

## Leucemia linfoblástica aguda: mecanismos genéticos

### Acute lymphoblastic leukemia. Genetic mechanisms.

Gerardo López-Hernández

#### Resumen

La leucemia linfoblástica aguda es el padecimiento oncológico más común en niños. Es una enfermedad genéticamente compleja que persiste como causa importante de mortalidad relacionada con el cáncer infantil. Su actual éxito terapéutico es el producto de los avances en el entendimiento de su perfil genómico, que resulta en la precisa asignación del riesgo en función de las características biológicas y clínicas de los pacientes al diagnóstico, así como la respuesta al tratamiento con la modulación adecuada de la intensidad de la quimioterapia. Esta revisión describe el panorama genético actual de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia linfoblástica aguda; cáncer infantil; tratamiento; pronóstico.

#### Abstract

Acute lymphoblastic leukemia is the most common malignancy of childhood. It's a genetically complex entity that persists as an important cause of mortality related to childhood cancer. Its current therapeutic success is product of advances in the understanding of its genomic profile, resulting in the precise allocation of risk based on the biological and clinical characteristics of patients at diagnosis, as well as the response to treatment with appropriate modulation of chemotherapy intensity. This review describes the current genetic picture of pediatric acute lymphoblastic leukemia.

**KEYWORDS:** Acute lymphoblastic leukemia; Childhood cancer; Therapeutics; Prognosis.

Departamento de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

**Recibido:** 4 de junio 2019

**Aceptado:** 12 de julio 2019

#### Correspondencia

Gerardo López Hernández  
loherge@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

López-Hernández G. Leucemia linfoblástica aguda: mecanismos genéticos. Hematol Méx. 2019 octubre-diciembre;20(4):273-277.  
<https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i4.3516>

## ANTECEDENTES

La leucemia aguda representa 35% de las neoplasias malignas en pediatría, con incidencia de 63.2 casos por millón de niños. De éstos, 89.1% de los casos corresponde a leucemia linfoblástica aguda, con edad promedio de aparición entre 2 y 6 años y predominio en hombres en comparación con mujeres (1.3:1).<sup>1</sup> Su causa aún no es del todo comprendida. Se asocian en 5% con exposición a radiación ionizante o síndromes genéticos congénitos (Down, ataxia, telangiectasia, Nijmegen, neurofibromatosis, anemia de Fanconi, Bloom), pero en el restante 95% de los casos su etiopatología se postula como un proceso de varios pasos, donde las mutaciones somáticas son el punto de inicio. Cuando éstas ocurren durante la vida fetal requieren eventos posnatales que contribuyan a la acumulación de mutaciones secundarias que confieran susceptibilidad proliferativa. De acuerdo con lo anterior, se han identificado diferentes polimorfismos que interfieren con la función normal de un gen, afectando una vía metabólica específica y, por tanto, haciendo susceptible a la aparición de leucemia aguda. Entre los polimorfismos asociados con la aparición de leucemia en la niñez están: *CYP2E1*, *GSTM1*, *NQO1*, *NAT2*, *BCB1* (*MDR1*), *ARID5B*, *CEBPE*, *GATA3* e *IKZF1*. Además, también se ha demostrado un efecto de interacción de éstos con exposiciones ambientales y a productos químicos, como pinturas, pesticidas, insecticidas, tabaco, alcohol y trihalometanos.<sup>2</sup>

Una clave en los esquemas de tratamiento convencionales contra la leucemia linfoblástica aguda es la estratificación de los pacientes en diferentes grupos de riesgo con base en las características clínicas y biológicas del paciente y de la leucemia (criterios de Roma/Instituto Nacional del Cáncer), así como la respuesta temprana a la terapia. Alrededor de 75% de los casos de leucemia linfoblástica aguda muestran aneuploidía o translocaciones cromosómicas recurrentes, que tienen implicaciones en el pronóstico.<sup>3</sup>

