

Derrame pleural leucémico como presentación inicial de leucemia linfocítica crónica con mutación de *TP53*: reporte de caso.

Leukemic Pleural Effusion as the Initial Presentation of *TP53*-Mutated Chronic Lymphocytic Leukemia: A Case Report.

Garrido D^{1,2}, Jaramillo-Koupermann G³, Gálvez G³, Trujillo M¹,
Alvarado L⁴, Stanganelli C⁵, Slavutsky I⁶.

¹ Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

² Servicio de Hematología, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

³ Servicio de Biología Molecular, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

⁴ Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

⁵ División Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

⁶ Laboratorio Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

david0labinmuno@gmail.com.

Fecha recepción: 21/5/2025

Fecha aprobación: 31/7/2026



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 30 n° 2: 80-86

Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: *TP53*;

leucemia linfocítica crónica;
derrame pleural;
tratamiento.

Keywords: *TP53*;

Chronic Lymphocytic Leukemia;
Pleural Effusion;
Treatment.

Resumen

Introducción: La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia de linfocitos B maduros con marcada heterogeneidad biológica. Habitualmente se manifiesta por linfocitosis en sangre periférica y/o adenopatías; sin embargo, el compromiso extranodal o seroso constituye una presentación infrecuente y, en general, se describe en el contexto de enfermedad avanzada o de biología adversa. La disrupción de *TP53* (17p13), por delección o mutación, se observa en una proporción menor de pacientes al diagnóstico, pero se asocia con quimiorresistencia, progresión acelerada y recaída temprana, en gran medida

por la pérdida de una vía p53 funcional requerida para la eficacia de la quimioinmunoterapia clásica. En este marco, el derrame pleural como forma de presentación inicial de la LLC, especialmente en ausencia de adenopatías mediastínicas o visceromegalias, representa un escenario clínico poco común que puede reflejar capacidad infiltrativa tisular.

Reporte de caso: Mujer de 83 años, con hipertensión controlada y enfermedad renal crónica leve, consultó por disnea progresiva con mínimos esfuerzos y tos seca de varias semanas. Negaba fiebre, dolor torácico, pérdida de peso o sudoración nocturna. Al examen físico se constató disminución

del murmullo vesicular y matidez a la percusión en los dos tercios inferiores del hemitórax derecho, sin adenopatías palpables ni hepatoesplenomegalia. La radiografía de tórax mostró derrame pleural masivo derecho y la tomografía computarizada confirmó un derrame voluminoso ocupando cerca de dos tercios del hemitórax con compresión pulmonar pasiva y atelectasia, sin adenopatías mediastínicas/axilares, lesiones focales ni visceromegalias. Se realizó toracocentesis terapéutica con drenaje de 1,2 L de exudado seroso, con alivio transitorio de la disnea.

El hemograma evidenció leucocitosis marcada ($169,9 \times 10^9/L$) con linfocitosis absoluta; el frotis mostró linfocitos pequeños maduros y numerosas sombras de Gumprecht. La citometría de flujo en sangre periférica identificó 89% de células B clonales con expresión de CD45, CD19 intenso, CD20 débil, CD5, CD23, CD200 e Ig λ de superficie débil, compatible con LLC. El inmunofenotipado del líquido pleural demostró una población clonal B concordante (13,9% de la celularidad total), confirmando derrame pleural leucémico. Se efectuó NGS dirigida (panel somático 87 genes; captura por hibridación; Twist Bioscience; plataforma PacBio Onso) y se detectó la variante patogénica TP53 c.809T>G (p.Phe270Cys) en el dominio de unión al ADN, con VAF 82,4%, sin otras variantes reportables. Aunque la paciente se clasificó como Rai 0/Binet A, el derrame pleural leucémico sintomático constituyó indicación terapéutica según iwCLL. Tras un ciclo de CVP, se rotó a ibrutinib oral por disrupción de TP53, alcanzando respuesta completa clínica y hematológica a los tres meses.

Conclusión: La LLC con mutación de TP53 puede debutar con compromiso seroso aislado como única indicación de tratamiento. La caracterización molecular integral fue determinante para orientar una estrategia dirigida, con excelente respuesta bajo inhibición de BTK en un contexto tradicionalmente resistente a quimioinmunoterapia.

