

**RAPIDA INSTAURACION DE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE
CRISIS BLASTICA DE FENOTIPO MIXTO**

Páez Guerra Camilo Andrés¹⁻².

García Salazar Claudia¹.

¹Servicio de Medicina Interna Hospital Juárez de México.

²Poniente 116 Numero exterior 273 Colonia Calputitlán Delegación Gustavo A Madero Ciudad de México.

RESUMEN

La Leucemia Mieloide Crónica es una enfermedad mieloproliferativa que surge de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (cromosoma Philadelphia - Ph) y el gen de fusión resultante BCR/ABL que desregula la actividad kinasa intracelular y permite el desarrollo de la enfermedad en 3 fases conocidas como fase crónica, acelerada o crisis blástica; cada una de ellas con características clínicas, patológicas y pronósticas bien definidas. Esta enfermedad sin un adecuado manejo terapéutico tiene una sobrevida media de 4 años. Afortunadamente en las últimas décadas, con el advenimiento de tratamientos blanco moleculares como inhibidores de tirosina Kinasa (ITK) y el mejor conocimiento de la biología de la enfermedad ha mejorado la sobrevida de estos pacientes.

Palabras Clave: Leucemia, mieloide crónica, fase crisis blástica, fenotipo mixto, transformación.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative disease that arises from the reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22 (Philadelphia chromosome - Ph) and the resulting BCR / ABL fusion gene that deregulates the intracellular kinase activity and allows the development of the disease in 3 phases known as chronic, accelerated or blast crisis phase; each of them with well-defined clinical, pathological and prognostic characteristics. This disease without adequate therapeutic management has an average survival of 4 years. Fortunately in the last decades, with the advent of molecular white treatments such as tyrosine kinase inhibitors (ITK) and better knowledge of the biology of the disease has improved the survival of these patients.

Keywords: Leukemia, chronic myeloid, blast crisis phase, mixed phenotype, transformation.

INTRODUCCION

La leucemia mieloide crónica representa entre el 15-20% del total de leucemias, se considera se desarrolla cuando una única célula progenitora adquiere el cromosoma Ph que lleva consigo el gen de fusión BCR/ABL¹, el cual permite una mayor proliferación sobre la hematopoyesis normal, se presenta con un curso bifásico o trifásico, constituido por diferentes etapas, una crónica, caracterizada por la expansión de las células mieloides con maduración normal; el 90 % de los pacientes se diagnostican en esta etapa y cerca del 50% están asintomáticos, suele evolucionar a estados más agresivos que siguen habitualmente dos patrones clínicos la fase acelerada y la crisis blástica² (Cuadro 1).

| FASE | CRONICA | ACELERADA | CRISIS BLASTICA |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| CLINICA | Asintomático o Sintomático (Fatiga, pérdida de peso, esplenomegalia, hepatomegalia). | Asintomático o Sintomático (Fiebre, dolor óseo, diaforesis nocturna. Esplenomegalia progresiva resistente al tratamiento). | |
| SANGRE PERIFERICA | Leucocitosis a expensas de neutrofilia, precursores mieloides (mielocitos y metamielocitos). Blastos 1-3%, eosinofilia, basofilia. Plaquetas normales o aumentadas | Anemia, trombocitopenia y leucocitosis resistentes al tratamiento. Trombocitosis/trombocitopenia independiente del tratamiento. Basofilia >20%. Blastos 10% a 19% | Blastos mayores o igual a 30% |
| MEDULA OSEA | Hiper celular, aumento de la relación M/E (6-15/1), escasos blastos (<2%) predominio de mielocitos y metamielocitos. Leve aumento de fibras de reticulina. | Hiper celular. Blastos 10% a 19% | Blastos mayores o igual a 20% |

Cuadro 1. Fases de la Leucemia Mieloide Crónica.

La crisis blástica se diagnostica al encontrar más del 20% de blastos en médula ósea, 30% en sangre periférica o enfermedad extramedular, siendo su fenotipo 50-60% mieloide, 25% linfoide, 10-15% megacariocítico, 1% eritroide y 5% mixto³⁻⁵.

