

## Paciente acometido por leucemia mieloide aguda com T(6;9): relato de caso

### *Patient stricken by acute myeloid leukemia with T(6;9): Case report*

Tamine Jandrey da Rosa

#### **Resumo**

A translocação envolvendo os cromossomos 6 e 9 é uma aberração citogenética rara, encontrada em pacientes com leucemia mieloide aguda. É uma doença com mal prognóstico, onde a remissão completa só ocorre em alguns casos, com transplante de medula óssea, se diagnosticada precocemente. Não há sucesso no tratamento com quimioterapia convencional. Neste estudo é relatado o caso de um paciente com 25 anos de idade, sexo masculino, que compareceu na emergência de um hospital em Novo Hamburgo apresentando um ferimento, em uma das pernas, com dificuldade de cura e hematomas, onde foram realizados os exames e foi diagnosticado com LMA com t(6;9). O paciente foi a óbito 27 dias após a internação hospitalar.

#### **Palavras-chave**

Leucemia mieloide aguda; Translocação genética; Aberrações cromossômicas

## INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) com translocação envolvendo os cromossomos 6 e 9 (t(6;9)) é uma doença rara e constitui menos de 5% de todos os casos, adultos e pediátricos, de LMA.<sup>(1,2,3)</sup> Está associada a um prognóstico pobre e define um grupo de pacientes de alto risco. Esta aberração citogenética resulta na formação de um gene de fusão quimérica (DEK/NUP214) no cromossomo derivado 6, DER(6), e foi identificada pela primeira vez em LMA por Rowley e Potter em 1976.<sup>(1,4-7)</sup>

Leucemias são frequentemente associadas com aberrações cromossômicas (translocações, inversões, ou deleções) que são específicas para determinados subtipos da doença.<sup>(1,7)</sup> A t(6;9) tem sido relatada em leucemia mieloide aguda, precedida de síndromes mielodisplásicas, e em pacientes que têm evolução da LMA após a exposição prévia a quimioterapia.<sup>(8,9)</sup> Dada a raridade deste subgrupo particular de LMA, há relatos na literatura que tentam descrever a incidência, as características clínicas associadas, e o prognóstico, mas deixam incertezas sobre a natureza da t(6;9).<sup>(6,10)</sup>

A t(6;9) é, na maioria dos casos, a única anormalidade citogenética.<sup>(1,5,10,11)</sup> A doença geralmente afeta indivíduos adultos jovens (idade média de 25 a 30 anos), mas pode

ocorrer em um intervalo entre 2 a 66 anos. Ambos os sexos são igualmente afetados.<sup>(5,8,12,13)</sup> Os sintomas são devido à citopenia, muitas vezes vista na leucemia, como fadiga devido à anemia, tendência a sangramentos por causa da trombocitopenia e aumento da incidência de infecções.<sup>(5)</sup>

A maioria dos pacientes com esta doença é diagnosticada com LMA de subtipos M2 ou M4, de acordo com a classificação franco-americana-britânica (FAB), e muitos mostram evidência de mielodisplasia subjacente ou anterior.<sup>(1,5,9,12)</sup> O diagnóstico de subtipo deve ser confirmado por análise citogenética e molecular.<sup>(1,2,4)</sup> Estudos apontam que, em 60% dos casos, a classificação é de subtipo M2, e em 30% dos casos, de subtipo M4.<sup>(8)</sup>

A LMA de subtipo M4 – Leucemia mielomonocítica, apresenta, na medula óssea, blastos mais que 30% das células não eritroides. A somatória dos mieloblastos, promielócitos, mielócito e granulócitos tardios situam-se entre 30% e 80% das células não eritroides. Mais de 20% das células não eritroides são de linhagem monocítica. O número de monócitos do sangue periférico é maior que  $5,0 \times 10^9/l$ . Quando a contagem de monócitos for inferior a  $5,0 \times 10^9/l$ , o diagnóstico de M4 pode ser confirmado com base na lisozima sérica e esterase combinada. O diagnóstico de M4 pode ser confirmado quando os monócitos são responsáveis por mais de 20% dos precursores da medula.<sup>(14)</sup>

<sup>1</sup>Pós-graduação – Universidade Feevale – Biomédica plantonista – Nova Hamburgo-RS, Brasil.

