

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Historia Clínica: Paciente de sexo femenino de 58 años de edad con Leucemia Mieloide Crónica positivo para Cromosoma Filadelfia diagnosticada hace 7 meses, la cual se ha tratado con Interferón e Hidroxiurea. Asiste al hospital para ser evaluada: precisa trasplante de médula ósea

La sangre periférica demostró un número aumentado de neutrófilos y precursores de eutrófilos, basófilos y ocasionalmente blastos con una alta relación Núcleo/Citoplasma y nucleolo oculto, los eritrocitos mostraron anisocitosis ligera y poiquilocitosis

Un aspirado de Médula ósea y Biopsia Osea fue realizado, el primero mostró la presencia de:

Blastos 19% (normal 0.0 -2.0)
Basófilos 5.3 (normal 0.0-0.2)
Relación M/E 6.1% (normal 1.5 -3.3)

La Biopsia Osea demostró marcada celularidad (100%) con muchos blastos, la eritropoiesis mostraba ligera maduración megaloblastoide, la maduración mieloide mostró desviación a la izquierda, ocasionales micromegacariocitos fueron identificados

Citometría de Flujo Los estudios inmunofenotípicos efectuados mediante citometría de flujo demostraron una población de células con fenotipos de Células B positivas para los siguientes marcadores CD34, CD19, CD10 y TdT. Esto constituye el 19% de las células totales, la interpretación fue la de una Transformación blástica incipiente.

Cariotipo: Se identificó la presencia de Cromosoma Filadelfia (Ph+).

Diagnóstico: Leucemia Mieloide Crónica en Transformación Blástica

Discusión: La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa caracterizada hematológicamente por una leucocitosis marcada, basofilia y eosinofilia; la leucocitosis es debida primariamente a un aumento en neutrófilos maduros e inmaduros, la leucemia mielocítica crónica es una enfermedad clonal asociada en virtualmente todos los casos con una traslocación de los Cromosomas 9; 22 y se manifiesta con el cromosoma Philadelphia (Ph) y/o evidencia molecular de una traslocación del oncogene AVL (Virus de Leucemia Ableson) del Cromosoma 9 a un punto de quiebre de la región BCR del Cromosoma 22

Epidemiología: La incidencia de la Leucemia Mielocítica Crónica es de 1 a 1.5 por 100,000 habitantes y constituyen del 15 al 20% de todas las leucemias, es la enfermedad mieloproliferativa crónica más común. La frecuencia ha permanecido sin cambio en los últimos 50 años. Esta enfermedad es primariamente de adultos y tiene una edad media de aparición (53 años) y aproximadamente una tercera parte de los pacientes son mayores de 60 años de edad

La Leucemia Mielocítica Crónica es rara en la infancia y aparece solamente en el 5% de las leucemias infantiles. Existe un ligero predominio de los hombres sobre las mujeres

Existen casos familiares de Leucemia Mielocítica Crónica y son raros. No existe una distribución geográfica o predisposición étnica. La exposición a la radiación permanece como el único factor predisponente reconocido. No existe una asociación con Virus, Drogas o algunos agentes químicos

Hallazgos Clínicos: Una gran mayoría de pacientes son asintomáticos y su enfermedad se descubre incidentalmente durante las pruebas de laboratorio de rutina. La fatiga y la falta de fuerza son los síntomas más comunes de los pacientes. La disnea, anorexia, pérdida de peso, molestia en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, sensación de distensión y manifestaciones de distensión posprandial temprana son menos comunes en algunos pacientes. Los síntomas debidos a hiperviscosidad son raros

La esplenomegalia se observa en el 50% de los pacientes, otros hallazgos físicos incluyen palidez de tegumentos, hepatomegalia, linfadenopatía y evidencia de sangrado espontáneo

