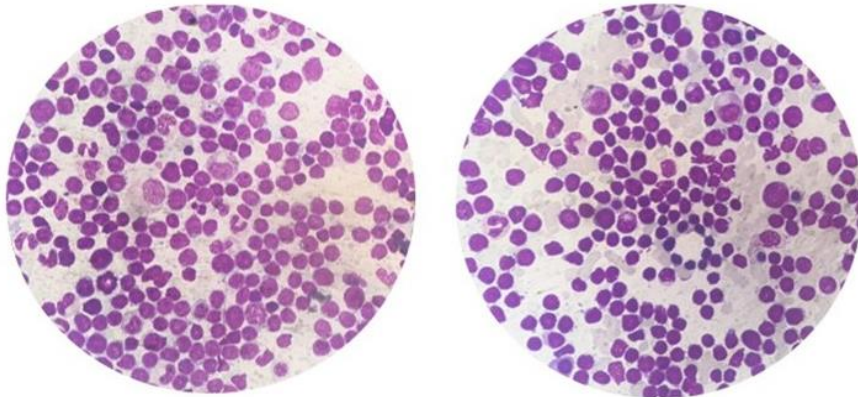
Ultrasonido abdominal: Sin alteraciones

Rayos x de tórax: No alteraciones pleuropulmonares.

Medulograma 79/20 (Figura 1): Médula ósea hiper celular con depresión de los tres sistemas hematopoyéticos, monotonía celular dada por infiltración de un 80% de blastos de aspecto linfóide

Inmunofenotipo por citometría de flujo: Se encontraron dos poblaciones de células. La primera, representó 85,04%, con expresión de DR+, CD10+, CD19+, CD45+ y CD38+. Los antígenos CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD41, CD14, CD13, CD15, CD33, CD71, CD235a y CD34 fueron negativos. Esta población se correspondió con los blastos. La segunda, 8,81%, se correspondió con linfocitos.

Biología molecular: CBFb-MYH11, RUNX1 Y FLT3-ITD negativos



*Figura 1: Aspirado de médula ósea al diagnóstico. Se observa hiper celularidad con infiltración de blastos pequeños con escaso citoplasma, núcleo escotado y cromatina fina de aspecto linfoide. Tinción May Grunwals Giemsa. Objetivo 100x*

### *Complementarios realizados en la recaída*

Hemograma:

Hb: 70 g/L

Plaquetas:  $40 \times 10^9/L$

Leucocitos:  $67 \times 10^9/L$ , con un diferencial con 60% de células inmaduras

Hemoquímica:

Glucemia: 3,4 mmol/L

Creatinina: 96  $\mu\text{mol/L}$

Ácido úrico: 334  $\mu\text{mol/L}$

ASAT: 31 U/L

ALAT: 23 U/L

GGT: 78 U/L

Fosfatasa alcalina: 154 U/L

Proteínas totales: 53 g/L

Albúmina: 27g/L

Globulinas: 26g/L

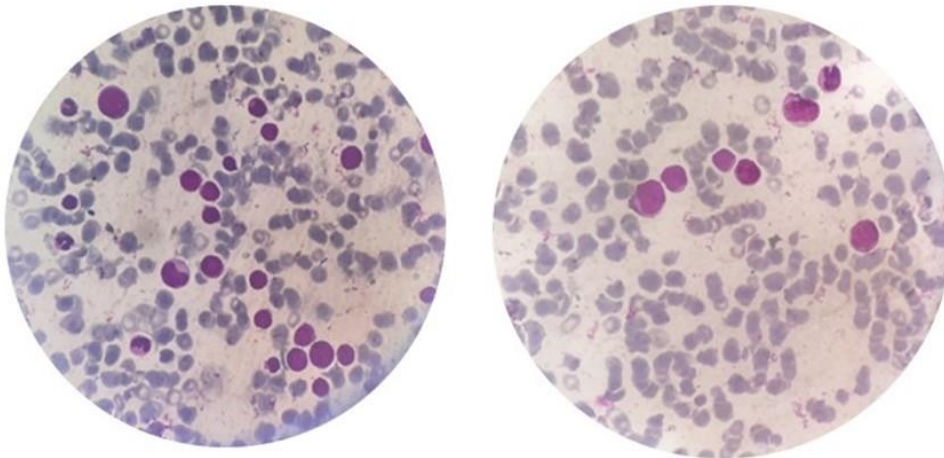
BT: 4 umol/L  
Lactato deshidrogenasa: 1747 U/L  
Amilasa sérica: 299 U/L

Coagulograma:  
Tiempo de coagulación 12 minutos  
Tiempo de Protrombina: C-12 P-18  
Tiempo parcial de Tromboplastina: C-26 P-60  
Dímero D positivo

Medulograma 12/21 (Figura 2): Médula ósea con depresión de los tres sistemas hematopoyéticos, monotonía celular dada por infiltración de un 70% de blastos de aspecto mielóide

Inmunofenotipo por citometría de flujo: Se encontraron dos poblaciones de células. La primera, 83,68%, con expresión de CD19+, CD10+, CD38+, CD13+ y CD15+. Los antígenos CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD34, CD14, CD33, Cd41, CD71 CD117 y CD235a fueron negativos. Esta población se correspondió con los blastos. La segunda, 2,44%, se correspondió con linfocitos maduros T activados y monocitos. Se concluyó como cambio de linaje a leucemia aguda de linaje ambiguo: bifenotípica B común/mielóide.

