

## **Isocromosoma Filadelfia en dos pacientes con leucemia mieloide crónica** Philadelphia isochromosome in two patients with chronic myeloid leukemia

Kalia Lavaut Sánchez<sup>1\*</sup>

Yamile Quintero Sierra<sup>1</sup>

Norbelys Hernández Aguilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

\*Dra. Kalia Lavaut Sánchez. ([rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu))

### **RESUMEN**

El cromosoma Filadelfia (Ph por su abreviatura del inglés “*Philadelphia*”) se presenta en más del 90 % de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Un cromosoma Ph extra es una de las alteraciones secundarias comúnmente observada como evolución clonal de la enfermedad y se puede presentar como un derivativo adicional o un isocromosoma del 22 derivativo. Es una alteración adquirida durante la progresión de la enfermedad con implicación pronóstica. Se presentan dos casos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, resistentes al tratamiento con mesilato de imatinib. En el estudio cromosómico con técnica de banda G se observaron en ambos pacientes líneas celulares con dos isocromosomas del derivativo del 22, 2ider (22) t (9; 22). El primer caso falleció en crisis blástica y el segundo luego de no responder al tratamiento de primera línea, se le indicó nilotinib pero su evolución fue no satisfactoria. Las alteraciones cromosómicas secundarias están asociadas con un impacto negativo en la supervivencia y progresión a fase acelerada y crisis blástica de la enfermedad.

**Palabras clave:** cromosoma Filadelfia; isocromosoma derivativo; leucemia mieloide crónica; BCR/ABL1.

## ABSTRACT

The Philadelphia chromosome (Ph) is present in more than 90% of patients with chronic myeloid leukemia. An extra Ph chromosome is one of the secondary alterations commonly observed in clonal evolution and it could be as an additional derivative or an isochromosome of the derivative. It is an alteration acquired during the progression of the disease with prognostic implications. We present two cases with a diagnosis of chronic myeloid leukemia, who showed resistance to treatment with imatinib mesylate. In both patients, the chromosomal study with G-band technique, show cell lines with two isochromosomes from the derivative of 22, 2ider(22)t(9; 22). The first case died in blast crisis and the second after not responding to the first line treatment, was prescribed nilotinib but the evolution was unsatisfactory. Secondary chromosomal alterations are associated with a negative impact on survival and the progression to accelerated phase and blast crisis of the disease.

**Keywords:** Philadelphia chromosome; derivative isochromosome; chronic myeloid leukemia; BCR/ABL1.

Recibido: 20/09/2018

Aceptado: 27/11/2018

## INTRODUCCIÓN

El cromosoma Filadelfia (Ph por su abreviatura del inglés "Philadelphia") es el resultado de la traslocación balanceada entre los cromosomas 9 y 22, t(9;22)(q34;q11). Se observa en más del 90 % de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC).<sup>(1)</sup>

Esta alteración cromosómica trae consigo la formación del gen de fusión BCR/ABL1 (Del inglés: *break point cluster region - Abelson leukemia*) debido a la transposición de la región 3' del oncogén ABL localizado en 9q34 a la región 5' del gen BCR en el locus 22q11. El gen de fusión codifica para una proteína quimérica con un dominio tirosina quinasa activado que promueve la continua proliferación celular e inhibe la apoptosis.

La duplicación del cromosoma Ph se adquiere durante la progresión de la enfermedad, aunque puede ser observada durante la fase crónica.<sup>(2)</sup> Trae como resultado copias adicionales del gen de fusión BCR/ABL1, lo cual se puede observar como un derivativo adicional, isocromosoma del 22 derivativo, entre otras formas de presentación.<sup>(3)</sup>

La terapia con inhibidores de la tirosina quinasa, como el mesilato de imatinib, es usada como tratamiento de primera línea en pacientes con LMC, bloquea la actividad tirosina quinasa e induce la apoptosis. La resistencia a la terapéutica ocurre como resultado del incremento de la expresión del gen de fusión debido a amplificación genómica, mutaciones en el dominio ABL del gen BCR/ABL1 o por alteraciones cromosómicas adicionales, como rearrreglos complejos del cromosoma Ph lo cual afecta la interacción con el medicamento.<sup>(4,5)</sup>