Instituição: Universidade Feevale – Nova Hamburgo-RS, Brasil.

Recebido em 21/06/2017

Artigo aprovado em 12/04/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800588

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 25 anos de idade, cor branca, procurou a emergência de um hospital em Novo Hamburgo devido a um ferimento, em uma das pernas, com dificuldade de cura e apresentando hematomas. Foram realizados exames iniciais onde apresentou, no hemograma, anemia normocítica, normocrômica com hemoglobina de 8,90g/dL, eritrócitos de 2,74 milhões/mm<sup>3</sup>, hematócrito de 25,70% e policromatofilia discreta, total de leucócitos de 15.930/uL com 15% de blastos, 3% de promielócito, 6% de mielócito, 6% de metamielócito, 20% de bastonetes, 23,5% de segmentados, 0,1% de eosinófilos, 0,2% de basófilos, 18,3% de monócitos, 7,9% de linfócitos e número de plaquetas reduzido. Testes bioquímicos, ureia, creatinina e potássio encontravam-se dentro dos valores de referência. A partir desses resultados, juntamente com a avaliação clínica, suspeitou-se de leucemia.

O paciente foi internado no hospital. No dia seguinte à internação, o total de leucócitos passou a 19.270/uL e dois dias após, a 30.720/uL, persistindo anemia e plaquetopenia.

Com a evolução da doença, o paciente foi transferido para a unidade de terapia intensiva, com total de leucócitos de 64.800/uL, sendo 20% de blastos, anemia severa com hemoglobina de 4,60 g/dL, eritrócitos de 1,47 milhões /mm<sup>3</sup>, hematócrito de 14,20%, anisocitose, pecilocitose e policromatofilia com contagem de plaquetas de 34.000 p/mm<sup>3</sup>. As dosagens bioquímicas de creatinina e potássio permaneceram dentro da normalidade, sódio 136 mEq/L, ácido úrico 2,6 mg/dL e lactato desidrogenase 1.597 U/L.

Foi realizada a punção de medula óssea e, após avaliação hematológica, foi confirmada a suspeita clínica e o paciente foi diagnosticado com leucemia mieloide aguda. Os testes de imunofenotipagem confirmaram o subtipo da doença, que foi classificada como M4. Os exames de biologia molecular também revelaram uma alteração citogenética rara, a translocação envolvendo os cromossomos 6 e 9.

A partir desse diagnóstico, foi dado início ao processo de quimioterapia, aplicando o esquema de indução, com citarabina associada a idarubicina. A citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> foi administrada intravenosamente, com infusão contínua por sete dias. A idarubicina 10 mg/m<sup>2</sup> foi administrada nos dias 1, 3 e 5, também pela via intravenosa.

Com o tratamento, a contagem de leucócitos teve uma queda súbita chegando a 130/uL, mas devido ao mau prognóstico e sem resposta à quimioterapia a doença evoluiu, levando o paciente a óbito 27 dias após a internação hospitalar.

## DISCUSSÃO

A t(6;9) positiva na LMA é classificada como uma entidade clínica distinta, devido ao seu início precoce e prog-

nóstico reservado.<sup>(3)</sup> É uma doença relativamente rara, associada a características morfológicas e clínicas específicas e tem um prognóstico ruim.<sup>(8,11)</sup>

O hemograma completo em LMA com t(6;9) normalmente revela resultados de falência da medula óssea com anemia e trombocitopenia. Geralmente, a contagem de leucócitos é mais baixa do que aquelas observadas em outros subtipos de LMA.<sup>(5,6,10,15)</sup> A fase de displasia mieloide pode preceder a leucemia aguda e afeta principalmente adultos jovens.<sup>(8,11)</sup>

A análise citogenética e a detecção molecular do gene de fusão DEK-NUP214 por reação em cadeia da polimerase (PCR) são estudos auxiliares muito importantes para o diagnóstico de LMA com t(6;9).<sup>(5)</sup>

Estudos mostram que as translocações na LMA têm como característica levar à formação de genes de fusão e de proteínas quiméricas que contribuem presumivelmente para o processo de transformação neoplásica e a progressão do tumor.<sup>(16)</sup>