Abstract

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a biologically heterogeneous mature B-cell neoplasm. While most patients present with peripheral blood lymphocytosis and/or lymphadenopathy, extranodal or serosal involvement is distinctly uncommon and is usually described in the setting of advanced disease or adverse biology. Disruption of

TP53 (17p13), either by deletion or mutation, is detected in a minority of cases at diagnosis but carries major prognostic implications, including resistance to p53-dependent chemoimmunotherapy, rapid progression, and early relapse. Pleural effusion as the initial or predominant manifestation of CLL, particularly in the absence of mediastinal lymphadenopathy or organomegaly, represents a rare clinical scenario that may signal aggressive, tissue-infiltrative behavior.

Case report: An 83-year-old woman with controlled hypertension and mild chronic kidney disease presented with several weeks of progressive dyspnea on minimal exertion and a nonproductive cough. She denied fever, chest pain, weight loss, or night sweats. Physical examination revealed decreased breath sounds and dullness to percussion over the lower two-thirds of the right hemithorax, without palpable lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, or other signs of systemic disease. Chest radiography showed a massive right pleural effusion, and computed tomography confirmed a large effusion occupying nearly two-thirds of the hemithorax with passive compression and atelectasis, without mediastinal/axillary adenopathy, focal lesions, or organomegaly. Therapeutic thoracentesis drained 1.2 L of serous exudate with transient symptomatic relief.

Peripheral blood showed marked leukocytosis ($169.9 \times 10^9/L$) with absolute lymphocytosis; smear review demonstrated small mature lymphocytes and numerous smudge (Gumprecht) cells. Flow cytometry of peripheral blood identified 89% clonal B cells expressing CD45, bright CD19, dim CD20, CD5, CD23, CD200, and dim surface Ig λ , consistent with CLL. Pleural fluid immunophenotyping revealed a concordant clonal B-cell population (13.9% of total cellularity), establishing leukemic pleural involvement. Targeted next-generation sequencing using an 87-gene somatic DNA panel (hybridization-capture; Twist Bioscience) on the PacBio Onso platform identified a pathogenic TP53 c.809T>G (p.Phe270Cys) variant within the DNA-binding domain with high variant allele frequency (VAF 82.4%), with no additional reportable variants. The patient was classified as Rai 0/Binet A; nevertheless, symptomatic leukemic pleural effusion met iwCLL treatment criteria. After one cycle of CVP, therapy was switched to oral ibrutinib due to TP53 disruption, achieving complete clinical and hematologic response after approximately three months.

Conclusion: *TP53*-mutated CLL may debut with isolated serosal disease as the sole treatment-triggering feature. Comprehensive molecular profiling was pivotal to guide management, and BTK inhibition achieved an excellent response in a context traditionally resistant to chemoimmunotherapy.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia hematológica heterogénea caracterizada por la proliferación monoclonal de linfocitos B maduros, con variabilidad en la morfología, el inmunofenotipo (habitualmente CD19⁺, CD20⁺, CD5⁺ y CD23⁺) y la presencia de alteraciones citogenéticas y moleculares. La disrupción del gen *TP53*, localizado en 17p13, ya sea por delección o por mutación, se identifica en aproximadamente 4–10% de los pacientes al diagnóstico y se asocia con mal pronóstico, menor respuesta a la quimioinmunoterapia y un curso clínico más agresivo.⁽¹⁾

El compromiso extranodal en la LLC constituye una manifestación clínica poco frecuente, descrita en alrededor del 11% de los pacientes. En un estudio retrospectivo de la Mayo Clinic que incluyó 2.160 pacientes con LLC, el derrame pleural al momento de la presentación, que requirió toracocentesis, se observó en el 3,8% de los casos.⁽²⁾