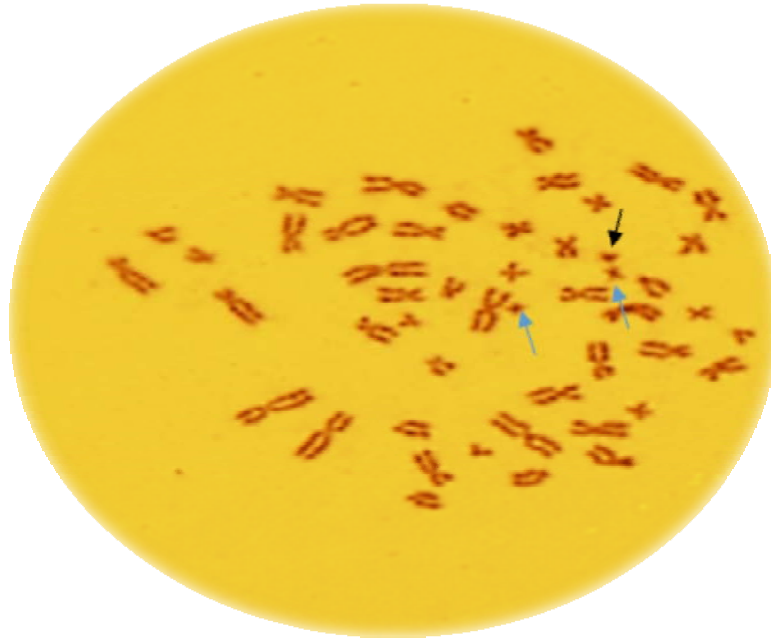
Se presentan dos casos con diagnóstico de LMC resistentes al tratamiento con imatinib. A ambos pacientes se les realizó estudio citogenético con bandeado GTG (banda G por tripsina) y Giemsa. En cada caso se observaron 20 metafases y el cariotipo fue descrito acorde al Sistema Internacional para la Nomenclatura de Citogenética Humana 2013.<sup>(6)</sup> El cariotipo (banda G) mostró en ambas muestras, líneas celulares con dos isocromosomas del Ph, 2ider(22)t(9;22), que remplazan al clásico cromosoma Ph. Lo que resulta en la presencia de cuatro copias del gen de fusión BCR/ABL1.

## PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

### Caso 1

Paciente femenina, de 59 años de edad, con diagnóstico de LMC en el año 2013 que debutó en fase acelerada de la enfermedad, con 8 % de blastos mieloides en médula ósea, esplenomegalia de más de 5 cm, anemia severa y conteo de leucocitos  $107 \times 10^9/L$ . Llevó tratamiento citorreductor con hidroxiurea y microdosis de arabinósido de citosina. Inició tratamiento con mesilato de imatinib en dosis de 400 mg/d, con remisión hematológica y citogenética de la enfermedad, pero no respuesta molecular. Mantuvo tratamiento por dos años, fecha en que comenzó con pancitopenia y se detectó crisis blástica mieloide de la enfermedad. En el estudio citogenético se observó línea celular con la traslocación t(9,22) y otra con dos isocromosomas del Ph, trisomía13 y un cromosoma marcador (Fig.1). Se aumentó la dosis de imatinib a 800 mg/d. La paciente comenzó con formación de anticuerpos contra el imatinib y se le añadió prednisona en dosis inmunosupresoras, presentó varios ingresos por sepsis urinaria y neumopatía inflamatoria; fue tratada con antibiótico e imatinib (800 mg/d). Falleció al año con un cuadro de neutropenia febril, sepsis grave y crisis blástica mieloide.

*Cariotipo:* se observó la presencia de dos líneas celulares, la primera con un cromosoma Filadelfia y la segunda con dos isocromosomas del Ph, trisomía13 y un cromosoma marcador (Fig 1) 46,XX,t(9;22)(q32;q11)[15]/49,XX,2ider(22)t(9;22)(q32;q11),+13? +mar [5]



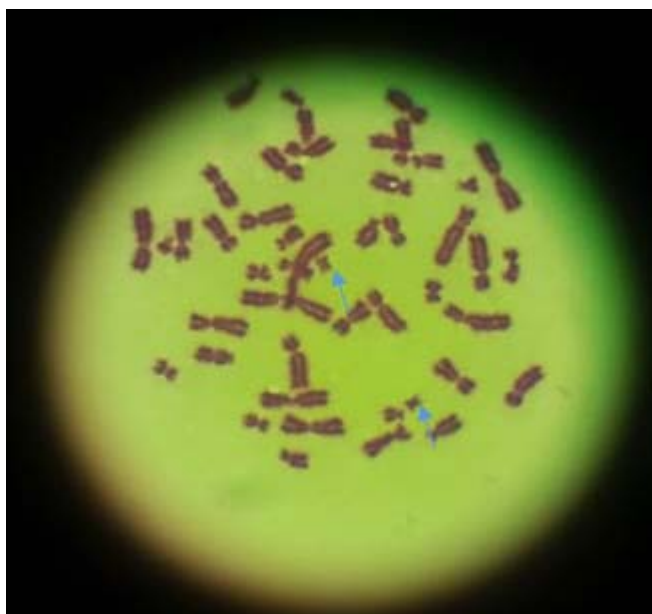
**Fig. 1-** Cariotipo con bandas GTG se observan dos copias de isocromosomas del Filadelfia (flechas azules) y un cromosoma marcador (flecha negra).

