



CASO CLÍNICO

Translocación inusual t(2;11)(q31;p15) y FLT3-ITD en un paciente pediátrico con leucemia mielomonocítica aguda

Berenice Jarquín-Ramírez¹, Elizabeth C. Ramírez-Martínez¹, Netzi Rivera-Sánchez¹, Víctor M. Ortiz-Gálvez¹, Virginia D. Aguilar-Escobar², Ma. Lourdes Vega-Vega³ y Sergio A. Garay-Sánchez^{1*}

¹Laboratorio de Genética molecular; ²Subdirección de Diagnóstico y Banco de sangre; ³Dirección General. Hospital Infantil Teletón de Oncología, Querétaro, Qro., México

Resumen

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad con proliferación anormal de células progenitoras mieloides y constituye el 15-20% de los casos de leucemia aguda en la población pediátrica. Paciente mexicana con LMA (FAB M4) que presentó cariotipo 46,XX,t(2;11)(q31;p15), duplicación FLT3-ITD detectada y expresión para CD34, CD13, CD65, CD11c y MPO por citometría de flujo. Este es el décimo caso descrito en la literatura internacional con la t(2;11)(q31;p15) y el primero que se asocia con mutación FLT3-ITD.

Palabras clave: Translocación Genética. Leucemia Mieloide Aguda. Tirosina cinasa 3 similar a fms. Complejo Proteico Nucleoporina 98. Humanos. Cariotipo.

Inusual translocation t(2;11)(q31;p15) and FLT3-ITD in a pediatric patient with acute myelomonocytic leukemia

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a disease with abnormal proliferation of myeloid progenitor cells. The frequency of acute leukemia in pediatric population is 15-20%. Mexican female patient with AML (FAB M4) who presented karyotype 46,XX,t(2;11)(q31;p15), detected FLT3-ITD duplication and expression for CD34, CD13, CD65, CD11c and MPO by flow cytometry. This case is the tenth in international literature with t(2;11)(q31;p15) and the first described in association with FLT3-ITD mutation.

Key words: Translocation. Genetic. Leukemia. Myeloid. Acute. Fms-Like Tyrosine Kinase 3. Nuclear pore complex protein 98. Humans. Karyotype.

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad clonal del tejido hematopoyético, caracterizada por la proliferación anormal de células progenitoras mieloides. En niños menores de 15 años, la LMA constituye el 15-20% de los casos de leucemia aguda¹. Existen

varios tipos de LMA y se clasifican según sus características fenotípicas, anormalidades genéticas como mutaciones, fusión de genes y alteraciones cromosómicas, o su asociación con algún síndrome². Uno de los varios subtipos de LMA es la leucemia mielomonocítica aguda M4 de acuerdo con la clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB), en la que proliferan precursores de

Correspondencia:

*Sergio A. Garay-Sánchez

E-mail: garay@hospitalteleton.org.mx

2565-005X/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Fecha de recepción: 22-07-2019

Fecha de aceptación: 15-09-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000329

Disponible en internet: 13-05-2020

Gac Mex Oncol. 2020;19(Suppl):36-40

www.gamo-smeo.com

monocitos y neutrófilos con 20% o más de mieloblastos en médula ósea, y se presenta entre el 5 y el 10% de los casos con LMA¹.

La anormalidad citogenética más recurrente en la LMA-M4 es la inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16) (p13.1;q22), que está asociada con mayor frecuencia a la variante eosinófila, donde los pacientes muestran remisión completa y tasas de supervivencia alta^{3,4}. También se han descrito anormalidades citogenéticas raras o inusuales con implicaciones terapéuticas y pronósticas desconocidas, entre ellas, la t(2;11)(q31;p15) con fusión de los genes *NUP98* en 11p15 y *HOXD* en 2q31⁵, que resulta en una proteína quimérica con actividad leucemogénica que actúa como un factor de transcripción aberrante⁶ y bloquea la diferenciación de las células precursoras hematopoyéticas⁷. La translocación t(2;11)(q31;p15) se ha descrito en cinco casos como alteración única y en cuatro casos asociada con otras alteraciones citogenéticas⁷⁻¹⁰.