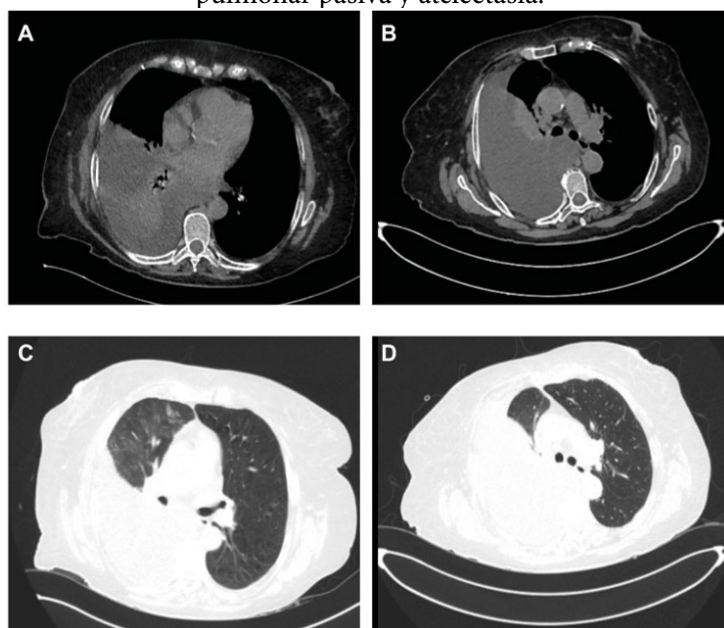
Estas manifestaciones suelen asociarse con enfermedad avanzada o con características biológicas desfavorables; además, determinadas alteraciones genéticas pueden predisponer a la infiltración leucémica en tejidos más allá de los sitios linfoides. En este contexto, describimos un caso infrecuente de LLC con mutación de *TP53* de diagnóstico reciente que debutó con un derrame pleural leucémico masivo.

Presentación de caso.

Una mujer de 83 años, sin diagnóstico previo de enfermedad hematológica y sin hemogramas previos disponibles debido a controles médicos irregulares, consultó en el servicio de urgencias de nuestro hospital por disnea progresiva con mínimos esfuerzos y tos no productiva de varias semanas de evolución. Entre sus antecedentes médicos se destacaban hipertensión arterial controlada y enfermedad renal crónica leve. No refería fiebre, dolor torácico, pérdida de peso ni sudoración nocturna. Al examen físico se constató disminución del murmullo vesicular y matidez a la percusión en los dos tercios inferiores del hemitórax derecho, sin adenopatías palpables, hepatomegalia ni esplenomegalia.

La radiografía de tórax evidenció un derrame pleural masivo derecho. La tomografía computarizada (TC) (Figura 1A–F) confirmó un voluminoso derrame

Figura 1. A–D: Imágenes de tomografía computarizada de tórax de la paciente que muestran un derrame pleural masivo derecho que ocupa una proporción importante del hemitórax, asociado a compresión pulmonar pasiva y atelectasia.



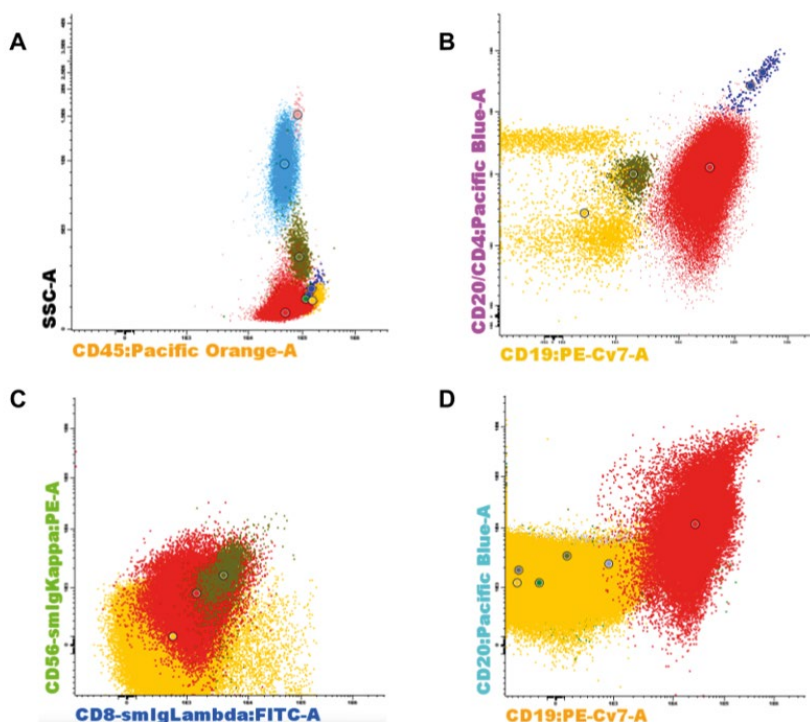
pleural que ocupaba aproximadamente dos tercios del hemitórax, con atelectasia pasiva, sin adenopatías mediastínicas ni axilares, sin visceromegalias o lesiones focales. Se realizó toracocentesis terapéutica, con drenaje de 1,2 L de exudado seroso, lo que produjo un alivio transitorio de la disnea.