## Caso 2

Paciente masculino, de 45 años de edad, con diagnóstico de LMC en fase crónica de la enfermedad desde el año 2001; tratado con Interferón alfa recombinante y que alcanzó control hematológico de la enfermedad. A los cuatro años del diagnóstico, inició tratamiento con mesilato de imatinib en dosis de 400 mg/d, logrando respuesta hematológica y citogenética, pero nunca respuesta molecular. A los siete años de tratamiento con imatinib comenzó con leucocitosis y mielema, se detectó pérdida de la respuesta citogenética e incremento de blastos mieloides en la biopsia de médula ósea, por lo que se aumentó la dosis de imatinib a 600 mg/d. Tres años después presentó enfermedad diarreica aguda, dolores óseos y se constató disminución de las cifras de hemoglobina y conteo de leucocitos en  $53,6 \times 10^9/L$ ; se revaluó y se detectó fase acelerada de la enfermedad. En el medulograma se observó 10 % de blastos mieloides y el cariotipo presentó líneas celulares con dos isocromosomas del Filadelfia (Fig. 2). se decidió cambiar el tratamiento a nilotinib en dosis

de 800 mg/d. Actualmente el paciente que se encuentra en crisis blástica, recibe igual dosificación y esquemas de quimioterapia secuencial con arabinósido de citosina. Pese a esto, no ha tenido buena respuesta y su pronóstico es muy desfavorable. El paciente se encuentra en crisis blástica de la enfermedad con pronóstico muy desfavorable.

*Cariotipo:* se observó la presencia de dos líneas celulares, la primera con un cromosoma Filadelfia y la segunda con dos isocromosomas del Ph (Fig. 2) 46,XY,t(9;22)(q32;q11)[14] / 47,XY,2ider(22)t(9;22)(q32;q11)[6]



**Fig. 2-** Cariotipo con bandas GTG se observan dos copias de isocromosomas del Filadelfia (flechas azules)

## DISCUSIÓN

La presencia de alteraciones cromosómicas adicionales (ACA) en pacientes con LMC se puede interpretar como un signo de evolución clonal y representa un marcador de progresión e inestabilidad cromosómica. Se observan entre el 5-10 % de los pacientes al diagnóstico en fase crónica y entre el 60-80 % de los pacientes con progresión de la enfermedad; por lo que se describe asociación entre los cambios secundarios y la transformación de la enfermedad. (8-10) El primer paciente presentado se encontraba en crisis blástica y el segundo en fase crónica resistente al tratamiento cuando se realizó el diagnóstico de la alteración citogenética.

En los pacientes con LMC y ACA, las alteraciones adicionales en el cromosoma Ph se observan aproximadamente en el 30 %, se pueden observar como un cromosoma 22 derivativo adicional, un isocromosoma del derivativo  $ider(22)t(9;22)$  entre otras formas de presentación.<sup>(5,10)</sup> El isocromosoma Filadelfia fue descrito por primera vez por Whang-Peng y posteriormente por otros autores,<sup>(11-13)</sup> resulta de la fusión de dos cromosomas Ph en la región de los satélites de sus brazos cortos. Se reportó  $ider(22)$  formado por la fusión de los brazos largos (q11) del cromosoma Ph en tres pacientes con LMC y en un caso de leucemia linfoblástica aguda.<sup>(4,14,15)</sup> En los dos pacientes presentados se observaron en el cariotipo líneas celulares con  $2ider(22)t(9;22)$  fusionado en sus brazos cortos, lo que trae consigo la presencia de cuatro genes de fusión BCR/ABL1. Además, en la primera paciente se observó en las metafases con isocromosomas, un cromosoma marcador y un cromosoma adicional que por su morfología impresionó pertenecer al grupo D (cromosomas 13, 14 o 15), pero su identificación resultó difícil debido a que el bandeado cromosómico no mostró la mejor calidad.

La ganancia del cromosoma Ph se cree que sea resultado de una no disyunción mitótica o de un error en la segregación, aunque no se conoce la causa con exactitud. Lo que sí es conocido, es que la presencia de esta alteración genética se asocia a inestabilidad genómica, peor pronóstico y mayor probabilidad de resistencia a la terapia con inhibidores de tirosina quinasa.<sup>(5, 11,16)</sup>

Estas alteraciones pueden conferir proliferación independiente de BCR/ABL1 y disminución de la sensibilidad al medicamento. Lo que contribuye a la expansión de la población celular Ph +, se acentuó la capacidad de proliferación, la resistencia a la apoptosis y la pérdida de la capacidad de diferenciación.<sup>(17, 18)</sup> La paciente falleció y el otro caso se encuentra actualmente en crisis blástica con pronóstico muy desfavorable.