Por otra parte, la FLT3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*) pertenece a la familia de receptores clase III tirosina cinasa y tiene un papel importante en el desarrollo normal de células madre hematopoyéticas y del sistema inmunitario. Aún existe controversia respecto al significado pronóstico de la duplicación FLT3-ITD, ya que está involucrada en el incremento de porcentaje de recaída y disminución de la supervivencia. Numerosos ensayos clínicos han demostrado una recuperación clínica menor en presencia de la duplicación FLT3-ITD¹¹, pero parece no influir en la tasa de remisión completa¹¹⁻¹³. La frecuencia de FLT3-ITD acompañada de otras translocaciones de pronóstico favorable fue del 37% con t(15;17)(q24;q21), t(8;21)(q22;q22.1) en el 9%, inv(16)(p13.1;q22) en el 7% y se concluyó que el impacto clínico de FLT3-ITD puede variar según la translocación citogenética que la acompañe¹⁴. La duplicación interna en tándem de FLT3 (FLT3-ITD) ha sido detectada en todos los subtipos FAB de LMA (con mayor frecuencia en el subtipo M3) y está presente entre el 10 y el 15% de los casos con LMA en pacientes pediátricos¹⁵.

En este artículo describimos el décimo paciente con t(2;11)(q31;p15) y el hallazgo adicional de la duplicación FLT3-ITD.

Presentación del caso

Paciente de sexo femenino de 8 años procedente de medio rural con antecedente de exposición crónica a pesticidas de uso en la agricultura. Acudió al médico por palidez progresiva, astenia y adinamia, y posteriormente presentó náuseas, vómitos y dolor abdominal. La paciente evolucionó con equimosis relacionadas con

trauma mínimo, además de petequias en tórax y zona pélvica. Después de un mes con estos síntomas, ingresó al Hospital Infantil Teletón de Oncología. En el examen físico se encontró palidez, hepatoesplenomegalia, equimosis y petequias. A su ingreso mostró hemoglobina 6.5 g/dl (13-16 g/dl), leucocitos 42,000 cel/μl (4,500-13,000 cel/μl), plaquetas 15 x 10³/μl (150-400 x 10³ μl) y deshidrogenasa láctica 1,102 U/l (135-345 U/l); en el frotis de médula ósea se observaron blastos con gránulos azurófilos, mieloxidasa positiva, promonocitos, monocitos y células en maduración de estirpe neutrofílica, principalmente metamielocitos, bandas y segmentados con cambios displásicos. Además, se realizó la tinción de esterasas dobles, que demostró la doble población monocítica-neutrofílica.

El análisis de citometría de flujo (CF) mostró un 23% de mieloblastos positivos para CD34, CD13, CD15 y un 47% de células monocíticas positivas para CD13, CD65, CD11c y MPO. El cariotipo en médula ósea mostró 46,XX, t(2;11)(q31;p15) en 20 células analizadas (Fig. 1). De acuerdo con el diagnóstico multidisciplinario, se diagnosticó como LMA-M4.

La detección de la duplicación FLT3-ITD se realizó según lo publicado por Murphy, et al.¹², siendo positiva con un radio alélico de 0.008.

Posterior a la inducción a la remisión recibió dos ciclos de consolidación y quimioterapia intratecal con metotrexato, hidrocortisona y citarabina. En su evolución mostró episodios infecciosos graves de bronconeumonía resistente a antibióticos, celulitis y eventos documentados por herpes zóster, *Pseudomona* y *Aspergillus* pulmonar asociados con neutropenia intermitente. Siete meses después de su diagnóstico falleció en la unidad de cuidados intensivos por choque séptico con evidencia de enfermedad mínima residual (EMR) sin actividad tumoral en sistema nervioso central.

El seguimiento de la enfermedad se realizó por cariotipo, analizando el porcentaje de células positivas para la translocación t(2;11)(q31;p15) y EMR por CF siguiendo el patrón de expresión al momento del diagnóstico (CD65+/CD13+/MPO+/CD34+). En la tabla 1 se muestran los resultados de cinco mediciones de EMR por CF, se observan porcentajes mayores al límite de sensibilidad considerando refractariedad de la enfermedad al tratamiento.