A caracterização molecular mais detalhada dessas aberrações pode identificar genes envolvidos na leucemogênese e na regulação precisa da proliferação e diferenciação no sistema hematopoiético. A ocorrência de translocações cromossômicas definidas em subtipos específicos de leucemia sugere fortemente que estas translocações desempenham um papel importante no processo de leucemogênese. Como o resultado de uma translocação, a função ou atividade localizada em um ponto de interrupção do gene é alterada. As translocações podem ativar genes celulares nas proximidades envolvidos no controle da proliferação e/ou diferenciação.<sup>(8,12,17,18)</sup>

A t(6;9) é, muitas vezes, a única anormalidade citogenética presente nas células neoplásicas, que defende um envolvimento direto no processo leucêmico.<sup>(5,8,10,13)</sup> Esta translocação envolve uma troca recíproca de material genético entre o braço curto (p) do cromossomo 6 e o braço longo (q) do cromossomo 9 t(6;9) (p23; q34).<sup>(3,7)</sup> Isso resulta em um gene quimérico de fusão entre DEK (6p23) e NUP214 (9q34).<sup>(5,10,11,13)</sup> Este gene de fusão codifica um RNA mensageiro envolvido na leucemogênese. O NUP214 é um oncogene putativo com múltiplos rearranjos de sequência do gene de fusão, e que codifica uma proteína complexa associada com o transporte nucleocitoplasmático. Ele pode ser ativado por meio da fusão da sua extremidade 3' com outros genes, como DEK.<sup>(5,10,13)</sup>

Os pontos de interrupção estão localizados em um íntron de 9kb, onde ocorre a translocação no cromossomo 6 (ICB-6). O gene CAN no cromossomo 9 possui mais de 130Kb de comprimento, onde os pontos de interrupção ocorrem em um íntron de 7,5Kb (ICB-9) que está localizado no meio do gene.<sup>(11)</sup>

Embora a posição exata dos pontos de interrupção em ICB-9 e ICB-6 possa variar, os mesmos éxons de DEK

e CAN são unidos por *splicing* da transcrição primária do gene de fusão. A transcrição invariável de DEK-CAN pode ser usada como um marcador de LMA com t(6;9), que pode ser sensivelmente monitorado por reação em cadeia da polimerase. Esta pode ser uma grande vantagem para o diagnóstico, a monitorização da resposta à quimioterapia, e a deteção de doença residual mínima após o transplante de medula óssea.<sup>(1,11)</sup>

Em pacientes com LMA com t(6;9), o gene de fusão DEK-NUP214 é responsável pelo mau prognóstico da doença, uma vez que foi demonstrado ser incapaz de bloquear a diferenciação de células progenitoras hematopoiéticas.<sup>(3,5,13)</sup> Esses pacientes têm taxas muito baixas de remissão completa da doença.<sup>(3,5)</sup>

Oancea et al. descobriram que o gene DEK/CAN inicia a leucemia a partir de uma pequena subpopulação, dentro da população de células-tronco hematopoiéticas (HSC), que expressa um padrão de marcador de superfície de longo prazo (LT) HSC. A propagação estabelecida à leucemia DEK/CAN-positiva não se restringe à população LT-HSC, mas ocorre, mesmo a partir de populações de células mais maduras e heterogêneas. Esta descoberta indica que existe uma diferença entre as células de iniciação da leucemia (L-ICs) e as células de manutenção da leucemia (L-MCs). Em contraste com as L-ICs representadas por uma rara subpopulação de LT-HSC, as L-MCs parecem ser representadas por uma população de células maior e fenotipicamente heterogênea.<sup>(13)</sup>

Os estudos de Oancea et al. provaram que o gene DEK/CAN tem potencial leucemogênico e que apenas exerce os seus efeitos em subpopulação muito pequena de células. Nesses estudos foram mostrados que o gene DEK/CAN promove um aumento das células-tronco hematopoiéticas, mas não confere aumento da capacidade das células LT.<sup>(13)</sup>

A presença de mielodisplasia em pacientes com t(6;9) sugere um envolvimento de uma célula-tronco pluripotente e a necessidade de considerar outra estratégia terapêutica que não a quimioterapia convencional.<sup>(9,18-20)</sup>