PRESENTACION DEL CASO

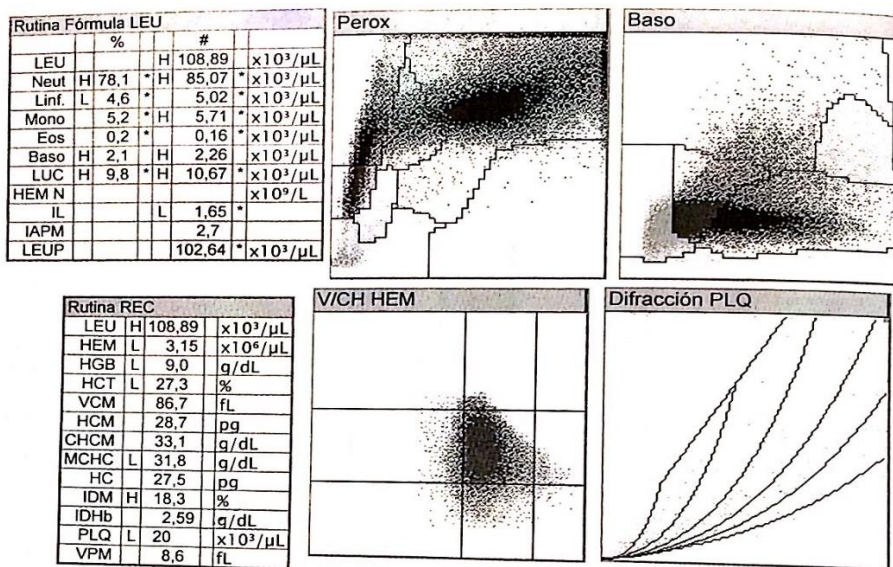
Paciente femenino de 53 años de edad, con antecedentes de consumo de alcohol ocasional, tabaquismo intensidad 4 cigarrillos día por 10 años, suspendido hace 2 años índice tabáquico 2 paquetes año, sin enfermedades crónico degenerativas. Inicia su padecimiento en el mes de enero 2017 caracterizándose por la presencia de astenia, adinamia, sensación de opresión torácica y disnea de medianos esfuerzos, sin ortopnea o disnea paroxística nocturna asociando palidez cutánea generalizada. Al interrogatorio dirigido niega pérdida de peso o sangrados. En su exploración inicial se encontró afebril, con palidez mucotegumentaria y sin datos de Hepato-Esplenomegalia, sus laboratorios biometría hemática leucocitos 990×10^9 neutrófilos 210×10^9 linfocitos 610×10^9 Hb 4.6gr/dl Hcto 12.9% plaquetas 50.000×10^9 Reticulocitos 0,5%. Química Sanguínea: Bilirrubina total 1mg/dl bilirrubina directa 0.8mg/dl, Glucosa 91mg/dl, CK 41U/L CK-MB 11U/L DHL 173U/L Electrolitos sodio 139meq potasio 3.6meq cloro 111meq. Función renal Creatinina 0.56mg/dl Bun 6mg/dl Urea 13mg/dl Examen general de orina no patológico.

Se interna inicialmente con diagnóstico de Pancitopenia y sospecha de Anemia Aplásica, se inicia protocolo obteniendo Panel Viral y perfil TORCH sin Reactividad, Inmunoglobulinas sin evidencia de pico monoclonal, complemento sérico normal, aspirado de médula ósea (AMO) sin alteraciones, citometría de flujo sin detección de precursores linfoides, mieloides, ni marcadores aberrantes. Cariotipo 46 XX, tiene evolución favorable con recuperación de las líneas celulares de manera espontánea por lo que se decide su egreso y control ambulatorio.

En su primer contacto ambulatorio se tiene reporte de biopsia de hueso: Positividad para CD 2, 5 y 33 sugestivo de neoplasia de Células T, se ordena segundo internamiento en mayo 2017,

encontrándose asintomática sus estudios biometría hemática leucocitos 108.900×10^9 neutrófilos 85.070×10^9 linfocitos 5020×10^9 Hb 9gr/dl plaquetas 20.000×10^9 (Figura1), frotis de sangre periférica: Blastos 32%. AMO celularidad incrementada megacariocitos ausentes infiltrada por blastos 90% siendo de aspecto mieloide 80% y Linfoide 20%, con marcajes en inmunofenotipo de población clonal de blastos linfoides B con expresión positiva de CD10,19,22,24,79 α , TdT y blastos mieloides con expresión positiva de CD 11b,13,33,34 y mieloperoxidasa (Figura 2). Se inicia manejo ante probable leucemia bilineal tratamiento con Esquema 7+3 (Citarabina/Daunorrubicina/Doxorrubicina) + Esteroide, inducción a la remisión primer ciclo siendo tolerado manejo de manera adecuada.

FIGURA 1.

