

Displasia Multilinaje y Mutación de Nucleofosmina 1 (NPM-1)

Multilineage dysplasia and Nucleophosmin 1 (NPM-1) mutation

Courreges V., Pezzola M., Pastoriza S., Fuente M., Massone R., Chavarri A., López Ares L.

Servicio de Hematología. Hospital Carlos G. Durand.

mavi.pezzola@live.com.ar

COORDINADORAS: Paola Ochoa, Adriana Vitriu

*Fecha de recepción: 28/02/2014
Fecha de aprobación: 21/03/2014*



ATENEO
ANATOMOCLÍNICO

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 1: 48-52
Enero - Abril 2014

AGRADECIMIENTOS: Dra. María G. Flores
Dra. Verónica I. Verri

Resumen

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una hemopatía clonal maligna que compromete la hemopoyesis normal, y cursa con acumulación de blastos patológicos en la médula ósea.

Diferentes mutaciones pueden causar cambios morfológicos similares pero con pronósticos diversos. La mutación de la NPM1 es una de las alteraciones genéticas recurrentes más frecuentes en la LMA. Este tipo de alteración se presenta generalmente sin historia previa de síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo y se asocia a buen pronóstico (en ausencia de FLT3-ITD).⁽¹⁾

La displasia multilinaje constituye para la WHO un criterio para clasificar a la enfermedad como LMA con cambios relacionados a mielodisplasia; además es considerada como un posible indicador de alteraciones citogenéticas de alto riesgo. Sin embargo, estudios recientes^(2,3) sugieren que cuando la misma se halla asociada a la mutación de NPM1, esta alteración en última instancia es la que determina el pronóstico.

Palabras claves: Leucemia Mieloide Aguda, Mielodisplasia, Nucleofosmina-1

Abstract

Acute Myeloblastic Leukemia (AML) is a clonal malignant expansion of myeloid blasts in bone marrow. There are different molecular mutations that can cause similar morphologic changes, although they can imply different prognosis. Nucleophosmin 1 (NPM-1) is frequently expressed in AML cells. This mutation usually appears in patients without previous history of myelodysplastic-myeloproliferative disease and it is associated to favorable prognosis, in absence of FLT3-ITD1.

Multilineage dysplasia is considered criteria by WHO to classify AML as secondary to myelodysplastic syndromes and is also associated to high risk cytogenetics. However, recent studies^{2,3} suggest that when multilineage dysplasia is associated to NPM mutation it does not modify its favorable prognosis.

We describe the case of a 20 year-old woman diagnosed with AML associated to dysplastic features, normal cytogenetic and NPM1 mutated.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, Nucleophosmin-1

Caso clínico

Mujer de 20 años, sin antecedentes de relevancia que comienza con infecciones recurrentes que no resuelven a pesar del tratamiento adecuado, astenia, adinamia y pérdida de 8 kilos peso 3 meses antes de la consulta. Se presenta en septiembre del 2013 pálida, asténica, compensada hemodinámicamente, sin signos de sangrado, sin adenopatías ni visceromegalias palpables. En el laboratorio se detecta: Hematocrito 12%, Hemoglobina 3 g/dl, leucocitos 2150/mm³ y plaquetas 100.000/mm³. Se realiza un frotis de sangre periférica donde se aprecia: Serie roja: Anisocitosis. Serie Blanca: 10% de elementos inmaduros de

tamaño intermedio con núcleo de cromatina laxa y aumento de relación núcleo/citoplasma, citoplasma escaso con contenido finamente granular; 58% de linfocitos, 22% de monocitos y 10% de neutrófilos, algunos con morfología pelgueroide.

En la punción de médula ósea (MO) (ver imágenes 1 y 2) se observan megacariocitos con alteraciones nucleares, la serie eritroide tiene asincronismo madurativo, eritroblastos binucleados y gemación nuclear, coexiste la presencia de micromegacariocitos e infiltración por elementos inmaduros de mediano tamaño de borde regular, cromatina laxa, ausencia de nucleolo y escaso citoplasma granular, que en algunos elementos muestra gemación.

