



Leucemia linfocítica crónica y delección del gen *TP53*: reporte de un caso y revisión de la literatura

Andrea Carolina Ucroz-Benavides¹, Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas², Gloria Cecilia Ramírez-Gaviria³, Natalia Gómez-Lopera⁴, Gonzalo Vásquez-Palacio⁵

RESUMEN

Las alteraciones genéticas en el gen *TP53* están presentes entre el 5 al 8 % de los pacientes de leucemia linfocítica crónica (LLC) en el momento del diagnóstico. Estos casos se relacionan con un mal pronóstico debido a su resistencia al tratamiento estándar. Presentamos el caso de un paciente masculino de 52 años diagnosticado con LLC, expresión del marcador CD38 y una delección en el gen *TP53* (17p13.1). Tras la evaluación posterior del tratamiento, se observó enfermedad mínima residual lo que llevó a un trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos. Debido al alto riesgo de recaída, su edad y la ausencia de comorbilidades, era la única opción curativa hasta la fecha para la LLC. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura que sirva como base para analizar el caso clínico presentado, en el marco de las implicaciones clínicas, pronóstico y respuesta al tratamiento en los individuos con LLC que presentan alteraciones en el gen *TP53*.

PALABRAS CLAVE

Genes TP53; Informes de casos; Leucemia Linfocítica Crónica de Células B

¹ Médica. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Internista, hematólogo, Servicio de Hematología y Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

³ Bacterióloga, MSc. Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Genética y Biología Molecular-UT LIME, Medellín, Colombia.

⁴ Bióloga, PhD, Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina. Grupo de investigación Genética Médica, Medellín, Colombia.

⁵ Biólogo, Esp, MSc. Profesor titular Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina. Grupo de investigación Genética Médica, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Gonzalo Vásquez-Palacio; gonzalo.vasquez@udea.edu.co

Recibido: septiembre 30 del 2020

Aceptado: febrero 10 del 2021

Cómo citar: Ucroz-Benavides AC, Gálvez-Cárdenas KM, Ramírez-Gaviria GC, Gómez-Lopera N, Vásquez-Palacio G. Leucemia linfocítica crónica y delección del gen *TP53*. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Iatreia*. 2021 Oct-Dic;34(4):370-74. DOI 10.17533/udea.iatreia.115.

SUMMARY

Chronic lymphocytic Leukemia and deletion of the *TP53* gene: Case report and literature review

Genetic alterations in the *TP53* gene are present in 5 to 8% of chronic lymphocytic leukemia (CLL) cases at the time of diagnosis. These cases are typically associated with poor prognosis due to their resistance against standard CLL treatment. In our report a 52-year-old male patient was diagnosed with CLL, CD38 expression and a deletion in the *TP53* gene (17p13.1). Upon evaluation post-treatment, minimal residual disease (MDR) was observed, and a haploidentical stem cell transplant was performed. Because of the high risk of relapse, his age, and the absence of comorbidities it was the only curative option to date for CLL. The purpose of this article is to complete a literature review that will give a basis to analyze the clinical case presented, within the framework of the clinical implications, prognosis, and response to treatment in patients with CLL who present with aberrations of the *TP53* gene.

KEY WORDS

Case Reports; Genes, *p53*; Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia de los linfocitos B que se caracteriza por la acumulación de linfocitos maduros, típicamente CD5+. Estas células se encuentran en la sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos y el bazo (1). La LLC se asocia con un curso de enfermedad muy heterogéneo. La mayoría de las personas son asintomáticas, mientras que pocos tienen una enfermedad agresiva sin respuesta al tratamiento (2).

La incidencia de la LLC aumenta con la edad. La mayoría de los casos notificados corresponden a pacientes de 72 años o más y es más común en hombres que en mujeres (2:1). La incidencia en los países occidentales es más alta que en los países orientales, los primeros con 2 a 6 casos por cada 100.000 personas y de 0,01 a 1 caso por cada 100.000 personas para los

segundos (1). Con respecto a América Latina, aunque algunos estudios en México y Chile mostraron que la LLC es poco frecuente, hasta la fecha no hay datos confiables disponibles sobre su incidencia, prevalencia o mortalidad y tampoco en Colombia (3).