Biología molecular: BCR-ABL1 negativo



*Figura 2: Aspirado de médula ósea en la recaída. Se observa extendido de sangre medular con infiltración por blastos mielóides. Tinción May Grunwals Giemsa. Objetivo 100x*

## Discusión

El cambio de linaje en leucemia aguda es un evento poco frecuente y de mal pronóstico. Esto se relacionaría con la plasticidad que poseen determinados clones aberrantes. La quimioterapia podría ejercer un efecto de presión selectiva sobre estas células, favoreciendo su evolución clonal, la adquisición de nuevas mutaciones somáticas y la expresión de diferentes vías celulares que permiten su supervivencia y ejerciendo de esta manera un efecto en el cambio de linaje.

Si bien hay varias teorías acerca de por qué algunas leucemias realizan este viraje, la fisiopatogenia aún no está clara. Dentro de las posibles hipótesis se plantean: la presencia de un pequeño clon que no fue hallado al diagnóstico por ser una población mínima, que fuera resistente a la quimioterapia de inducción, esta población emergería luego al suprimir el clon sensible al tratamiento; la selección clonal se basa en la existencia de una enfermedad oligoclonal y en la selección de un clon distinto y quimiorresistente. Otra de las posibilidades implicaría la reprogramación de las células malignas pluripotentes como mecanismo de escape al tratamiento, o la reprogramación de un precursor común bipotencial entre células B y precursores mieloides, por transdiferenciación directa o por desdiferenciación y nueva diferenciación en otro perfil; 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. Se sabe en la actualidad que hay ciertos mecanismos de plasticidad celular, entendiéndose por ésta la capacidad de las células de cambiar su fenotipo sin alterar su 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, y este a su vez 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.<sup>(8-10)</sup>

En la presentación de nuestro caso el cambio de linaje ocurrió a los tres meses del diagnóstico, lo cual coincide con casos en la literatura que incluso se reportan en las primeras semanas, aunque lo más frecuente es que ocurra en recaídas tardías.<sup>(3,4,11)</sup> El cuadro clínico durante la recaída se presentó con leucocitosis e infiltración leucémica extramedular, confirmado en autopsia, coagulopatía asociada y disfunción múltiple de órganos con progresión rápida y tórpida que condujo al desenlace fatal.

El diagnóstico inicial fue de LLA B-común confirmada por inmunofenotipo con expresión de CD45 en los blastos linfoides, a pesar de ser un marcador que generalmente se expresa en forma débil o es negativo en las leucemias de precursores linfoides B, y se asocia frecuentemente al rearrreglo KMT2A. Existen casos en la literatura donde los pacientes con cambio de linaje expresaron CD45 en la superficie de las células aunque no se presentó el gen KMT2A.<sup>(3)</sup> Los estudios moleculares que se realizaron a la paciente fueron negativos, sin embargo no se determinó la presencia de KMT2A al diagnóstico ni durante la recaída, lo cual hubiese sido necesario por sus implicaciones terapéuticas y pronósticas. En las LAFM con implicación del linaje B, se encuentra con mayor frecuencia además, la translocación t(9;22)/BCR-ABL1,<sup>(5)</sup> el cual fue negativo en el estudio molecular de nuestra paciente durante el cambio de linaje a leucemia bifenotípica B/mieloide. No contamos con estudios citogenéticos en este caso, donde resultarían de gran importancia al ser una paciente adolescente, incluida en el grupo AYA (Adolescent and Young Adults) reconocido como una población única con características específicas, con aumento de factores de riesgo y disminución de buen pronóstico; por ejemplo se han descrito reducción marcada de la incidencia de

hiperdiploidías, amplificación del brazo largo del cromosoma 21 (iAMP21) lo cual es raro en niños y se relaciona a alto riesgo de recaída.<sup>(12)</sup> Además que a las LAFM se le asocian alteraciones genéticas específicas como trisomía del cromosoma 4, 19 y 21, monosomías de los cromosomas 5 o 7, deleciones en 5q, 6q, 7q, 12q e hipodiploidías.<sup>(7,13)</sup> El pronóstico adverso de las LAFM se ha atribuido a los trastornos citogenéticos, quimiorresistencia intrínseca del fenotipo mixto primitivo debido a una replicación lenta, adaptación a la terapia cambiando de fenotipo y elevados niveles de expresión de proteínas de resistencia a múltiples fármacos, lo cual explica los desafortunados resultados en los pacientes con esta enfermedad.