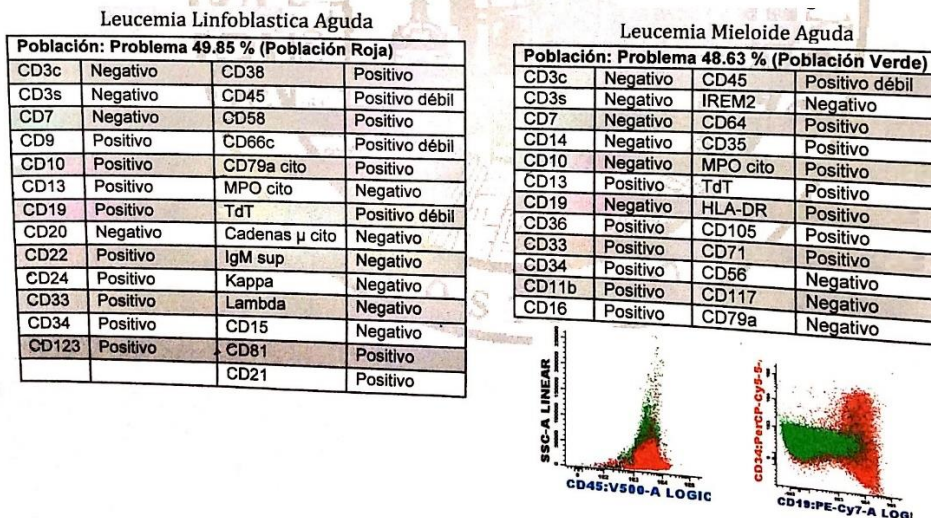


Biometría Hemática.

FIGURA 2.

Método: Citometría de flujo.

Panel Realizado:



Inmunofenotipo por citometría de flujo.

Durante su internamiento se obtiene reporte de cariotipo: Hiperdiploidia más de 92 cromosomas en 6 células y un complemento cromosómico normal en 12 y BCR/ABL punto de ruptura 210 detectado positivo. 46xx t (9:22) (Figura 3). Por lo que se revalora diagnóstico concluyendo rápida evolución a leucemia granulocítica crónica en fase crisis Blástica de fenotipo mixto por lo que se inicia Imatinib 400mg en Julio teniendo en dos meses respuesta hematológica completa con biometría hemática leucocitos 9690×10^9 neutrófilos 7848×10^9 linfocitos 969×10^9 Hb 9.5g/dl Hcto 30% plaquetas 254.000×10^9 .

FIGURA 3.



Cariotipo.

DISCUSIÓN

La crisis blástica consiste en el paso de la fase crónica a un cuadro semejante a la leucemia aguda, con una rápida invasión por blastos de la médula ósea a la sangre periférica y a veces de otros órganos. Los criterios clásicos de respuesta para pacientes con crisis blástica son lograr un recuento de blastos menor al 5 % en médula ósea, tener ausencia de blastos en sangre periférica y ninguna evidencia de enfermedad extramedular, con un conteo de neutrófilos superior de $1,5 \times 10^9/L$ y de plaquetas mayor de $100 \times 10^9/L$, sin detección citogenética cromosoma Ph durante al menos 4 semanas después de iniciado el tratamiento⁶⁻⁷.

CONCLUSIONES

El caso representa una transformación blástica de la leucemia mieloide crónica con fenotipo mixto lo cual no es usual, el mecanismo responsable en la fase blástica parece estar

relacionado con la amplificación y aumento de la expresión del gen BCR/ABL en las células progenitoras lo que genera anormalidades moleculares y cromosómicas secundarias que acentúan la expansión clonal de las células malignas. La quimioterapia agresiva en combinación con los ITK es una estrategia para tratar los linajes linfoides y mieloides lo que puede ofrecer un aumento en la supervivencia global de este tipo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv41-iv51.
2. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2015;385(9976):1447–59.
3. Beligoy L, Bordone J, Conti R et al. Leucemia mieloide crónica - Sociedad Argentina de Hematología. sah.org.ar/docs/203-230.4.SAH_GUIA2012.
4. Reid AG, De Melo VA, Elderfield K et al. Phenotype of blasts in chronic myeloid leukemia in blastic phase-Analysis of bone marrow trephine biopsies and correlation with cytogenetics. *Leuk Res.* 2009 Mar;33(3):418-25.
5. Gao X, Li J, Wang L et al. Bilineal Extramedullary Blast Crisis as an Initial Presentation of Chronic Myeloid Leukemia: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2016 Oct 27;17:793-798.
6. Ali MA. Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: An Evolving Paradigm of Molecularly Targeted Therapy. *Mol Diagn Ther.* 2016 Aug;20(4):315-33.
7. Radich JP, Deininger M, Abboud CN et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Sep;16(9):1108-1135.