El hemograma mostró leucocitosis marcada ($182,7 \times 10^9/L$) con linfocitosis absoluta ($169,9 \times 10^9/L$), con valores de hemoglobina (14,7 g/dL) y plaquetas ($298 \times 10^9/L$) dentro de rangos normales. En el frotis de sangre periférica se observaron numerosos linfocitos pequeños maduros y abundantes sombras de Gumprecht. La citometría de flujo confirmó el 89% de células B patológicas con expresión de CD45⁺, CD19⁺ (intenso), CD20⁺ (débil), CD5⁺, CD23⁺, CD200⁺ e Igλ de superficie⁺ (débil), compatible con LLC (Figura 2A–B). El inmunofenotipo del líquido pleural identificó una población clonal de células B (13,9% de la celularidad total) con fenotipo concordante, confirmando infiltración leucémica pleural (Figura 2C–D).

Se realizó NGS dirigida con un panel somático de 87 genes (captura por hibridación; Twist Bioscience) en plataforma PacBio Onso (Sequencing by Binding), con alineamiento a GRCh38 y profundidad objetivo $\geq 400\times$. Las variantes se llamaron/anotaron con pipelines validados y se clasificaron según criterios ACMG/AMP.

El análisis por NGS identificó la variante patogénica TP53 c.809T>G (p.Phe270Cys) con una frecuencia alélica variante (VAF: variant allelic frequency) de 82,4%, confirmando la disrupción de TP53 (Figura 3). De acuerdo con las recomendaciones de la European Research Initiative on CLL (ERIC) para la evaluación, clasificación e interpretación funcional de TP53, se emplearon recursos específicos (UMD TP53 [IARC] y Seshat) para confirmar la nomenclatura HGVS (NM_000546.6:c.809T>G; p.Phe270Cys) y ubicar la variante en el exón 8, dentro del dominio de unión al ADN (hebra β S1). Se trata de una variante missense originada por una transversión T>G. En Seshat, la anotación funcional clasifica

Figura 2. Caracterización inmunofenotípica de la paciente (A–B) citometría de flujo en sangre periférica que muestra una población predominante de linfocitos B clonales (resaltada en rojo), compatible con leucemia linfocítica crónica. (C–D) Citometría de flujo del líquido pleural que evidencia infiltración por una población clonal de células B (resaltada en rojo) con inmunofenotipo concordante con el clon leucémico de sangre periférica, confirmando compromiso pleural leucémico.



esta variante como inactiva, respaldada por múltiples líneas de evidencia computacional y experimental que sustentan un efecto deletéreo sobre la función de p53. No se identificaron otras variantes somáticas reportables en el panel de 87 genes. La variante NM_000546.6:c.809T>G (p.Phe270Cys) se encuentra registrada en ClinVar (Variation ID: 376597; VCV000376597) y en COSMIC (COSM43621).

La paciente fue clasificada como Rai 0/Binet A. La presencia de un derrame pleural leucémico sintomático constituyó una indicación válida de tratamiento de acuerdo con las guías del International Workshop on CLL (iwCLL). Inicialmente recibió un ciclo de CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona); sin embargo, dada la presencia de una mutación en *TP53*, se cambió la estrategia terapéutica a ibrutinib por vía oral. Tras aproximadamente tres meses de tratamiento, la paciente alcanzó respuesta completa, manteniéndose en terapia dirigida con parámetros estables y mejoría de los síntomas respiratorios.