O diagnóstico correto de t(6;9) é de extrema importância na tentativa para melhorar o prognóstico para esses pacientes no futuro. Uma vez que a translocação recíproca envolve pequenos fragmentos cromossômicos de morfologias semelhantes, o diagnóstico citogenético pode ser difícil.<sup>(11)</sup>

Estudos recentes relataram uma sobrevida de cinco anos em 28% dos casos em crianças e 9% em adultos.<sup>(1,3)</sup> Estudos demonstraram também que o tratamento com transplante alogênico de medula óssea de início imediato com células-tronco hematopoiéticas pode ser a única terapia para se alcançar a remissão completa e poder melhorar o resultado clínico da doença.<sup>(1,3,5)</sup>

Estratégias terapêuticas agressivas e inovadoras para LMA com t(6;9), estão sendo investigadas. Um ensaio clíni-

co multicêntrico de terapias à base de anti-CD33 mais um inibidor de FLT3 para pacientes sem doadores adequados, podem ser úteis.<sup>(5)</sup>

A maioria dos casos de t(6;9) não foi totalmente caracterizada. Muitos casos relatados na literatura ou em relatórios de estudos moleculares e citogenéticos destas neoplasias não incluem uma descrição clínica e patológica adequada e aprofundada.<sup>(4)</sup>

## CONCLUSÃO

A LMA é uma doença rara de evolução muito rápida e de extrema gravidade, podendo levar ao óbito em poucos dias. O hemograma, muitas vezes, é o exame que levanta a suspeita diagnóstica. O diagnóstico preciso e precoce é essencial, pois pode aumentar a chance de cura dos pacientes, onde sua carga tumoral é bem inferior àquela dos pacientes com diagnóstico tardio, possibilitando melhores resultados no tratamento desta enfermidade.

O mau resultado com a quimioterapia atualmente disponível, que não parece melhorar a sobrevida dos pacientes, exige a consideração de estratégias terapêuticas alternativas, como o transplante de medula óssea precoce.

A LMA com t(6;9) precisa ganhar mais atenção, pois os pacientes diagnosticados com essa doença têm um prognóstico muito pobre. No entanto, o diagnóstico preciso é fundamental, pois estes doentes podem se beneficiar de transplante de células-tronco hematopoiéticas o quanto antes.

O que é evidente é que, para melhorar o resultado para t(6;9) e outros subtipos de LMA raros, há uma necessidade de melhoria das novas terapias que precisam ser estudadas e avaliadas.

### Abstract

*The translocation involving chromosomes 6 and 9 is a rare cytogenetic aberration found in patients with acute myelogenous leukemia. It is a disease with bad prognosis, where the complete remission occurs only in some cases, with bone marrow transplantation, if diagnosed early. Do not have successful treatment with conventional chemotherapy. In this study we report the case of a patient with 25 year old male, who attended the emergency hospital in Novo Hamburgo showing a wound on one leg, with limited healing and bleeding where the examinations and has been performed diagnosed with AML with t(6;9). The patient died 27 days after hospital admission.*

### Keywords

*Acute Myeloid Leukemia; Genetic translocation; Chromosome aberrations*

## REFERÊNCIAS

1. Sandahl JD, Coenen EA, Forestier E, Harbott J, Johansson B, Kerndrup G, et al. t(6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214-rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study of 62 patients. *Haematologica*. 2014 May;99(5):865-72.