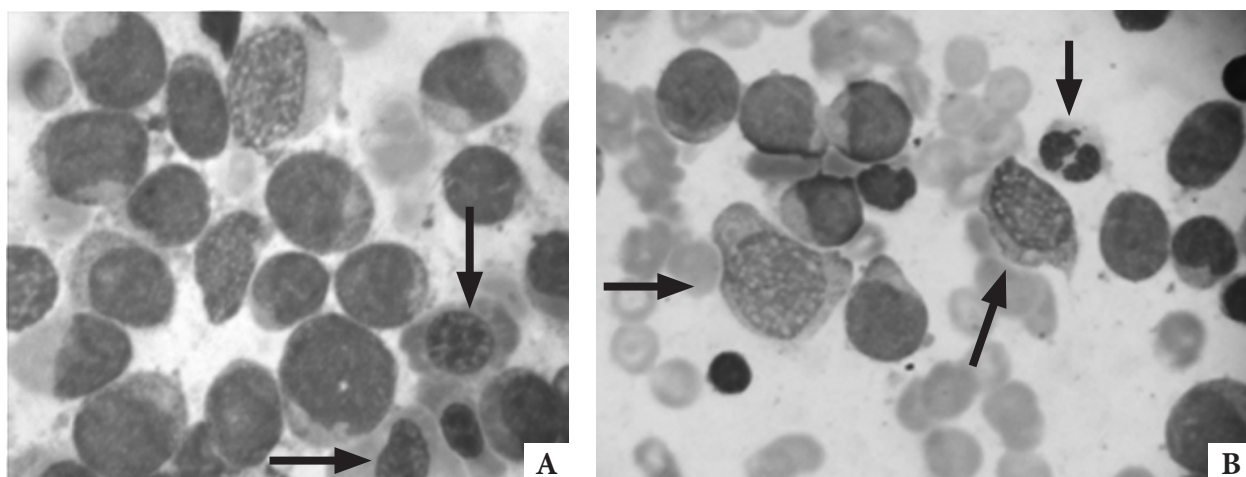


Imagen 1: Aspirado de médula ósea del diagnóstico (May Grunwald -Giemsa): A) infiltración por blastos y remanente eritroide con asincronismo madurativo B) precursores eritroides con marcado asincronismomadurativo y neutrófilo pelgueroide.

Se solicitó citometría de flujo de MO: 36% de células patológicas. CD45+ CD13+ CD33+ CD117+ CD38+ DR+HET MPO(+/-) CD7+d CD3ic- CD34(+/-). 6% de monocitos de los cuales el 86% son inmaduros, CD64+ CD14- CD36-, aumento de basófilos y alteración de los patrones de maduración granulocítica. Con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda se decide inicio de quimioterapia esquema 7/3 con citarabina 100mg/m² por 7 días más idarrubicina 12 mg/m² por 3 días.

En el día +14 de quimioterapia, se evidenció médula ósea aplásica y ausencia de enfermedad residual mínima (EMR) por citometría de flujo. En el día+ 27 de quimioterapia presenta primer recuento de neutrófilos mayores a 1.000/mm³. En el día + 30 de quimioterapia se realiza una nueva punción de médula ósea que confirma remisión hematológica y EMR

negativa. Se recibe en este momento el informe de anatomía patológica: infiltración de médula ósea por leucemia aguda con cambios relacionados a mielodisplasia con células inmaduras positivas para mieloperoxidasa, CD68+, CD34+ (1%), CD117+ (40%). Se recibe informe de estudio citogenético: 46 XX en 20 metafases. El estudio de histocompatibilidad de la paciente y su grupo de hermanos confirma la presencia de un donante histoidéntico.

Dado que se trata de una paciente joven, portadora de una LMA con citogenético normal, con alteraciones morfológicas que sugieren LMA relacionada a mielodisplasia, que cuenta con un donante histoidéntico se considera candidata a trasplante alogénico relacionado en primera remisión completa.

Antes de proceder a la consulta al centro de trasplante, se solicitan otros estudios adicionales no dis-

ponibles de rutina en el medio hospitalario. Sobre material preservado desde el diagnóstico se estudia la presencia de mutación de NPM1 y FLT3-ITD (duplicaciones internas en tándem de la tirosina kinasa 3 relacionada a fms), con resultado positivo para la mutación de NPM1 en ausencia de FLT3-ITD. En vista de estos nuevos hallazgos se decide continuar

con altas dosis de citarabina (HDAC) como terapia de post remisión postergando el trasplante para una eventual recaída.

La paciente ha completado satisfactoriamente tres ciclos de HDAC y se encuentra en remisión hematológica completa a seis meses del diagnóstico.