El estudio citogenético por técnica de banda G permitió la identificación de alteraciones cromosómicas, lo que facilita una mejor caracterización genética de los pacientes para evaluar el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li Q, Lin XJ, Chen H, Gong J, Li Z, Chen ZN. Co-existence of isodicentric Ph chromosomes and the three-way Ph chromosome variant  $t(3;9;22)(p21;q34;q11)$  in a rare

- case of chronic myeloid leukemia. *Oncol Lett.* 2018;15(4):4599-4603. DOI: 10.3892/ol.2018.7866.
2. Loo E, Bansal P, Cherukuri D, Arana C. Isodicentric Philadelphia chromosome: an uncommon chromosomal abnormality in the chronic phase of chronic myeloid leukemia (CML). *Clin Case Rep.* 2015;4(1):43–5. DOI: 10.1002/ccr3.444
  3. Borjas-Gutierrez C, Gonzalez-Garcia JR. Philadelphia chromosome duplication as a ring-shaped chromosome. *Mol Cytogenet.* 2016;21(9):83. DOI 10.1186/s13039-016-0292-2
  4. Vundinti BR, Kerketta L, Korgaonkar S, Vaidya S, Ghosh K. Isodicentric Philadelphia [idic(Ph)] chromosome in a case of CML at chronic phase. *Indian J Cancer.* 2014;51(3):383-4.
  5. Ramachandran KC, Narayanan G, Nair SG, Thambi SM, Kamala LH, Gopinath P et al. Isodicentric Philadelphia Chromosome: A Rare Chromosomal Aberration in Imatinib-Resistant Chronic Myelogenous Leukemia Patients – Case Report with Review of the Literature. *Cytogenet Genome Res.* 2016;150(3-4):273-280. DOI: 10.1159/000458164
  6. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M, International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. *ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature (2013)*. Basel: Karger; 2013.
  7. Hernández N, Lavaut K, Ruiz V. Patrones de hibridación del gen de fusión bcr-abl en pacientes cubanos con leucemia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2016 [citado 2018 Nov 19];32(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/395>
  8. Chen Z, Shao C, Wang W, Zuo Z, Mou X, Hu SJ, et al. Cytogenetic landscape and impact in blast phase of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Leukemia* 2017;31(3):585-92. DOI: 10.1038/leu.2016.231.
  9. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular- cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood.* 2011;117(25):6793-800. DOI: 10.1182/blood-2011-01-328294.
  10. Crisan AM, Coriu D, Arion C, Colita A, Jardan C. The impact of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis and during therapy with tyrosine kinase inhibitors in Chronic Myeloid Leukaemia. *J Med Life.* 2015;8(4):502-8.
  11. Whang-Peng J, Knutsen TA, Lee EC: Dicentric Ph1 chromosome. *J Natl Cancer Inst.* 1973;51:2009–12.

12. Al-Achkar W, Wafa A, Moassass F, Klein E, Liehr T: Multiple copies of *BCR-ABL* fusion gene on two isodicentric Philadelphia chromosomes in an imatinib mesylate-resistant chronic myeloid leukemia patient. *Oncol Lett.* 2013;5(5):1579-82.
13. Brahmbhatt MM, Trivedi PJ, Patel DM, Shukla SN, Patel PS: Multiple copies of BCR/ABL fusion signals and t(3; 21) in a chronic myeloid leukemia: patient with blast crisis – a rare event with imatinib mesylate (Gleevec)-resistance in an Indian patient. *J Assoc Genet Technol.* 2014;40(1):4–9.
14. Li Ming Chua C, Tan YY, Chua SP, Ma HB, Koay E et al: Multiple copies of a rare rearrangement of Philadelphia chromosome in a chronic myeloid leukemia patient: a case report. *Cancer Genet Cytogenet.* 2010;199(1):66–8. DOI:10.1016/j.cancergencyto.2010.01.012.
15. Yamamoto K, Nagata K, Morita Y, Inagaki K, Hamaguchi H. Isodicentric Philadelphia chromosome in acute lymphoblastic leukemia with der(7; 12)(q10;q10). *Leuk Res.* 2007;31(5):713–8.
16. Loglisci G, Breccia M, Nanni M, Mancini M, De cuia R, Cannella L, et al. Isodicentric duplication of Philadelphia chromosome as a mechanism of resistance to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia after resistance to imatinib. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(7):1372–5. DOI: 10.3109/10428194.2011.565394.
17. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Muller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood.* 2011;118(26):6760-8. DOI: 10.1182/blood-2011-08-373902.
18. Greulich-Bode KM, Heinze B. On the Power of Additional and Complex Chromosomal Aberrations in CML. *Curr Genomics.* 2012;13(6):471-6. DOI: 10.2174/138920212802510466.