Discusión

La t(2;11)(q31;p15) es poco frecuente pero recurrente en LMA *de novo* y LMA asociada a tratamiento (tLMA)^{5,10}; predomina en la población asiática⁶. A la fecha hay

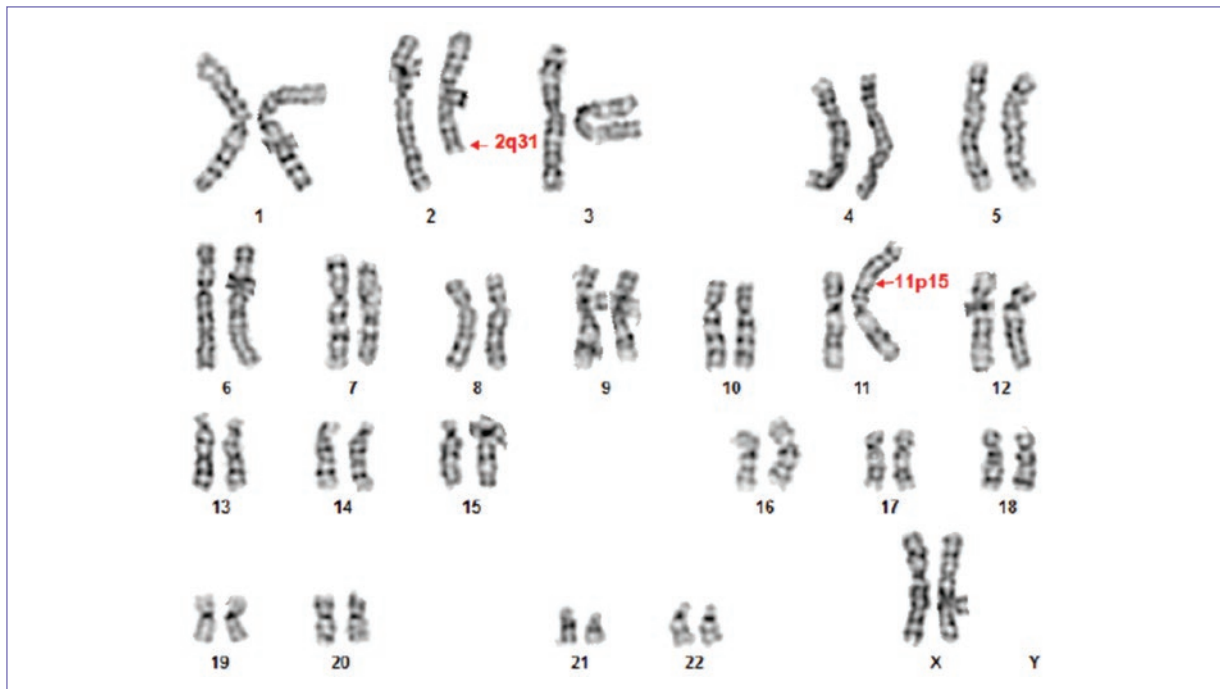


Figura 1. Cariotipo en aspirado de médula ósea con bandas G mostrando la translocación t(2;11)(q31;p15). Los cromosomas translocados, der(2) y der(11) están señalados con flechas rojas.

Tabla 1. Seguimiento por cariotipo y enfermedad mínima residual por citometría de flujo

EDD (días)	Cariotipo	% de alteración	EMR CF
0	46,XX,t(2;11)(q31;p15)[20]	100%	70%
+25	46,XX,t(2;11)(q31;p15) [13]/46,XX[7]	65%	3.8%
+45	46,XX[20]	0%	1.3%
+134	46,XX[20]	0%	0.07%
+197	Sin desarrollo	N/A	0.25%

EDD: evaluación después del diagnóstico; EMR: enfermedad mínima residual; CF: citometría de flujo; N/A: no aplica.

nueve casos descritos en la literatura (Tabla 2), involucrando la fusión de los genes *NUP98-HOXD*⁷, de los cuales el 66% presentan LMA-M4^{5,6,16-18} y el 34% otros diagnósticos como: LMA-M6¹⁹, leucemia mieloide crónica (LMC)⁸, LMA-M2⁹ y síndrome mielodisplásico asociado a tratamiento (tSMD) con LMA¹⁰; en nuestro caso, la paciente presentó morfología y CF compatible con LMA-M4. Este reporte es el décimo de la casuística de pacientes que presentan la t(2;11)(q31;p15), el séptimo en LMA-M4 y el único reportado con la duplicación *FLT3*-ITD.

De los nueve casos descritos en la literatura, seis se presentaron en edad pediátrica, al igual que en nuestra paciente (Tabla 2); el 50% de estos los casos se manifestaron durante el primer año de edad^{6,17,18} y en uno de ellos (caso 5) se documentó que la translocación estaba presente desde el nacimiento¹⁷.

