

Síndrome de Richter en paciente bajo tratamiento con ibrutinib: reporte de un caso.

Richter syndrome in a patient in treatment with ibrutinib: a case report.

Stemberg E¹, Melnichuk A², Martín B³, Vijnovich Barón A⁴, Bernard H¹.

¹ Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Misiones, Argentina.

² Laboratorio de Neoplasias Hematológicas. Banco de Sangre, Tejidos y Biológicos (BSTB), Misiones, Argentina.

³ CEBAC, Misiones, Argentina.

⁴ Centro de Patología y Citología CEPACIT, Buenos Aires, Argentina.

elisa_stemberg@hotmail.com

Fecha recepción: 9/12/2020

Fecha aprobación: 15/12/2020



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 n° 3: 76-81

Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: síndrome de Richter, leucemia linfocítica crónica, ibrutinib.

Keywords: Richter syndrome, chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib.

Introducción

El síndrome de Richter (SR) se define como la aparición de un linfoma agresivo en pacientes con un diagnóstico previo o concomitante de leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL). El SR que se desarrolla bajo tratamiento con ibrutinib exhibe características especiales, con frecuencia se presenta con enfermedad ganglionar o extraganglionar voluminosa, de manera similar al linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) altamente agresivo, alteración en

el gen *TP53*, cariotipo complejo y sobrevida muy acortada. En este artículo se reporta un paciente con diagnóstico de LLC con pérdida de un alelo del gen *TP53* que sufre una transformación de Richter a LDCGB de evolución tórpida bajo tratamiento con ibrutinib.

Abstract

Richter syndrome (SR) is defined as the development of an aggressive lymphoma in patients with a previous or concomitant diagnosis of chronic

lymphocytic leukemia (CLL) or small cell lymphocytic lymphoma (SLL). SR that develops under treatment with ibrutinib exhibits special characteristics, frequently presenting with bulky lymph node or extranodal disease, similar to highly aggressive DLBCL, alteration in *TP53* gene, complex karyotype and greatly shortened survival. This article reports a patient with a diagnosis of CLL with loss of an allele of the *TP53* gene who undergoes a transformation from Richter to LDCGB of torpid evolution under treatment with ibrutinib.

Introducción

El síndrome de Richter (SR) se define como la aparición de un linfoma agresivo en pacientes con diagnóstico previo o concomitante de leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL). El 90% se transformará a un LDCGB y el resto a linfoma de Hodgkin clásico u otros tipos de linfoma menos comunes. Este síndrome ocurre en un 2 a 10 % de los pacientes y se presenta clínicamente con crecimiento rápido y discordante de los ganglios linfáticos o sitios extraganglionares, síntomas B prominentes (fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y pérdida de peso involuntaria) y elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH)⁽¹⁾.

El perfil molecular del SR tipo LDCGB (SR-LDCGB) es heterogéneo, carece de una lesión genética unificadora y no se superpone con la genética del LDCGB *de novo*. Estas diferencias indican que LDCGB transformado a partir de la LLC y LDCGB *de novo* representan entidades de enfermedad distintas. Las lesiones genéticas del SR de tipo LDCGB se dirigen de forma recurrente a los genes *TP53*, *NOTCH1*, *MYC* y *CDKN2A*, lo que indica que comparte con otros linfomas transformados una firma molecular común caracterizada por lesiones que afectan a los genes reguladores de la apoptosis y proliferación celular. Esto explica el fenotipo clínico agresivo que combina quimiorresistencia y progresión rápida. Las mutaciones del *TP53* ocurren en un 60% a 80% y generalmente se adquieren en el momento de la transformación. De acuerdo con el papel central de *TP53* en la mediación del efecto antiproliferativo de las quimioterapias, su pérdida explica el fenotipo quimiorrefractario que típicamente muestra el SR de tipo LDCGB⁽²⁾.

El examen histopatológico es un requisito para el diagnóstico definitivo. Es crucial evaluar la relación

entre el clon SR y la LLC / SLL subyacente porque el SR-LDCGB relacionado clonalmente tiene un resultado desfavorable, mientras que los casos no relacionados clonalmente tienen un pronóstico similar al LDCGB *de novo*⁽³⁾.

Se presenta el caso de un paciente con antecedentes de artritis reumatoide y LLC portador de pérdida de un alelo del gen *TP53* desde el diagnóstico y con transformación a SR-LDCGB en 1^{era} línea de tratamiento con ibrutinib, luego de permanecer 2 años en observación (*watch and wait*).