Hallazgos de Sangre Periférica: En la sangre periférica la leucocitosis es característica, la mayoría de células son glóbulos blancos maduros y el número es mayor de 50,000 por mm³, se observa basofilia absoluta el cual resulta un hallazgo crítico para el diagnóstico, aunque el porcentaje de éstas células puede estar bajo y es más específico que la presencia de eosinofilia o monocitosis

La cuenta diferencial muestra un predominio de mielocitos y polimorfonucleares, los mielocitos sobrepasan a los metamielocitos maduros. Existe una anemia normocítica normocrómica ligera a moderada y una ligera trombocitosis en los pacientes

Típicamente la morfología de los leucocitos y los eritrocitos es normal. La fosfatasa alcalina leucocitaria se observa disminuida en la leucemia mielocítica crónica, y este es un hallazgo muy importante para distinguir esta leucemia de las reacciones leucemoides benignas

La Vitamina B12 y la capacidad de conjugación o captación de la Vitamina B12 se observan aumentadas como resultado de la elevación de transcobalaminas. En los pacientes con Leucemia Mielocítica Crónica se observa también hiperuricemia e hiperuricosuria

La médula ósea es hipercelular con un aumento de neutrófilos y precursores de neutrófilos especialmente mielocitos, la relación mieloide a eritroide se observa aumentada a favor de los primeros, cambios displásicos son observados más comúnmente después de que se inicia el tratamiento con quimioterapia

La presencia de megacariocitos es abundante con una morfología que muestra formas hipolobuladas y aparecen en grupos o distribuidos en forma difusa

Los macrófagos son anormales y contienen cristales o envolturas que dan la apariencia de células de Gaucher (células de pseudo Gaucher), algunas otros macrófagos muestran la apariencia de histiocitos azul marino

La fibrosis medular se observa en el 50 % de pacientes y en algunos de ellos esto va asociado con algún acortamiento de la supervivencia cuando aumenta significativamente esta fibrosis.

Citometría de Flujo Este estudio es útil para delinear el inmunofenotipo y la transformación de la leucemia hacia una etapa inmadura y el desarrollo de la fase acelerada de la leucemia mielocítica crónica

La transformación blástica ocurre 3 o 4 años después de diagnosticarse la fase crónica, puede ser abrupta sin pasar por una fase acelerada o puede ser observada en la presentación de la enfermedad. La presencia de más de 20% de blastos en la sangre periférica o en la médula es diagnóstica de la leucemia mielocítica crónica en crisis blástica

La médula ósea puede estar focalmente afectada por blastos y puede reconocerse en secciones de una biopsia medular. El ataque extramedular podría ser observado en cualquier sitio pero principalmente en ganglios linfáticos o en el bazo. Los blastos pueden mostrar diferenciación mieloide o linfoide y expresar morfológica e inmunofenotípicamente su presencia, aunque algunos de ellos pueden tener transformación bifenotípica, en general el 70% son mieloides. La fase acelerada, se encuentra caracterizada por uno o mas de los siguientes datos:

Aumento de blastos en mas de 20%, mielofibrosis, basofilia mas del 20%, hemoglobina menos de 7 g%, trombocitopenia menos de 100,000 plaquetas y una evolución cariotípica

El curso clínico de la fase acelerada, es mas prolongado e impredecible que con la transformación blástica

Estudios Citogeneticos y Moleculares En el 90 a 95% de los casos el Cromosoma Philadelphia (Ph), puede ser demostrado por estudios de citogenética clásica. Esto representa una traslocación recíproca balanceada entre el brazo largo del Cromosoma 9 y el 22. El Cromosoma 22 derivado es el Cromosoma Philadelphia; en el restante 5% la traslocación PCR/ABL puede ser demostrada por técnicas de hibridización fluorescente "in situ" (fish), también por la técnica de Southern-Blot o de Transcriptasa Reversa al igual que por los métodos de PCR. En algunos de estos casos la traslocación puede ser compleja y afecta a otros cromosomas