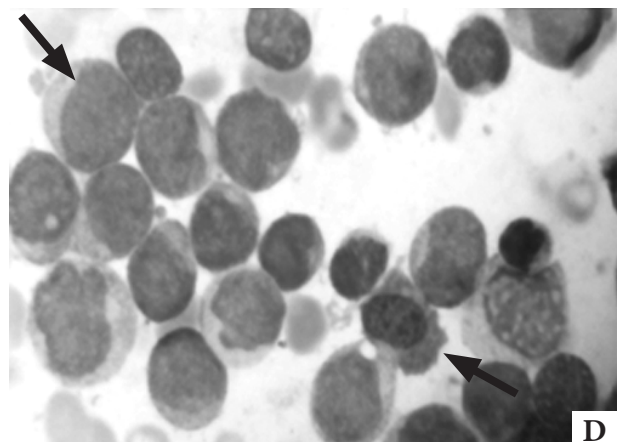
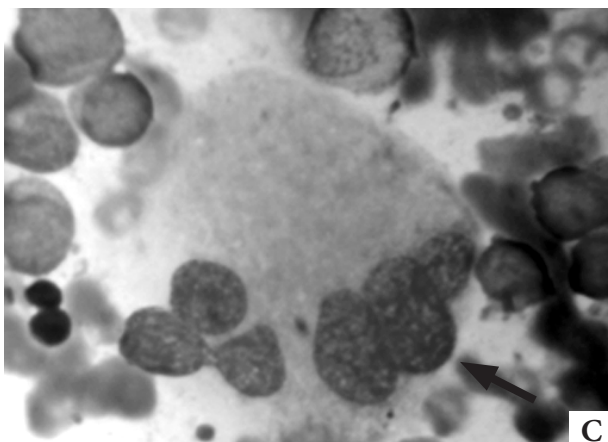
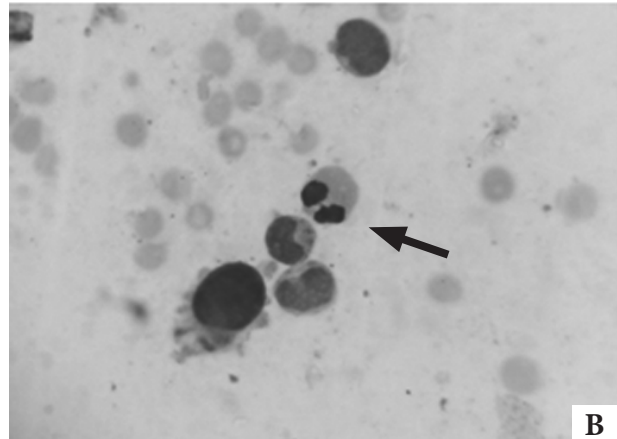
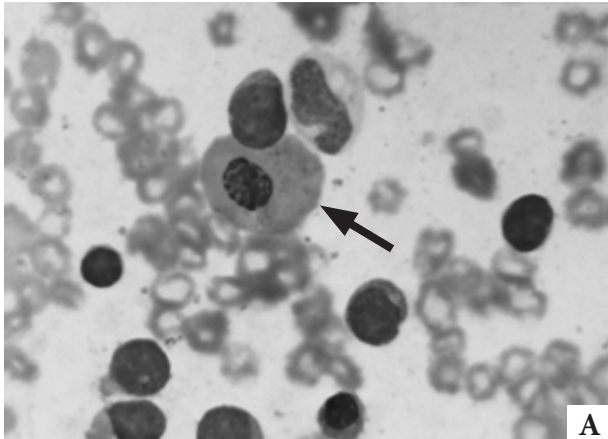


imagen 2: Aspirado de médula ósea del diagnóstico (May Grunwald –Giemsa): A) Eritroblasto con asincronismo madurativo. B) Eritroblasto con puente internuclear, micromegacariocito. C) Megacariocito anomalías de la segmentación nuclear. D); elementos blásticos y precursor eritroide con asincronismo.