Caso clínico

Paciente masculino de 55 años con antecedentes de artritis reumatoide desde 2014, al que en diciembre de 2017 se le hizo el diagnóstico de leucemia linfática crónica Rai Binet IIA, LLC-IPI alto, con pérdida de un alelo del gen *TP53* en el contexto de linfocitosis y poliadenopatías. Permaneció en observación hasta que, en abril de 2020, progresó con duplicación linfocitaria, plaquetopenia, anemia y esplenomegalia masiva de 17 cm con malestar abdominal. El laboratorio informó leucocitos: 170900/mm³ con 80% de linfocitos de aspecto maduro, sombras de Gumprecht, hemoglobina: 10,6 gr/dl, plaquetas: 74000/mm³, LDH normal, reticulopenia y prueba de Coombs directa (PCD) negativa. La médula ósea por citometría de flujo informó la presencia de 49.3 % de células de pequeño tamaño CD19++, CD20-/+v, CD5+, CD23+ y CD200+++, fenotipo vinculable a linfocitos B clonales de LLC.

Ante el cuadro clínico se plantea la necesidad de derivación para realizar PET TC con 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG), que no se llegó a realizar por la imposibilidad del traslado y los tiempos de aislamiento requeridos en contexto a la actual pandemia por COVID 19.

En mayo del 2020 inició tratamiento con ibrutinib 420 mg/día. Evolucionó con profundización de citopenias y demanda transfusional de concentrados de hematíes y plaquetas, ajustándose la dosis de ibrutinib a 280 mg/día. Al mes presentó mejoría de las citopenias, con reducción de la esplenomegalia y de las adenopatías inguinales y laterocervicales y se reinstauró dosis plena de ibrutinib.

Transcurridos cuatro meses de iniciado el tratamiento evolucionó con síntomas B, progresión de organomegalia a predominio del bazo, con dolor y aumento del perímetro abdominal. El laboratorio

reportó leucocitos: 22860 mm³ con 80% de linfocitos, hemoglobina: 9,5 g/dl, plaquetas: 95.000 mm³, LDH: 259 U/l (VN hasta 220), uricemia: 8.7 mg/dl y PCD negativa.

Ante la sospecha de SR versus resistencia a ibrutinib se procedió a los estudios de reestadificación.

Se realizó punción biopsia de médula ósea y tomografía axial computada (TAC) que informó poliadenomegalias diseminadas entre 15 y 30 mm de diámetro y esplenomegalia homogénea de 25 cm

Figura 2. Corte coronal de TAC donde se observa la gran esplenomegalia y las múltiples adenomegalias.



diámetro longitudinal (Figura 2).

Posteriormente el paciente fue sometido a una esplenectomía de urgencia/diagnóstica. Al no ser programada se transfundió concentrados plaquetarios previo al procedimiento, ya que el ibrutinib no se suspendió con antelación, y la pieza quirúrgica se envió para estudio anatomopatológico, genético y de citometría de flujo.

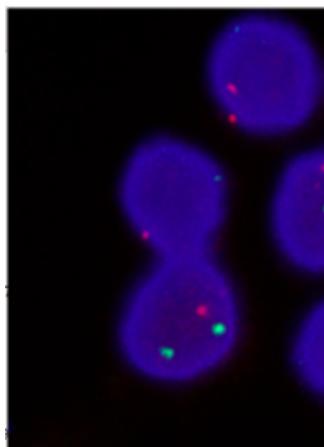
La anatomía patológica informó en médula ósea una infiltración linfoide del 20% con un cuadro morfológico compatible con el diagnóstico hematológico de leucemia linfática crónica con focos en transformación, y en bazo infiltración por linfoma no Hodgkin B, de células grandes, con marcación positiva para CD20+, CD23+ y CD43+ en los focos de infiltración y con débil positividad para CD5, el índice de proliferación celular Ki 67 fue del 80% y PD-1 fue positivo. En base a los antecedentes y los hallazgos se interpretó como transformación a síndrome de Richter clonalmente relacionado a la LLC subyacente.

El estudio citogenético realizado tanto en cultivos de médula ósea como en biopsia de bazo reveló

la presencia de un cariotipo hipodiploide con dos líneas celulares (2n = 42 y 2n = 43 cromosomas), acompañado de reordenamientos complejos que involucraron dos o más cromosomas, incluyeron translocaciones, deleciones, cromosomas dicéntricos, monosomías, cromosomas en anillo y duplicaciones (del13q, -17, del6q, translocaciones que involucraban al cromosoma 8). El análisis por FISH mostró pérdida de un alelo del gen *TP53* en el 59% (Figura 1) y ausencia del gen *IGH* en el 14% de las células analizadas. No se detectó alteraciones a nivel del cromosoma 11q23.