## Leucemia linfoblástica aguda de precursores B (LLA-B)

### *Anormalidades numéricas*

En algunos pacientes, las células leucémicas se caracterizan por la pérdida o ganancia de cromosomas. Los cromosomas adicionales implicados con más frecuencia son: X, 4, 6, 10, 14, 17, 18, y 21. En general, la alta hiperdiploidía (> 50 cromosomas por célula leucémica), ocurre en 25% de los niños con leucemia linfoblástica aguda, particularmente entre 2 y 9 años de edad y se asocia con características clínicas que confieren pronóstico favorable con la administración de quimioterapia de intensidad reducida. Los resultados clínicos inferiores anteriormente vinculados con baja hiperdiploidía (47-50 cromosomas) parecen mejorar con los actuales regímenes de tratamiento.<sup>4,5</sup> La leucemia linfoblástica aguda hipodiploide (< 46 cromosomas) puede dividirse en alta hipodiploidía (40-45 cromosomas), baja hipodiploidía (32-39 cromosomas) y casi haploidía (24-31 cromosomas). Se manifiesta en 0.5-2% de las leucemias linfoblásticas agudas en pediatría, con igual incidencia entre hombres y mujeres. Se asocia con menor supervivencia, particularmente en quienes también tienen enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción a la remisión. La leucemia linfoblástica aguda casi haploide se manifiesta a una edad media de cinco años, mientras que la baja hipodiploidía ocurre a cualquier edad, pero predomina a una edad media de 11.5 años. En la leucemia linfoblástica aguda casi haploide, las disomías retenidas comprenden principalmente los cromosomas X/Y, 8, 10, 14, 18 y 21, mientras que la retención de las disomías X/Y, 1, 5, 6, 8, 10, 11, 14, 18, 19, 21 y 22 se ve en la leucemia linfoblástica aguda con baja hipodiploidía. Ambos grupos muestran una cuenta de glóbulos blancos relativamente baja al diagnóstico (< 50 × 10<sup>3</sup>/μL). La LLA-B hipodiploide generalmente es positiva para CD19, CD34, CD79a citoplasmático y TdT.

La leucemia linfoblástica aguda casi haploide habitualmente también es positiva para CD10, mientras que la leucemia linfoblástica aguda de baja hipodiploidía puede ser positiva o negativa. Los niños con baja hipodiploidía muestran mutaciones germinales en *TP53*, consistente con síndrome de Li-Fraumeni.<sup>6</sup>

### Translocaciones

El gen de fusión *ETV6-RUNX1* (sin: *TEL/AML1*) codificado por la  $t(12;21)(p13;q22)$  es una alteración citogenética de pronóstico favorable, con alta frecuencia en pacientes pediátricos. Esta traslocación no suele detectarse mediante estudios de citogenética convencionales, porque no altera de manera sustancial el patrón de bandeado de los cromosomas implicados. Cuando se estudia por hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se encuentra en 16-32% de los casos de leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica. Al igual que con la hiperdiploidía, afecta principalmente a niños menores de 10 años, en especial entre 3 y 6 años, con inmunofenotipo precursor de célula B y que puede expresar CD13 y CD33.<sup>4,7</sup> Otra traslocación recurrente en LLA-B es  $t(1;19)(q23;p13)$ , que resulta en la fusión en *TCF3-PBX1* (sin: *E2A-PBX1*). Anteriormente vinculada con pronóstico desfavorable, este rearrreglo no se considera más un factor de mal pronóstico con los protocolos contemporáneos de tratamiento, aunque estos pacientes parecieran tener mayor riesgo de recaída al sistema nervioso central.<sup>8</sup> En contraste, la  $t(17;19)(q22;p13)$  que codifica el gen de fusión *TCF3-HLF* define a un subtipo raro de leucemia linfoblástica aguda (< 1% en todas las edades) que típicamente se relaciona con recaída y muerte en los primeros dos años tras el diagnóstico. Las translocaciones somáticas de *KMT2A* (metiltransferasa 2A específica de lisina; anteriormente *MLL* [leucemia de linaje mixto]) ocurren en 75% de los lactantes me-