Discusión

La LMA asociada a NPM1 tiene mutaciones que generalmente involucran al exón 12 del gen de NPM1.⁽¹⁾ La expresión citoplasmática aberrante de la nucleofosmina es un marcador sucedáneo de ésta mutación genética. Este tipo de LMA frecuentemente tiene rasgos mielomonocíticos o monocíticos y típicamente se presenta de novo en pacientes con cariotipo normal. Esta mutación es una de las alteraciones genéticas recurrentes más frecuentes en LMA; tiene

una prevalencia que aumenta con la edad (2-8% de los casos de LMA de la niñez y 27-35% de los casos de LMA del adulto) y suele estar presente en el 48 al 64% de la LMA del adulto con cariotipo normal. Apparently esta enfermedad, considerada una entidad provisional dentro de la clasificación de neoplasias hematológicas de la WHO de 2008, tendría mayor prevalencia en el sexo femenino. Los pacientes habitualmente presentan anemia y trombocitopenia aunque con frecuencia tienen recuentos de leucocitos y plaquetas mayores que en otros tipos

de LMA. En ocasiones pueden mostrar compromiso extramedular (encías, ganglios y piel). En cuanto a la morfología se ha señalado una fuerte asociación entre la LMA mielomonocítica y LMA monocítica y la mutación NPM1, entre el 80 y 90% de las leucemias monocíticas muestran mutación de NPM1. Sin embargo, las mutaciones de NPM1 también se detectaron en la LMA con y sin maduración y en la eritroleucemia aguda. Un subgrupo de LMA con esta mutación muestra displasia multilinaje, estos casos usualmente tienen un cariotipo normal y los blastos son CD34 negativos, lo que constituye el rasgo más característico del inmunofenotipo. El diagnóstico requiere de la detección de la lesión genética mediante técnicas moleculares o inmunohistoquímica, la que demostrará compromiso de dos o más linajes en la MO con expresión citoplasmática aberrante de NPM 1 en la mayoría de los casos.

Como se ha mencionado el cariotipo generalmente es normal aunque entre un 5-15% de los casos puede haber aberraciones cromosómicas que incluyen + 8, del (9q) +21,+4 y -Y, Casi el 40%⁽¹⁾ de la LMA con NPM1 también presentan FLT3-ITD, si bien la NPM1 parecería preceder a FLT3-ITD y éstas leucemias son genéticamente más estables durante la evolución de la enfermedad. La LMA con NPM1 positivo, típicamente muestra buena respuesta a la quimioterapia de inducción y con cariotipo normal y en ausencia de FLT3-ITD tiene un pronóstico característicamente favorable. La coexistencia de FLT3-ITD confiere un peor pronóstico, aunque los pacientes con FLT3-ITD positivo NPM1 positivo tienen mejor pronóstico que aquellos que carecen de NPM1. Los pacientes jóvenes NPM1 positivo - FLT3-ITD negativo, tendría un pronóstico comparable a los pacientes con LMA con t(8;21) (q22;q22) o inv (16).^{1,2,9} Durante la elaboración de la clasificación WHO de 2008 no era claro si el genotipo NPM1+ FLT3-ITD- también le confería buen pronóstico a la LMA con aberraciones cromosómicas o displasia multilinaje. De hecho, en la publicación se incluye a los pacientes con LMA con displasia multilinaje y cariotipo normal que presentan alteraciones de NPM1, FLT3 y CEBPA dentro de los casos de LMA con cambios relacionados a mielodisplasia (displasia multilinaje). Esta clasificación del subgrupo LMA asociada a mielodisplasia por los hallazgos de alteraciones morfológicas, requiere la presencia de displasia en más del 50% de las células de al menos dos linajes.

Sin embargo, estudios posteriores^(2,3) sugieren que los rasgos mielodisplásicos no tienen impacto biológico ni pronóstico en la LMA cuando ésta es concomitante a la presencia de la mutación de NPM1. En 2009 Brunangelo Falini y col^(2, 6, 7) publicaron un estudio sobre 318 pacientes con LMA con NPM1+ y encontraron rasgos de displasia multilinaje en 23%. Salvo por un leve predominio masculino y una menor presencia de FLT3-ITD en los pacientes con displasia no observaron otras diferencias entre aquellos pacientes con LMA con NPM1 mutada con y sin displasia. El inmunofenotipo característico (CD34-), el perfil de expresión génica (regulación en menos de CD34 y regulación en más de los genes HOX) también fue equivalente en ambos grupos, además la sobrevida libre de eventos no difirió entre los pacientes con NPM1 mutado independientemente de la presencia de displasia y la falta de impacto en la supervivencia se confirmó mediante un análisis de multivarianza que destacó que FLT3-ITD es el único factor pronóstico significativo en LMA con NPM. Estos hallazgos sugieren fuertemente que las mutaciones de NPM1 antes que la presencia de displasia dicta los rasgos distintivos de la LMA NPM1 y que independientemente de estas alteraciones morfológicas, la LMA con NPM1 representa una entidad distinta de la LMA con cambios relacionados a mielodisplasia. Posteriormente otro grupo evaluó el valor pronóstico de la displasia multilinaje en la LMA de novo de los pacientes con citogenético de riesgo intermedio y NPM1: el grupo a cargo de Diaz Beyá y col³ estudió una cohorte de 130 pacientes con LMA con citogenético con riesgo intermedio y detectó displasia en el 25 % de los casos. De manera interesante la frecuencia de NPM1 y FLT3-ITD no difirió entre los pacientes con y sin displasia (59% vs 50% y 31% vs 38% respectivamente)⁽³⁾. La mutación de la NPM1 se encontró en el 52% de los casos. La mielodisplasia se observó en el 28% de los pacientes con NPM1 mutada y en el 21% de los pacientes con NPM1 negativa. La evolución de los pacientes con NPM1 mutada fue similar en ambos grupos (con y sin displasia) con respuesta del 95% y 85% y una sobrevida a los 5 años del 56% y 46% respectivamente. Por otro lado en los pacientes con NPM1 negativa en los que se observó mielodisplasia mostraron una menor respuesta a la quimioterapia de inducción 53% vs 85%. Cuando el análisis se restringió a los pacientes menores a 60 años se evidenció una menor sobrevida