El estudio de citometría de flujo en médula ósea informó 2 poblaciones clonales patológicas, una correspondiente al 3.83% de la células grandes, CD5++, CD20+v y CD38-/v, y la segunda correspondiente al 23.92% que se caracterizaba por ser células pequeñas, CD5+, CD38(-) y CD20-/v. En bazo las células patológicas correspondieron al 72.4% que fueron CD45+, CD19+, CD10(-), CD23+v, CD43+v, CD11c(-), CD79b(-), CD200+v y con patrón unimodal para la expresión de inmunoglobulinas de superficie, cadena liviana lambda +D,

Fig 1. Núcleo en interfase que muestra pérdida del gen TP53 (1 señal roja). Dos señales verdes: gen ATM.



fenotipo vinculable a linfocitos B clonales. También se observaron 2 subpoblaciones, una de 55.58% de células grandes, CD5++, CD20+v, CD38-/v (59%) y otra de 16.83% de células pequeñas, CD5+, CD38 (-) y CD20+v. Es importante destacar, que en ambas muestras, la subpoblación de células pequeñas (clon LLC típico) tiene fenotipo similar al de la subpoblación de células grandes, lo que sugiere una evolución intraclonal.

El paciente evolucionó en el posoperatorio inmediato con mejoría de los síntomas y citopenias. Se otorgó alta hospitalaria con ibrutinib 280 mg/día, requiriendo internación a las 48 hs en sanatorio privado por disnea. Se descartó TEP y neumonía y evolucionó con disfunción cardíaca diastólica. Evaluada por cardio-oncología, se lo asumió como secundario a utilización de ibrutinib, por lo que se suspendió el fármaco.

Posteriormente evolucionó de manera tórpida, con progresión de las adenopatías. En este contexto se recibieron los informes de reestadificación y se asumió como transformación de Richter a LDCGB.

Se indicó quimioterapia de rescate R-CHOP, evolucionó con neutropenia profunda y alta demanda transfusional de sedimento globular y concentrados plaquetarios.

Intercurrió con bacteriemia polimicrobiana, secundaria a translocación por bacilos Gram negativos (BGN) multirresistentes, evolucionó tórpidamente con progresión de disfunciones, a pesar del esquema antimicrobiano ampliado para BGN y soporte con G-CSF. Falleció en Unidad de Cuidados Intensivos con disfunción multiorgánica por shock séptico.

Discusión

El presente caso ilustra la agresividad clínica y rápida progresión del SR-LDCGB clonalmente relacionado en una paciente con LLC- IPI alto y pérdida de un alelo del gen *TP53* al diagnóstico.

El SR que se desarrolla después de ibrutinib o venetoclax con frecuencia se presenta con enfermedad ganglionar o extraganglionar voluminosa, de manera similar al LDCGB altamente agresivo. La LLC resistente concurrente en la médula ósea o sangre es común. La supervivencia estimada de estos pacientes es de 2 a 4 meses y el SR fue reportado entre los 3 a 16 meses de iniciada la terapia con ibrutinib. Estas características clínicas resaltan la dificultad en el manejo de estos casos de SR⁽¹⁾.

La incidencia notificada de SR en pacientes con LLC tratados con ibrutinib osciló entre el 3% y el 7% en diferentes ensayos clínicos y estudios retrospectivos⁽¹⁾.

El caso reportado comparte las características publicadas sobre esta patología. La transformación a LDCGB se presentó a los 4 meses de iniciada la terapia con ibrutinib, con una enfermedad voluminosa y agresiva que requirió esplenectomía de urgencia que presentó una supervivencia muy pobre.

Consideramos que la realización del PET TC FDG habría sido de gran utilidad en este paciente, pero fue imposible ejecutarla debido a las restricciones derivadas de la pandemia por COVID 19, ya que residía a más de mil kilómetros del lugar de realización del estudio. En la era de los nuevos agentes, se ha cuestionado un SUV máximo de 10 como criterio radiológico para el diagnóstico potencial de SR. En una investigación reciente que evaluó el valor

predictivo de la PET TC FDG en pacientes con LLC que progresaron después de la terapia con inhibidores de la tirosín kinasa de Bruton (BTK) o de la fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3K), el SUV máximo ≥ 10 se asoció con un 26% de sensibilidad y un 82% de especificidad para un diagnóstico de SR. Estos datos enfatizan que un SUV específico por sí solo no puede usado para diagnosticar o descartar el SR, e indican la necesidad de la biopsia de las lesiones predominantes. La toma de biopsia de la lesión índice guiada por PET TC FDG depende de la ubicación de la lesión. Siempre que sea posible se prefiere la biopsia por escisión. Las muestras obtenidas con aspiración con aguja fina no suelen ser diagnósticas porque carecen de una estructura tisular completa. Un muestreo parcial de regiones que contienen células grandes discretas en un centro de proliferación expandido, típicamente presentes en LLC agresiva, puede conducir a un diagnóstico falso positivo de SR. De manera similar, el muestreo parcial puede pasar por alto los focos de transformación verdadera y conducir a un diagnóstico falso negativo de SR. Para los pacientes cuyos únicos sitios de enfermedad ávida de FDG no son fácilmente accesibles para una biopsia por escisión (p. ej., localización retroperitoneal o abdominal), se debe realizar una biopsia con aguja de gran calibre guiada por TAC o ecografía⁽⁴⁾.