Percibimos que, aunque al día 45 de tratamiento no se observó la translocación por cariotipo, la CF continuó mostrando células anormales hasta el día 197, poco antes de su fallecimiento, manifestando refractariedad a regímenes de quimioterapia multiagente. Esta discrepancia de resultados entre metodologías se puede explicar por la diferente sensibilidad del cariotipo (5%) vs. la CF (0.01%).

Se ha documentado que la fusión de *NUP98-HOXD*13 puede contribuir a un curso agresivo de la enfermedad⁸. Si bien no se conoce el impacto clínico de la presencia de la t(2;11)(q31;p15) y la duplicación *FLT3*-ITD, Palmqvist, et al.²⁰ demostraron que la sobreexpresión del receptor de la tirosina cinasa *wild-type FLT3* colabora con las fusiones *NUP98-HOX* (*NUP98-HOXA10* y *NUP98-HOXD13*) para inducir LMA agresiva²⁰; sin embargo, aún no existe evidencia de que la duplicación *FLT3*-ITD esté relacionada con *NUP98-HOX*. Por otra parte, Hara, et al. reportaron en 2014 que pacientes positivos a la duplicación *FLT3*-ITD con los subtipos FAB M4 y M5 tienen un peor pronóstico que otros

Tabla 2. Casos reportados con t(2;11)(q31;p15) y sus características clínicas

Caso	Edad/Sexo	PO	Diagnóstico	Cariotipo	Ref.
1	10 a/M	A	t-LMA-M6	46,XY,t(2;11)(q31;p15)	Raza-Egilmez, et al., 1998 ¹⁹
2	68 a/M	J	<i>De novo</i> LMA(M4)	46,XY,t(2;11)(q31;p15)	Arai, et al., 2000 ⁵
3	10 m/F	J	<i>De novo</i> LMA(M4)	46,XX,t(2;11)(q31;p15)	Shimada, et al., 2000 ⁶
4	15 a/M	J	<i>De novo</i> LMA(M4)	46,XY,t(2;11)(q31;p15)	Taketani, et al., 2002 ¹⁶
5	15 a/F	A	LMC	46,XX,t(2;11)(q31;p15),t(9;22;14)(q34;q11;q32)[20]	Kobzev, et al., 2004 ⁸
6	11 m/F	J	<i>De novo</i> LMA(M4)	46,XX,t(6;15;9)(q21;q22;q22)[2]/46,XX,t(9;15)(q22;q22)[1]/46,XX[17]	Hidaka, et al., 2007 ¹⁷
7	9 m/M	B	<i>De novo</i> LMA-M4	46,XY,t(2;11)(q31;p15)	Emerenciano, et al., 2011 ¹⁸
8	59 a/F	A	t-SMD/LMA	46,XX,t(2;11)(q31;p15)[14]/47,XX,t(2;11)(q31;p15),+8[6]	Bhalla, et al., 2013 ¹⁰
9	22 a/F	C	<i>De novo</i> LMA-M2	45,X,X,t(3;21;8)(p21;q22;q22)[12]/45,idem,t(2;11)(q31;p15)[5]/46,XX[3]	Park, et al., 2016 ⁹
10	8 a/F	M	<i>De novo</i> LMA-M4	46,XX,t(2;11)(q31;p15)	Presente caso

PO: país de origen; A: EE.UU.; C: Corea; B: Brasil; M: México; J: Japón; tSMD: síndrome mielodisplásico asociado a tratamiento; a: años; m: meses; M: masculino; F: femenino; LMC: leucemia mieloide crónica.

subtipos FAB y además puede estar asociada a una pobre supervivencia²¹, lo que podría estar relacionado con la supervivencia disminuida de nuestra paciente.

Conclusión

Tanto la presencia de la fusión génica *NUP98-HOX* como la duplicación *FLT3-ITD* están relacionadas con progresión de la enfermedad e incremento en la recaída. Este es el primer caso reportado con estas anormalidades que pudieron haber influido en que la paciente presentara refractariedad al tratamiento y una supervivencia de 7 meses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