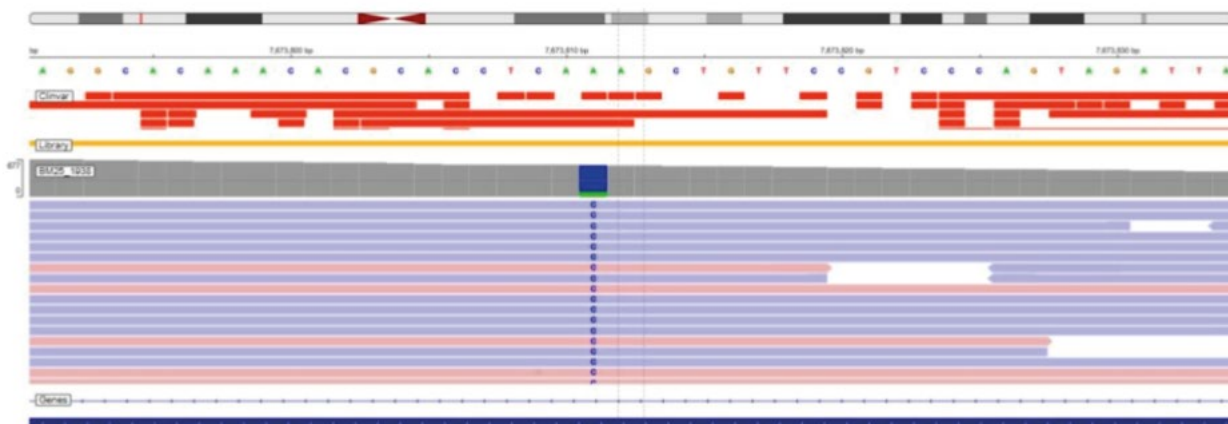
Discussion

La mutación del gen *TP53* constituye uno de los factores de pronóstico adversos más relevantes en la LLC, ya que se asocian con quimiorresistencia y reducción de la supervivencia. La mayoría de las alteraciones de *TP53* se concentran en el dominio de unión al ADN (codones 102–292), una región “hotspot” comprometida en más del 80% de los casos con mutación. Dentro de este dominio, se han descrito sustituciones recurrentes en los codones 175, 209,

213, 234 y 248, vinculadas con actividad transcripcional defectuosa y pérdida de la función supresora tumoral en la LLC.⁽³⁾ En un análisis multicéntrico amplio que incluyó más de 1000 variantes de *TP53* provenientes de 683 pacientes con LLC, el codón 270 fue identificado entre los residuos alterados de manera recurrente en distintos conjuntos de datos, lo que respalda su participación en la patogénesis de la enfermedad y en procesos de selección clonal.⁽³⁾ La variante patogénica observada en nuestra paciente, *TP53* c.809T>G (p.Phe270Cys), se localiza en esta región crítica y se predice que anula la unión al ADN. Su alta VAF (82,4%) indica dominancia clonal y la posible presencia de pérdida de heterocigosidad copy-neutral (cnLOH), un fenómeno descrito en casos de LLC sin delección 17p pero con mutaciones de *TP53* en estado homocigoto.⁽³⁾

La pérdida de la integridad de *TP53* modifica de manera profunda el comportamiento biológico de la LLC. La vía de p53 actúa como un mecanismo de resguardo genómico, coordinando el arresto del ciclo celular y la apoptosis tras un estrés genético. La disrupción de este eje, ya sea por inactivación monoalélica o bialélica, conduce a una activación deficiente de efectores clave como *CDKN1A* (p21), *BAX* y *PUMA*, con la consiguiente alteración de la respuesta al daño del ADN y de la apoptosis.⁽⁴⁾ En consecuencia, los clones leucémicos sobreviven al daño genético, acumulan mutaciones secundarias y desarrollan resistencia a la quimioinmunoterapia basada en fludarabina y ciclofosfamida, la cual depende de

Figure 3. Imagen del Integrative Genomics Viewer (IGV) que ilustra la variante *TP53*c.809T>G (p.Phe-270Cys) detectada mediante secuenciación de nueva generación a partir de un panel de ADN por captura de hibridación (Twist 8 Bioscience) en el sistema de lectura corta PacBio Onso (química Sequencing by Binding).



una vía de p53 funcional para inducir muerte celular. En el plano clínico, los casos con mutación de TP53, en especial aquellos con inactivación bialélica o VAF elevada, se caracterizan por progresión rápida, respuesta terapéutica subóptima y recaída temprana.⁽⁴⁾ Estos hallazgos son concordantes con lo observado en nuestra paciente, cuya presentación clínica agresiva podría relacionarse con la pérdida del control genético mediado por p53, lo que permite a las células leucémicas sobrevivir y proliferar más allá del microambiente linfoide. Esta disregulación favorece la persistencia clonal, la adaptabilidad y la infiltración tisular, rasgos característicos de la LLC de alto riesgo asociada a disrupción de TP53.⁽⁴⁾ Un reporte de caso reciente subrayó la rareza del compromiso extranodal y seroso en la LLC, describiendo una pleuritis como única forma de presentación, en ausencia de adenopatías mediastínicas o de manifestaciones sistémicas de la enfermedad.⁽⁵⁾ De forma similar, Sharma y col.⁽⁶⁾ señalaron que, hasta la fecha, se han descrito sólo unos pocos casos de LLC con derrame pleural, y que la mayoría se asocia a enfermedad avanzada. En un estudio previo que incluyó 86 pacientes, Ahmed y col.⁽⁷⁾ identificaron derrame pleural maligno confirmado por citometría de flujo en 11,6% de los casos, por lo general en el contexto de enfermedad progresiva o refractaria. Estos hallazgos enfatizan que el derrame pleural leucémico continúa siendo un evento poco frecuente en la LLC y que, en general, refleja características bioló-

gicas desfavorables o evolución clonal.