Actualmente se disponen de escasos datos sobre el SR que se desarrolla bajo tratamiento con los nuevos agentes (ibrutinib, idelasib, venetoclax). Los estudios publicados reportaron que más del 70% de los pacientes con SR-LDCGB post-ibrutinib presentaron una alteración del *TP53*; en el caso de nuestro paciente la alteración del *TP53* fue al diagnóstico. El análisis por FISH mostró pérdida de un alelo del gen *TP53* en el 59% de las células estudiadas, otorgando valor pronóstico desfavorable con resistencia a terapias convencionales y menor supervivencia libre de progresión. Asimismo y en coincidencia con lo reportado, el paciente al momento de la transformación presentó un cariotipo complejo tanto en médula ósea como en bazo. Según lo reportado, aproximadamente el 50% de los casos de SR-LDCGB presentan del(17p), el 75% de los casos cariotipo complejo y el 25% de los casos trisomía 12⁽⁴⁾.

El cariotipo complejo y la presencia de tetraploidía se asocian con el desarrollo de SR en pacientes con LLC tratados con ibrutinib⁽²⁾.

La relación clonal entre la LLC y el SR-LDCGB es el factor pronóstico más importante, con una mediana de supervivencia más prolongada (~ 5 años) para los pacientes con LDCGB no relacionado clonalmente en comparación con la transformación LDCGB relacionada clonalmente⁽²⁾.

Esta relación clonal se diagnostica principalmente mediante la secuenciación de genes de inmunoglobulina⁽³⁾. Requiere el análisis del reordenamiento del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina en el tejido afectado por el SR y en muestras de LLC preexistentes o concurrentes, que rara vez están disponibles⁽⁴⁾. En el caso reportado la relación clonal se diagnosticó mediante una técnica alternativa utilizando la positividad de PD1 por inmunohistoquímica (IHQ).

He et al. demostraron por primera vez la expresión de PD-1 mediante IHQ en 39 pacientes con LLC / SLL, 15 pacientes con SR-LDCGB y otros 26 pacientes con LDCGB en un estudio de SR de la *Mayo Clinic*. En LLC / SLL, la expresión de PD-1 de células B neoplásicas era débil y estaba restringida a parainmunoblastos dentro de los centros de proliferación. Se encontró una mayor expresión de PD-1 en 12 de 15 casos (80%) de células tumorales SR-LDCGB. Por el contrario, la expresión de PD-1 sólo se observó en 1 de 26 de los LDCGB *de novo*. Se observó una excelente correlación (90% de concordancia) entre la positividad neoplásica de células B PD-1 y una relación clonal LLC / SLL definida molecularmente en SR-LDCGB. La presencia de marcadores inmunes clásicos para LLC (p. ej., CD5 y CD23) puede sugerir una relación clonal entre SR y LLC^(4,6).

El caso presente ilustra claramente que, pesar de los avances en el desarrollo de nuevos agentes para el tratamiento de la LLC, el SR sigue siendo una entidad clínico-hematológica que plantea desafíos aún no resueltos. El SR-LDCGB que se desarrolla en la era de los agentes novedosos frecuentemente muestra alteración *TP53* y / o cariotipo complejo, con un fenotipo altamente agresivo. Es fundamental el trabajo interdisciplinario de las distintas áreas como anatomía patológica, genética, citometría de flujo, diagnóstico por imágenes, cirugía y clínica médica, a fin de ofrecerle al paciente el tratamiento más adecuado para su patología y alentar encarecidamente a los pacientes a participar en ensayos clínicos para recibir un tratamiento que incorpore nuevos agentes.

Conflictos de interés: La Dra Anahi Vijnovich Barón declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de actividades educativas. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

References

1. Wang Y, Ding W. Richter Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Novel Agents. *Clin Advan Hemat & Onc.* 2020;18 (6):348-357.
2. Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood.* 2018;131(25):2761-2772.
3. Puła P, Salomon-Perzyński A, Prochorec-Sobieszek J, Jamroziak K. Immunochemotherapy for Richter syndrome: current insights. *Immunotargets Ther.* 2019; 8:1-14.
4. Ding W. Richter transformation in the era of novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov 30; 2018(1):256-263.
5. Allan J, Furman R. Current trends in the management of Richter's síndrome. *Int J Hematol Oncol.* 2018 dic; 7 (4): IJH09.
6. Innocenti I, Rossi D, Trapè G. Clinical, pathological, and biological characterization of Richter syndrome developing after ibrutinib treatment for relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol.* 2018 Feb 27. doi: 10.1002/hon.2502.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.