El oncogene PCR/ABL produce una fusión con la actividad de la tiroquinasa/quinasa deregulada. Esta proteína puede fosforilar varios substratos que dan como resultado la activación de múltiples señales de trasducción que afectan el crecimiento y diferenciación de las células; la acción es similar a las citoquinas sobre la hematopoyesis normal. Sin embargo la señal PCR/ABL es constitutiva y las células afectadas escapan las regulaciones normales de crecimiento y diferenciación

La traslocación se encuentra en todas las células de la línea mieloide pero no en los fibroblastos de la médula o células somáticas

La progresión de la leucemia mielocítica crónica hacia una fase acelerada o fase blástica, ha menudo se acompaña por anormalidades del cariotipo y ellas incluyen la presencia de un segundo Cromosoma Philadelphia, la trisomía 8; el isocromosoma para el brazo largo del cromosoma 17 (I 17Q); trisomía 19 y menos comunmente -7, -17, + 17, + 21, - Y traslocado entre los Cromosomas 3;21)

Diagnostico Diferencial Las reacciones leucemoides tienen generalmente un grado menor de leucocitosis y les falta el aumento de los mielocitos que presenta la Leucemia Mieloide Crónica. Adicionalmente hay una ausencia de los basófilos y la fosfatasa alcalina leucocitaria se encuentra generalmente elevada en

las reacciones leucemoides benignas, también es posible apreciar en las reacciones benignas la presencia de granulaciones tóxicas y cuerpos de Dohle.

La Policitemia Vera tiene un grado menor de leucocitosis y muestra un aumento en la masa de glóbulos rojos y en el Hematocrito. El Cromosoma Philadelphia se encuentra ausente en esta enfermedad

La mielofibrosis idiopática puede ser más difícil de distinguir de la leucemia mieloide crónica; los hallazgos útiles incluyen la falta de basofilia, grados menores de leucocitosis y la morfología normal de los glóbulos rojos que son más típicas en la mielofibrosis idiopática. La normoblastemia, las plaquetas atípicas y la micromegacariocitosis a menudo es frecuente en la sangre de pacientes con mielofibrosis

Tratamiento y Pronóstico:

Quimioterapia: Busulfan fue la primera droga en mostrar su efectividad para producir remisiones hematológicas de esta enfermedad

La hidroxiurea es también generalmente efectiva y menos mutagénica y tiene un perfil de toxicidad más favorable que el Busulfan

Interferón: El interferón A puede producir remisión hematológica y puede eliminar el Clon positivo Philadelphia cuando se encuentra presente en el estudio citogenético clásico. Esta droga también se utiliza en combinación con la citaradina

Transplante de Células Hematopoyéticas: Esta modalidad de tratamiento es empleada siguiendo una quimioterapia de altas dosis que da como resultado una completa remisión y una cura posible. Sin embargo el número de pacientes que puede recibir el beneficio de éste método es limitado debido a la poca disponibilidad de donadores adecuados y los límites de edad

Nuevos tratamientos La reciente introducción de STI 571 (Inhibidor de la señal de trasducción), ha sido ampliamente reportado y ha ganado considerable atención pública. Esta molécula se une a la proteína PCR/ABL y resulta en la prevención de la fosforilación de cualquier sustrato. Esta droga tiene una alta potencia con un perfil de baja toxicidad, cuando se administra por vía oral

Con terapia convencional, la sobrevida media es de 60 a 65 meses. La Leucemia Mieloide Crónica termina en una fase Blástica acelerada en la mayoría de los pacientes

Ellos son tratados en forma similar a las leucemias agudas, pero solamente el 30 % responde, la sobrevida de un paciente que entró en crisis blástica es solamente de 7 meses. Los pacientes que no responden al tratamiento tendrán una sobrevida promedio de 3 meses. Los pacientes con crisis linfoblástica tienen un pronóstico mas favorable que aquellos con transformación mieloblástica

Referencias:

Lyons, Valerie A.
Fatigue an Malaise, Hematopathology
Case. Pittsburgh University. April
1999