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.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Vol. 4th. Lyon, Francia: World Health Organization; 2017.
2. Kok CH, Brown AL, Perugini M, Iarossi DG, Lewis ID, D'Andrea RJ. The preferential occurrence of FLT3-TKD mutations in inv(16) AML and impact on survival outcome: A combined analysis of 1053 core-binding factor AML patients. *Br J Haematol*. 2013;160(4):557-9.
3. Löffler H, Gassmann W, Haferlach T. AML M1 and M2 with eosinophilia and AML M4Eo: diagnostic and clinical aspects. *Leuk Lymphoma*. 1995;18(suppl1):61-3.
4. Mariton P, Keating M, Kantarjian H, Pierce S, O'Brien S, Freireich EJ, et al. Cytogenetic and clinical correlates in AML patients with abnormalities of chromosome 16. *Leukemia*. 1995;9(6):965-71.
5. Arai Y, Kyo T, Miwa H, Arai K, Kamada N, Kita K, et al. Heterogeneous fusion transcripts involving the NUP98 gene and HOXD13 gene activation in a case of acute myeloid leukemia with the t(2;11)(q31;p15) translocation. *Leukemia*. 2000;14(9):1621-9.
6. Shimada H, Arai Y, Sekiguchi S, Ishii T, Tanitsu S, Sasaki M. Generation of the NUP98-HOXD13 fusion transcript by a rare translocation, t(2;11)(q31;p15), in a case of infant leukaemia. *Br J Haematol*. 2000;110(1):210-3.
7. Mohamed A. t(2;11)(q31;p15) NUP98/HOXD13 - t(2;11)(q31;p15) NUP98/HOXD11. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2013;17(9):642-4.
8. Kobzev YN, Martinez-Climent J, Lee S, Chen J, Rowley JD. Analysis of translocations that involve the NUP98 gene in patients with 11p15 chromosomal rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;41(4):339-52.
9. Park GC, Cho EH, Kang SH, Jang SJ, Moon DS, Park G. Two concurrent chromosomal aberrations involving three-way t(3;21;8)(p21;q22;q22) and two-way t(2;11)(q31;p15) translocations in a case of de novo acute myeloid leukemia. *Lab Med Online*. 2016;6(4):246.

10. Bhalla A, Mohamed A. t(2;11)(q31;p15) in therapy related myeloid neoplasm: case report and review of literature. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2013;17(12):866-9.
11. Sexauer AN, Tasian SK. Targeting FLT3 signaling in childhood acute myeloid leukemia. *Front Pediatr*. 2017;5(November):1-9.
12. Murphy KM, Hafez MJ, Smith BD, Cooper LC, Berg KD. Detection of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations by a multiplex polymerase chain reaction and capillary electrophoresis assay. *J Mol Diagnostics*. 2003;5(2):96-102.
13. Rombouts WJ, Blokland I, Lowenberg B, Ploemacher RE. Biological characteristics and prognosis of adult acute myeloid leukemia with internal tandem duplications in the Flt3 gene. *Leukemia*. 2000;14(4):675-83.
14. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy : analysis of 854 trials from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001;98(6):1752-9.
15. Gilliland GD, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100(5):1532-42.
16. Taketani T, Taki T, Shibuya N. The HOXD11 gene is fused to the NUP98 gene in acute myeloid leukemia with t(2;11)(q31;p15). *Cancer Res*. 2002;62:33-7.
17. Hidaka E, Tanaka M, Matsuda K, Ishikawa-Matsumura M, Yamauchi K, Sano K, et al. A complex karyotype, including a three-way translocation generating a NUP98-HOXD13 transcript, in an infant with acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007;176(2):137-43.
18. Emerenciano M, Meyer C, MacEdo-Silva ML, De Meis E, Dobbin JA, Marschalek R, et al. Backtracking to birth of the NUP98-HOXD13 gene fusion in an infant acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011;25(7):1192-4.
19. Raza-Egilmez SZ, Higgins MJ, Shows TB, Aplan PD, Grossi M, Jani-Sait SN. NUP98-HOXD13 gene fusion in therapy-related acute myelogenous leukemia. *Cancer Res*. 1998;58(19):4269-73.
20. Palmqvist L, Argiropoulos B, Pineault N, Abramovich C, Sly LM, Krystal G, et al. The Flt3 receptor tyrosine kinase collaborates with NUP98-HOX fusions in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;108(3):1030-6.
21. Hara Y, Shiba N, Ohki K, Park M, Shimada A, Tomizawa D, et al. Poor prognosis associated with FAB subtypes M4 and M5 in Japanese pediatric acute myeloid leukemia patients with FLT3-ITD. *Blood*. 2014;124(21):1002-4.