nores de un año con LLA-B, particularmente en los menores de seis meses de edad. Éste es un oncogén promiscuo que involucra hasta 100 parejas de fusión, la más común es  $t(4;11)(q21;q23)$ , presente en 60-80% de los casos de LLA-B en lactantes menores de un año. Todos los tipos de rearrreglos, como  $t(4;11)/KMT2A(MLL)-AF4$ ,  $t(11;19)/KMT2A(MLL)-ENL$  y  $t(9;11)/KMT2A(MLL)/AF9$  se asocian con un pronóstico sombrío (< 50% de supervivencia a cuatro años), particularmente en lactantes cuya edad sea < 90 días al diagnóstico e hiperleucocitosis  $\geq 300,000/\mu\text{L}$ . En términos clínicos se manifiesta con altas cargas tumorales, visceromegalias masivas e infiltración al sistema nervioso central. El inmunofenotipo habitualmente es pro-B (CD10-, TdT+, HLA-DR+, CD19+) y con expresión aberrante de antígenos mieloides. En niños mayores de un año, esta asociación de mal pronóstico parece solo corresponder a *KMT2A(MLL)-AF4*.<sup>3-5,7</sup> El rearrreglo *BCR-ABL-1* resultado de la fusión  $t(9;22)(q34;q11.2)$  (cromosoma Filadelfia [Ph+]), se manifiesta en 3-5% de los niños con LLA-B y se le asociaba particularmente con pronóstico catastrófico en la era pretratamiento con inhibidores de tirosinasa (TKI), con supervivencia de 35% a tres años. La mayoría de los casos de LLA-Ph+, además, muestran deleciones en factores de transcripción que regulan el desarrollo de células B (por ejemplo, *IKZF1* [ikaros] y *PAX-5* [paired box 5]). La información generada a partir de ensayos clínicos recientes muestra que la terapia combinada con imatinib y quimioterapia citotóxica intensa incrementa sustancialmente la supervivencia en niños con Ph+, minimizando la necesidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera remisión.<sup>9,10</sup> La leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia (Ph)-like (también llamada *BCR-ABL1*-like) es un subtipo de LLA-B que muestra expresión génica similar a la LLA-B Ph+, pero carece de la proteína de fusión *BCR-ABL1* expresada por la  $t(9;22)(q34.1q11.2)$ . A menudo se manifiesta con características clínicas desfavorables que le

confieren mal pronóstico, a pesar de ser tratadas con esquemas de quimioterapia intensos. En comparación con LLA Ph+, la LLA Ph-like es tres a cuatro veces más común en niños. Representa 12 a 15% de los niños con LLA-B; hasta 10% de los pacientes con riesgo estándar y 13-14% de los pacientes en riesgo alto. La proporción de hombres sobre mujeres es de 2:1, con mayor prevalencia en hispanos, así como cuenta de leucocitos > 100,000/ $\mu$ L al diagnóstico y suelen tener mayor frecuencia de enfermedad mínima residual positiva o falla al final de la inducción a la remisión. La supervivencia libre de evento y supervivencia general reportada en niños y adolescentes es de 24.1 vs 41% y 72.8 vs 65.8%, respectivamente. Semejante a LLA-B Ph+, LLA Ph-like muestra alta frecuencia de alteraciones en *IKZF1* (70 a 80%). Se han descrito distintas clases de alteraciones que resultan en alteración de diversas cinasas, éstas incluyen la activación de la señalización de *JAK-STAT* (involucra *CRLF2*, *JAK2*, *EPOR*), fusiones clase-ABL (*ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*, *PDGFRA* y *PDGFRB*); mutaciones en la vía de *RAS* (*KRAS*, *NRAS*, *NF1*, *PTPN11*) y con menos frecuencia, fusiones (*NTRK3*, *PTK2B*, *BLNK*). Los rearrreglos de *CRLF2* (*cytokine receptor-like factor 2*) ocurren en 50% de los casos de LLA Ph-like, incluyendo la fusión entre *P2RY8* (*purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 8*)-*CRLF2* y la translocación *IGH* (*immunoglobulin heavy locus*)-*CRLF2*. Éstos son más comunes en pacientes hispanos. De manera simultánea, las mutaciones puntuales en *JAK2* o *JAK1* ocurren en la mitad de los casos de LLA-B con rearrreglos de *CRLF2*. En 15 a 20% de los casos Ph-like sin rearrreglos *CRLF2* la señalización de activación vía cinasa ocurre mediante la translocación críptica de genes "clase ABL" *ABL1* (*Abelson kinase 1*), *ABL2* (*Abelson kinase 2*), *CSF1R* (*colony stimulating factor 1 receptor*) o *PDGFRB* (*plated-derived growth factor receptor beta*). Estos rearrreglos activan la señalización intracelular mediante la codificación de proteínas de fusión que activan receptores