Dada la presencia de una mutación de TP53, se seleccionó ibrutinib como terapia de primera línea en esta paciente. La evidencia del registro nacional de la Agencia Italiana de Medicamentos, que incluyó 747 pacientes con LLC y alteraciones de TP53 tratados de inicio con ibrutinib, demostró un beneficio clínico sustancial en este grupo de alto riesgo. Tras una mediana de seguimiento de 26 meses, se alcanzó una tasa de respuesta global de 77,7%, con supervivencia libre de progresión y supervivencia global estimadas a 24 meses de 76,6% y 82,6%, respectivamente. Estos datos de la vida real confirman la eficacia de ibrutinib como tratamiento de primera línea en LLC con disrupción de TP53, independientemente de la edad o las comorbilidades.⁽⁸⁾

En conclusión, mostramos una forma de presentación infrecuente de LLC con mutación de TP53, en la que el derrame pleural leucémico constituyó la única indicación de tratamiento. La identificación de una variante patogénica de alta carga localizada en el dominio de unión al ADN respalda la asociación entre la disrupción de TP53 y un comportamiento clínico agresivo con compromiso extranodal. La caracterización molecular integral resultó esencial para orientar la conducta terapéutica, dado que la terapia dirigida con ibrutinib logró una respuesta clínica adecuada en un contexto tradicionalmente resistente a la quimioinmunoterapia.

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos.

Bibliografía

1. Liu YC, Margolskee E, Allan JN, y col. Chronic lymphocytic leukemia with TP53 gene alterations: a detailed clinicopathologic analysis. *Mod Pathol*. 2020;33(3):344-353. doi:10.1038/s41379-019-0356-z. <https://www.nature.com/articles/s41379-019-0356-z>
2. Pannu B, Iyer V, Chaffee K. Incidence and characteristics of pleural effusions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a 16-year experience. *Eur Respir J*. 2016;48(Suppl 60):PA3388. doi:10.1183/13993003.congress-2016. <https://publications.ersnet.org/content/erj/48/suppl60/pa3388.full>
3. Lazarian G, Leroy B, Theves F, y col. The broad spectrum of TP53 mutations in CLL: evidence of multiclonality and novel variants. *Hum Mutat*. 2023;4880113. doi: 10.1155/2023/4880113. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2023/4880113>
4. Malcikova J, Smardova J, Rocnova L, y col. Monoallelic and biallelic inactivation of the TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage. *Haematologica*. 2009;94(5):752-759. doi:10.3324/haematol.2008.003657. <https://ashpublications.org/blood/article/114/26/5307/26505/Monoallelic-and-biallelic-inactivation-of-TP53>

5. Thouil A, Lakhali M, Bachir H, Bennani A, Kouismi H. Pleurisy as a Sign of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cureus*. 2023;15(3):e36880. doi: 10.7759/cureus.36880. <https://www.cureus.com/articles/125890-pleurisy-as-a-sign-of-chronic-lymphocytic-leukemia#!/>
6. Sharma A, Gogia A, Gupta R, y col. Pleural effusion as an unusual presentation of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Res Stat Treat*. 2022;5(2):388-389. https://journals.lww.com/crst/fulltext/2022/05020/pleural_effusion_as_an_unusual_presentation_of.65.aspx
7. Ahmed S, Shahid RK, Rimawi R, y col. Malignant pleural effusions in lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(7):1039-1044. doi:10.1080/10428190500052417. https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/00268970500096616?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
8. Rigolin GM, Olimpieri PP, Summa V, y col. Outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia and TP53 aberration who received first-line ibrutinib: a nationwide registry study from the Italian Medicines Agency. *Blood Cancer J*. 2023;13(5):87. doi:10.1038/s41408-023-00876-9. <https://www.nature.com/articles/s41408-023-00865-z>



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.