Desde un punto de vista citogenético, la deleción del brazo largo del cromosoma 13 (del13q) es la alteración más común (~55 %) y se asocia con un pronóstico favorable. Seguido en frecuencia por la trisomía 12 (10 a 20 %) y la deleción 11q (~25 %), que presentan un riesgo intermedio. Otras alteraciones menos frecuentes son la deleción 17p, que se encuentra en el 5-8 % de los pacientes en el momento del diagnóstico (4), pero hasta en un 40 % de los pacientes que recaen después de la quimioterapia basada en fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) (5). Esta deleción se ha asociado con una enfermedad de alto riesgo y una supervivencia global de 3 a 5 años.

La deleción 17p provoca la pérdida de un alelo del gen supresor de tumores *TP53*, que tiene una función importante en la reparación del ADN, control en el ciclo celular, apoptosis y respuesta a daños genotóxicos. Cerca del 80 % de los pacientes con LLC que tienen esta alteración y mutaciones somáticas en el otro alelo de *TP53* presenta una enfermedad agresiva por inactivación bialélica (6). Presentamos el estudio de un caso con diagnóstico de LLC: individuo de 52 años, sin comorbilidades secundarias asociadas con enfermedades crónicas degenerativas y una deleción en el gen *TP53*.

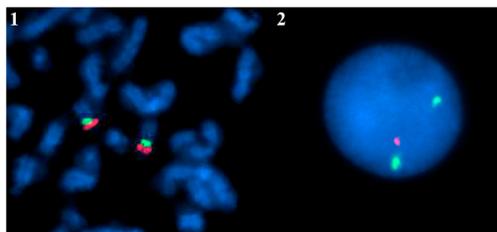
PRESENTACIÓN DEL CASO

Previamente a la revisión del caso, se obtuvo el aval del Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones de parte del Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín-Colombia) para acceder a la historia clínica. Se trata de un hombre de 52 años, sin antecedentes médicos, que fue internado en julio del 2015 en el Hospital Pablo Tobón Uribe por un caso de artritis séptica en la rodilla izquierda. Los estudios microbiológicos documentaron la presencia de *Aspergillus fumigatus* en el tejido sinovial.

Durante la hospitalización, luego del hemograma básico anormal, se estudió el panel de marcadores de inmunofenotipo para células B leucémicas circulantes

y para la LLC. Aproximadamente un 54 % de la celularidad total estaba constituida por linfocitos, 82 % eran fenotipo B, 16 % T y NK 1 %. Los linfocitos B expresaban los marcadores CD19, CD20 heterogéneo, CD5, CD23, CD200, CD38 y la cadena liviana kappa con expresión débil. Además, estos linfocitos no expresaban CD10 ni la cadena liviana lambda. Los hallazgos corresponden a un desorden linfoproliferativo crónico B, el fenotipo más compatible con un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica B, CD38+, monoclonal kappa concordantes con los criterios establecidos en el 2018 por el IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) (7). Además, se utilizó la hibridación *fluorescente in situ* (FISH) para estudiar el estado del gen *TP53* en los linfocitos de la sangre periférica.

En este paciente solo se hizo la prueba de FISH para *TP53*, debido a que en el medio no se dispone en la rutina de las otras pruebas para determinar las alteraciones que tienen una mayor frecuencia (4). De 202 células que se analizaron, se observó una pérdida monoalélica del gen *TP53* en el 53 % (107 células), de las cuales el 7 % de ellas (15 células) sugirieron monosomía del cromosoma 17. El 47 % restante (95 células) tenían un patrón de hibridación normal. Los resultados analíticos del FISH se ilustran en la Figura 1.



● Locus gen *TP53*
● Centrómero de cromosoma 17. D17Z1
■ DAPI. Coloración de contraste
Sondas Cytocell® OGT company

Figura 1. FISH para delección de *TP53*. 1) Metafase que indica la posición normal del gen y el centrómero sobre el cromosoma 17. 2). Célula con delección monoalélica de *TP53* (1 señal roja) y dos centrómeros para cromosomas 17 (dos señales verdes). Fuente: registros fotográficos originales, obtenidos a partir del análisis del paciente en el laboratorio de Genética y Biología Molecular-UT LIME-Grupo de investigación Genética Médica, Universidad de Antioquia

Es importante señalar que el paciente no mostró síntomas secundarios de la LLC en ese momento. Respondió bien al tratamiento antimicótico con voriconazol y el edema de la rodilla se resolvió. Durante el seguimiento, el paciente refirió la aparición de sudoración nocturna asociada con astenia y adinamia. Se inició quimioterapia FCR (2 primeros ciclos en marzo y abril del 2016) con adecuada tolerancia. En abril del 2016 se realizaron estudios de HLA para analizar la histocompatibilidad más adecuada para el trasplante. Se determinó que era haploidéntico con su hermana (50 % de compatibilidad). Luego, se administraron 4 ciclos más de FCR (de mayo a agosto del 2016). Durante la evaluación final, posterior a terminar el sexto ciclo de quimioterapia, se encontró un mielograma normal. Sin embargo, se evidenció un 0,04 % de células B anormales en la médula ósea, esto fue compatible con enfermedad mínima residual (EMR) positiva.