tirosin cinasa y no tirosin cinasa. Otro 10-15% de LLA-B Ph-like alberga fusiones con *JAK2* o rearrreglos truncados de *EPOR*, lo que resulta en la activación de señalización vía *JAK/STAT*.<sup>11-13</sup>

### Leucemia linfoblástica aguda de célula T (LLA-T)

La LLA-T representa 10-15% de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría. Sus alteraciones genómicas son con frecuencia crípticas y el efecto pronóstico de éstas persiste poco entendido a la fecha. En consecuencia, estas alteraciones genómicas no se utilizan para asignar un riesgo, lo que en su lugar depende del estado en el sistema nervioso central al diagnóstico y la respuesta de la enfermedad mínima residual. Aproximadamente 50% de los niños con LLA-T tienen traslocaciones entre los genes del receptor de célula T y oncogenes o deleciones intersticiales que resultan en la yuxtaposición de dos genes. Los estudios integrales de perfiles de expresión genómica han facilitado el agrupamiento de LLA-T en cuatro subtipos principales: 1) *TLX1* (anteriormente *HOX11*), 2) *LYL1*, 3) *TAL1/LMO2* y 4) *TLX3* (anteriormente *HOX11L2*). Si bien se ha aclarado la importancia pronóstica y terapéutica de estos subconjuntos, los pacientes con alteraciones de *TLX1* parecen tener respuestas más favorables a la terapia estándar.

### CONCLUSIÓN

Los avances en la identificación en el perfil genómico de la leucemia linfoblástica aguda han permitido entender la forma en que esos genes interactúan entre sí, lo que ha resultado en implicaciones clínicas directas. La morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad pueden disminuir a través de la detección temprana, permitiendo la mejor estratificación de riesgo, además de la interacción directa con otras técnicas, como la vigilancia de la enfermedad mínima residual y la administración de terapia específica dirigida.

## REFERENCIAS

1. Rivera-Luna R, Leal-Leal C, Cárdenas-Cardós R y col. A survey of 4,076 children with cancer. Certain epidemiological aspects from a single Institution. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:598-605.
2. Brisson GD, Alves LR, Pombo-de-Oliveira MS. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *Ecanermedicalscience* 2015;14 (9):539. doi: 10.3332/ecancer.2015.539.
3. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy. *Cancer* 2015;121(20):3577-90. doi: 10.1002/cncr.29573.
4. Pieters R, Carroll W. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:1-20. doi: 10.1016/j.pcl.2007.11.002.
5. Tasian SK, Hunger SP. Genomic characterization of paediatric acute lymphoblastic leukaemia: an opportunity for precision medicine therapeutics. *Br J Haematol* 2017;176(6):867-882. doi: 10.1111/bjh.14474.
6. Safavi S, Paulsson K. Near-haploid and low-hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: two distinct subtypes with consistently poor prognosis. *Blood* 2017;129(4):420-423. doi: 10.1182/blood-2016-10-743765.
7. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;1:137-145. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.137.
8. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, et al. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia* 2009;23:1406-1409. doi: 10.1038/leu.2009.42.
9. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5175-5181. doi: 10.1200/JCO.2008.21.2514.
10. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. *Leukemia* 2014;28(7):1467-1471. doi: 10.1038/leu.2014.30.
11. Pui CH, Roberts KG, Yang JJ, Mullighan CG. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(8):464-470. doi: 10.1016/j.clml.2017.03.299
12. Roberts KG. The biology of Philadelphia chromosome-like ALL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30(3):212-221. doi: 10.1016/j.beha.2017.07.003.
13. Khan M, Siddiqi R, Tran TH. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: A review of the genetic basis, clinical features, and therapeutic options. *Semin Hematol* 2018;55(4):235-241. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.05.001.