## Conclusiones

El cambio de linaje es un ejemplo de la heterogeneidad que existe en las leucemias agudas. Este proceso se relaciona con muy mal pronóstico y resistencia a los tratamientos, por lo que es necesario realizar más estudios secuenciales fenotípicos, citogenéticos y moleculares que ayuden a esclarecer mecanismos de recurrencia leucémica e individualizar las dianas terapéuticas en cada paciente. A pesar de los grandes avances en el conocimiento de la patogenia de las leucemias agudas sin dudas queda mucho por abordar respecto a los mecanismos que impulsan el cambio de linaje.

## Referencias Bibliográficas

1. Machín García SA, Leblanch Fernández CC, García Carabaloso MB, Escalona Vives Y, Álvarez Molina I, Plá Del Toro MJ, et al. Caracterización de las leucemias en niños en Cuba (2006-2015). Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter[Internet]. 2020 [citado 26/12/2022];36(1): e1103. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892020000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000100005&lng=es)
2. Zatta-Cóndor J, Vidal J, Retamoso R. Cambio de linaje de leucemia linfática aguda (LLA) a leucemia mieloide aguda (LMA): Reporte de un caso. Rev. Cuerpo Med. HNAAA[Internet]. 2020 [citado 26/12/2022];13(2):183-8. Disponible en: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/671>
3. Bertuzzi A, Barrera J, Kolarovic M, Villaverde N. Viraje de fenotipo en paciente con rearreglo de MLL: presentación de un caso. RH[Internet]. 2019 [citado 26/12/2022];22(3):300-4. Disponible en: <http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/44>
4. Park M, Koh KN, Kim BE, Im HJ, Jang S, Park CJ, Chi HS, Seo JJ. Lineage Switch at Relapse of Childhood Acute Leukemia: A Report of Four Cases. J Korean Med Sci. [Internet]. 2011 [citado 26/12/2022];26(6):829-831. Disponible en: <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.6.829>
5. Batra S, Ross AJ. Pediatric Mixed-Phenotype Acute Leukemia: What's New? Cancers [Internet]. 2021 [citado 26/12/2022];13:4658. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers13184658>.
6. Kurzer, JH, Weinberg OK. Acute Leukemias of Ambiguous Lineage. Surgical Pathology [Internet]. 2019 [citado 26/12/2022];12(3):687–697. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.03.008>
7. Marsán Suárez V, Díaz Domínguez G, Triana Marrero Y. Diagnóstico, clasificación y tratamiento de la leucemia aguda de linaje ambiguo. Rev Cubana Hematol Inmunol

Hemoter[Internet]. 2020 [citado 26/12/2022]; 36( 3 ): e1172. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892020000300003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000300003&lng=es).

8. Dorantes-Acosta E, Pelayo R. Lineage switching in acute leukemias: a consequence of stem cell plasticity? Bone Marrow Res[Internet]. 2012 [citado 26/12/2022]; 12:406796. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1155/2012/406796>
9. Rey Caro LA, Pinzón P, Cruz Rodríguez N. Mecanismos moleculares emergentes y células madre leucémicas en la quimiorresistencia de tumores hematológicos. Salud UIS[Internet]. 2020 [citado 26/12/2022]; 52(2): 131-146. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.18273/revsal.v52n2-2020007>
10. Nomani L, Cook JR, Rogers HJ. Very rare lineage switch from acute myeloid leukemia to mixed phenotype acute leukemia, B/Myeloid, during chemotherapy with no clonal evolution. Int J Lab Hematol.[Internet]. 2019 [citado 26/12/2022]; 41(4):e86-e88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707502/>
11. Zhu, Yejing MMA; Liu, Hui BMb; Zhang, Shuna MMc; et al. A case report of lineage switch from T-cell acute leukemia to B-cell acute leukemia. Medicine [Internet]. 2020 [citado 26/12/2022]; 99(44):p e22490. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000022490>
12. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018 [Internet]. 2018 [citado 26/12/2022]; 2018(1): 137–145. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.137>
13. Hanaa S, Mohammed K, Zahra TCh, Aziza B, Dakka N, Baghdadi JEL. B/T mixed phenotype acute leukemia with high hyperdiploidy and lineage switch to B-cell acute leukemia. Leukemia Research Reports[Internet]. 2022 [citado 26/12/2022]; 17:100289. Disponible en : <https://dx.doi.org/10.1016/j.lrr.2022.100289>