2. Alsabeh R, Brynes RK, Slovak ML, Arber DA. Acute myeloid leukemia with t(6;9) (p23;q34): association with myelodysplasia, basophilia, and initial CD34 negative immunophenotype. *Am J Clin Pathol.* 1997 Apr;107(4):430-7.
3. Song Y, Bixby D, Roulston D, Magenau J, Choi SW. The Challenge of t(6;9) and FLT3-Positive Acute Myelogenous Leukemia in a Young Adult. *J Leuk (Los Angel).* 2014;2. pii: 1000167.
4. Oyarzo MP, Lin P, Glassman A, Bueso-Ramos CE, Luthra R, Medeiros LJ. Acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) is associated with dysplasia and a high frequency of flt3 gene mutations. *Am J Clin Pathol.* 2004 Sep;122(3):348-58.
5. Chi Y, Lindgren V, Quigley S, Gaitonde S. Acute myelogenous leukemia with t(6;9)(p23;q34) and marrow basophilia: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Nov;132(11):1835-7.
6. Slovak ML, Gundacker H, Bloomfield CD, Dewald G, Appelbaum FR, Larson RA, et al. A retrospective study of 69 patients with t(6;9)(p23;q34) AML emphasizes the need for a prospective, multicenter initiative for rare 'poor prognosis' myeloid malignancies. *Leukemia.* 2006 Jul;20(7):1295-7.
7. Westbrook CA, Le Beau MM, Diaz MO, Groffen J, Rowley JD. Chromosomal localization and characterization of c-abl in the t(6;9) of acute nonlymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985 Dec;82(24):8742-6.
8. von Lindern M, Poustka A, Lerach H, Grosveld G. The (6;9) chromosome translocation, associated with a specific subtype of acute nonlymphocytic leukemia, leads to aberrant transcription of a target gene on 9q34. *Mol Cell Biol.* 1990 Aug;10(8):4016-26.
9. Horsman DE, Kalousek DK. Acute myelomonocytic leukemia (AML-M4) and translocation t(6;9)(p23;q34): two additional patients with prominent myelodysplasia. *Am J Hematol.* 1987 Sep; 26(1):77-82.
10. Garçon L, Libura M, Delabesse E, Valensi F, Asnafi V, Berger C, et al. DEK-CAN molecular monitoring of myeloid malignancies could aid therapeutic stratification. *Leukemia.* 2005;19:1338-44.
11. Soekarman D, von Lindern M, Daenen S, de Jong B, Fonatsch C, Heinze B, et al. The translocation (6;9) (p23;q34) shows consistent rearrangement of two genes and defines a myeloproliferative disorder with specific clinical features. *Blood.* 1992 Jun 1;79 (11): 2990-7.
12. von Lindern M, Fornerod M, van Baal S, Jaegle M, de Wit T, Buijs A, Grosveld G. The translocation (6;9), associated with a specific subtype of acute myeloid leukemia, results in the fusion of two genes, dek and can, and the expression of a chimeric, leukemia-specific dek-can mRNA. *Mol Cell Biol.* 1992 Apr;12(4): 1687-97.
13. Oancea C, Ruster B, Henschler R, Puccetti E, Ruthardt M. The t(6;9) associated DEK/CAN fusion protein targets a population of long-term repopulating hematopoietic stem cells for leukemogenic transformation. *Leukemia.* 2010 Nov;24(11):1910-9.
14. Hoffbrand V, Pettit J. Atlas colorido de Hematologia Clínica. 3ª ed. São Paulo (SP): Manole Ltda; 2001; p. 139-166.
15. Pearson MG, Vardiman JW, Le Beau MM, Rowley JD, Schwartz S, Kerman SL, et al. Increased numbers of marrow basophils may be associated with a t(6;9) in ANLL. *Am J Hematol.* 1985 Apr;18(4): 393-403.
16. Miyoshi H, Kozu T, Shimizu K, Enomoto K, Maseki N, Kaneko Y, et al. The t(8;21) translocation in acute myeloid leukemia results in production of an AML1- MTG8 fusion transcript. *EMBO J.* 1993 Jul;12(7):2715-21.
17. Miyoshi H, Shimizu K, Kozu T, Maseki N, Kaneko Y, Ohki M. t(8;21) breakpoints on chromosome 21 in acute myeloid leukemia are clustered within a limited region of a single gene, AML1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 Dec 1;88(23):10431-4.
18. Horsman DE, Kalousek DK. Acute myelomonocytic leukemia (AML-M4) and translocation t(6;9)(p23;q34): two additional patients with prominent myelodysplasia. *Am J Hematol.* 1987 Sep;26(1):77-82.
19. Thiede C, Studel C, Mohr B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker UA, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood.* 2002 Jun 15;99(12):4326-35.
20. Schnittger S, Schoch C, Dugas M, Kern W, Staib P, Wuchter C, et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood.* 2002 Jul 1;100(1):59-66.

Correspondência

**Tamime Jandrey da Rosa**

Rua Lopes Trovão, 333 - compl. 19-302 - Bairro Industrial  
93320-500 – Novo Hamburgo-RS, Brasil