Se concluyó que este paciente tenía alto riesgo de una recaída temprana, dado que tenía EMR positiva en la médula ósea y delección del gen *TP53*. Teniendo en cuenta la edad del paciente, así como la ausencia de comorbilidades, se determinó que era candidato para un trasplante alogénico (haploidéntico) de progenitores hematopoyéticos (THPH), que en ese momento se consideraba como la única terapia curativa para este tipo de enfermedad, que permite prolongar la tasa de supervivencia global y libre de recaída.

En noviembre del 2016 se realizó el THPH, recibió acondicionamiento mieloablatoivo con fludarabina e irradiación corporal total. El injerto de granulocitos y plaquetas se produjo en los días +14 y +16, respectivamente, después de la infusión de los progenitores hematopoyéticos. Las complicaciones inmediatas del procedimiento fueron la neutropenia febril y mucositis oral grado 3-4. Además, 20 días después presentó reactivación del citomegalovirus, pero sin compromiso de órgano blanco. Se inició el manejo con valganciclovir logrando una adecuada respuesta. Treinta y cinco días después del trasplante, el paciente experimentó la enfermedad injerto contra huésped aguda (EiChA) con afectación cutánea y gastrointestinal confirmada por biopsia. Para tratar esto, se administró metilprednisolona por vía intravenosa 1 mg/Kg durante 5 días con suspensión gradual en combinación con budesonida oral. Finalmente, el paciente falleció dado que la EiChA fue refractaria al tratamiento.

DISCUSIÓN

La LLC es una enfermedad que se presenta predominantemente en la población adulta, cuya mayor incidencia está alrededor de los 72 años. En nuestro caso el paciente se diagnosticó a los 52 años y no tenía comorbilidades asociadas (1). El análisis genético demostró delección 17p13.1 (locus del gene *TP53*), mientras que el inmunofenotipo fue CD38+, factores de alto riesgo e indicadores de una enfermedad agresiva con mal pronóstico. Además, Esta combinación de factores se asocia con poca respuesta a la quimioterapia y recaída temprana (8).

Desde el punto de vista del análisis genético de *TP53*, el porcentaje de clones con delección 17p es importante para determinar el curso de la LLC. Los pacientes con un nivel bajo (< 25 %) de delección 17p tienen efectos favorables, mientras que aquellos con un nivel alto (> 25 %) se comportan en sentido opuesto (6). Dado que los resultados de FISH del paciente mostraban que el 53 % de sus células tenían delecciones monoalélicas de *TP53*, se considera que presentaba un pronóstico desfavorable.

Con respecto al tratamiento de la LLC, la quimioterapia FCR con base en fludarabina (análogo de purina), ciclofosfamida (agente alquilante) y rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20) se utiliza con frecuencia. Esta es eficaz en el agotamiento de los linfocitos neoplásicos en la sangre periférica, pero no en el tejido linfoide o la médula ósea (9). Por esta razón, puede aumentar la inmunidad de las células cancerosas y no se considera un tratamiento eficiente para los pacientes de alto riesgo. Normalmente, los pacientes con delección 17p no responden bien cuando se tratan con FCR, lo que conduce a una tasa de supervivencia libre de progresión de ≤ 1 año en la mayoría de los casos (10).

En ciertas ocasiones, la LLC se trata con bendamustina, anticuerpos monoclonales como alemtuzumab y ofatumumab, altas dosis de corticosteroides, el inhibidor de BCL-2, venetoclax, inhibidores del receptor de células B (BCR), ibrutinib o idelalisib. Ibrutinib (un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)) e idelalisib (un inhibidor selectivo de la fosfoinosítido 3', quinasa delta (PI3K δ)) se dirigen a la vía BCR, aumentando la tasa de supervivencia y la proliferación de las células neoplásicas. Estos fármacos demuestran altas tasas de respuesta y tolerancia en los pacientes con la delección

17p. Es poco común tener una remisión completa en pacientes con mutaciones en *TP53*; las tasas de recaída son mucho más altas y la de supervivencia global disminuye en comparación con los pacientes sin esta mutación (11). Por esta razón, la presencia de la delección 17p o una mutación de *TP53* es el parámetro más importante para decidir el tratamiento de la LLC.