a los 5 años. Estos resultados muestran que si bien los rasgos displásicos son una característica común en la LMA NPM1 positiva ésta no confiere un peor pronóstico y la relevancia pronóstica parece dependiente del estado mutacional de NPM1. Mientras que la mielodisplasia predice una mala evolución en los pacientes con NPM1 no mutada parecería carecer de valor pronóstico en los pacientes con LMA con NPM1 positivo.

Conclusión

Como hematólogos en formación presentamos este caso para destacar el valor de las nuevas tecnologías que permiten una mejor estratificación pronóstica de los pacientes, permitiendo así ofrecerles una terapia adaptada al riesgo; sin embargo en un medio donde no todos los recursos diagnósticos se encuentran universalmente disponibles es necesario jerarquizar adecuadamente la historia clínica, la observación al microscopio óptico (con la guía de un observador experto) y la correcta interpretación del inmunofenotipo por citometría de flujo. Particularmente en el caso de ésta paciente resultó relevante la ausencia de una historia clínica sugestiva de displasia de muy larga evolución y el inmunofenotipo característico con escasa expresión de CD34 en contexto de una morfología de displasia por lo que para decidir la terapia de post remisión se sumaron esfuerzos para investigar la presencia de NPM1 y FLT3-ITD lo que resultó en un cambio de la conducta terapéutica.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Bibliografía

1. World Health Organization Classification of Tumours. 4th edition 2008.
2. Brunangelo Falini, Katja Maciejewski, Tamara Weiss, et al. Multilineage dysplasia has no impact on biologic, clinicopathologic, and prognostic features of AML with mutated nucleophosmin (NPM1). *blood*-2009-08-240457v1 115/18/3776.
3. Marina Díaz-Beyá, María Rozman, Marta Pratcorona, et al. The prognostic value of multilineage dysplasia in de novo acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics is dependent on NPM1 mutational status. *Blood* December 23, 2010 vol. 116 no. 266147-6148
4. Torsten Haferlach, Claudia Schoch, Helmut Löffler, et al. Morphologic Dysplasia in De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) Is Related to Unfavorable Cytogenetics but Has No Independent Prognostic Relevance Under the Conditions of Intensive Induction Therapy: Results of a Multiparameter Analysis From the German AML Cooperative Group Studies. doi: 10.1200/JCO.2003.08.005JCO January 15, 2003 vol. 21no. 2 256-265.
5. Olga K. Weinberg, Mahesh Seetharam, Li Ren, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *blood*-2008-10-182782v1 113/9/1906.
6. Brunangelo Falini, Ildo Nicoletti, Massimo F. Martelli, and Cristina Mecucci. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc⁺ AML): biologic and clinical features. *blood*-2006-07-012252v1 *blood*-2006-07-012252v2 109/3/874.
7. Brunangelo Falini, Maria Paola Martelli, Niccolò Bolli, et al. Acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1): is it a distinct entity? *blood*-2010-08-299990v1 17/4/1109
8. Susanne Schnittger, Claudia Schoch, Wolfgang Kern, et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. 2005-06-2248v1 106/12/3733.
9. Roel G. W. Verhaak, Chantal S. Goudswaard, Wim van Putten, et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. 2005-05-2168v1 106/12/3747.