Con base en lo anterior, se consideró FCR e ibrutinib como el tratamiento de primera línea; pero las regulaciones de Colombia no permitían el uso de ibrutinib para personas con LLC en el año en que se realizó el tratamiento (12). Debido a esta regulación, se definió el inicio de quimioterapia FCR y completó los seis ciclos con adecuada tolerancia. Al finalizar el tratamiento se encontró que la EMR en médula ósea era positiva, siendo de alto riesgo (≥ 10 -20 %), lo cual está relacionado con una baja supervivencia y un alto riesgo de recaída (13).

El trasplante de precursores hematopoyéticos (HSCT) sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo para este tipo de pacientes. Idealmente, los sujetos con esta enfermedad deben ser menores de 70 años, no tener comorbilidades importantes, deben pasar por el trasplante después de una remisión completa o una buena respuesta a las terapias anteriores. El 50 % de los pacientes que son sometidos a un HSCT alcanzan EMR (14). Factores de riesgo de mal pronóstico de la LLC, asociados a la baja respuesta a la quimioterapia, no afectan la eficacia del HSCT. Con este tratamiento es posible una supervivencia sin enfermedad a largo plazo, incluso en pacientes con LLC de alto riesgo. Mediante el uso de HSCT podemos lograr la remisión y quimerismo completo, que mejora la tasa de supervivencia global.

CONCLUSIONES

Las terapias para la LLC han cambiado en los últimos años, desde el uso de medicamentos que inhiben el ciclo celular hasta la implementación de anticuerpos monoclonales e inhibidores de dianas intracelulares. Las mutaciones que confieren un mal pronóstico para la LLC incluyen la delección 17p. Esta alteración citogenética induce quimioresistencia y, por lo tanto, elegir la terapia adecuada para los pacientes con dicha condición genética se convierte en un desafío para el médico. La evidencia muestra que el HSCT es

una opción; sin embargo, actualmente se cuestiona su indicación debido a la disponibilidad de nuevas terapias dirigidas contra la LLC.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1266–87. DOI 10.1002/ajh.25595.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117(19):5019–32. DOI 10.1182/blood-2011-01-293050.
3. Enciso L, Rodríguez M, García J del S, Rosales J, Duque JE, Abello V, et al. Consenso Colombiano sobre el tratamiento de la Leucemia linfocítica crónica. *Rev colomb cancerol.* 2006;3341111(9):36–49.
4. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;104:169–82. DOI 10.1016/j.critrevonc.2016.06.003.
5. Rafei H, Kharfan-Dabaja MA. Treatment of Del17p and/or aberrant TP53 chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2018;11(1):1–12. DOI 10.1016/j.hemonc.2017.04.002.
6. Yuan YY, Zhu HY, Wu JZ, Xia Y, Liang JH, Wu W, et al. The percentage of cells with 17p deletion and the size of 17p deletion subclones show prognostic significance in chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosom Cancer.* 2019;58(1):43–51. DOI 10.1002/gcc.22692.
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745–60. DOI 10.1182/blood-2017-09-806398.
8. El-Kinawy NS, Sharaf HM, El-Hamid MA. Prognostic significance of del 17p, ZAP-70 and CD38 as independent indicators for B-CLL: Correlation to response to treatment and disease outcome. *Egypt J Med Hum Genet.* 2012;13(2):173–81.
9. Zhou Y, Tang G, Medeiros LJ, McDonnell TJ, Keating MJ, Wierda WG, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Mod Pathol.* 2012;25(2):237–45. DOI 10.1038/modpathol.2011.158.
10. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DLC de, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(4):346–57. DOI 10.1016/j.bjhh.2016.07.004.
11. Molica S, Matutes E, Tam C, Polliack A. Ibrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: 5 years on. *Hematol Oncol.* 2020;38(2):129–36. DOI 10.1002/hon.2695.
12. Bohorquez L, Abello V, Solano MH, Casas C, Espinosa D, León G. Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Single Center Experience in Bogotá, Colombia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(September):S285. DOI 10.1016/j.clml.2019.07.225.
13. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, Von Tresckow J, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic Leukemia (CLL) who achieve partial response: Comprehensive analysis of two phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3758–65. DOI 10.1200/JCO.2016.67.1305.
14. Hill BT, Ahn KW, Hu Z, Aljurf M, Beitinjaneh A, Cahn J, et al. Assessment of Impact of HLA Type on Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Mar;24(3):581–586. DOI 10.1016/j.bbmt.2017.10.015.