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE DATOS, FOTOGRAFÍAS E IMÁGENES CLÍNICAS PARA REPORTE DE CASO CLÍNICO

| | | |
|--------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|
| Fecha | 07. Diciembre. 2018 | |
| Institución | Hospital Juárez México | No Cédula Profesional |
| Jefe de Enseñanza | Luz Meléndez Abrego | 5823411 |
| Medico Titular del curso | ELIZABETH PEÑA CARR | 4412556 |
| Residente 01 | Camilo Andrés Pérez Guerra | 17572013 |
| Residente 02 | Claudia García Salazar | 9422713 |
| Residente 03 | | |
| Título del Caso Clínico | Rápida instauración de Laxencia Metabólica Crónica | |

Por medio de la presente, los médicos residentes enlistados en este documento declaran haber informado al Médico Titular del Curso y Jefe de Enseñanza de la Institución sobre su intención de divulgar y hacer público el caso clínico de referencia.

Con propósitos puramente académicos y científicos, haciendo uso de la información que de forma verídica se ha referido: exámenes de laboratorio y demás estudios que han considerado pertinentes.

Se declara que El Jefe de enseñanza y el Profesor Titular del Curso han dado autorización para utilizar fotografías clínicas, estudios y datos utilizadas de manera profesional en el caso clínico de referencia para presentarse en el Premio Nacional de Residencias Médicas.

| | Firmas |
|--------------------------|----------------|
| Jefe de Enseñanza | |
| Medico Titular del curso | |
| Residente 01 | Camilo A Pérez |
| Residente 02 | CH |
| Residente 03 | |





RAPIDA INSTAURACION DE LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA EN FASE CRISIS BLASTICA CON FENOTIPO MIXTO

PAEZ GUERRA CAMILO ANDRES, GARCIA SALAZAR CLAUDIA
Hospital Juárez de México SSA Ciudad de México

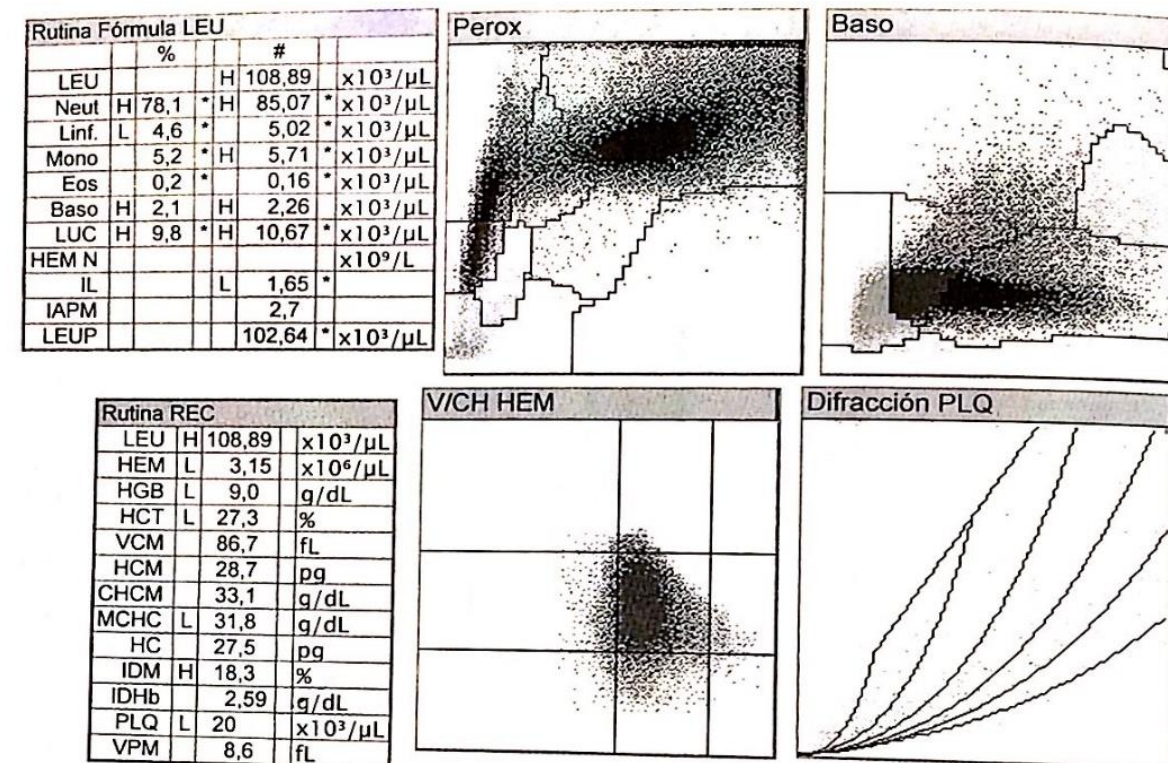


La Leucemia Mieloide Crónica es una enfermedad mieloproliferativa crónica que surge de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, el gen de fusión resultante – Bcr/Abl – desregula la actividad kinasa intracelular y permite el desarrollo de la enfermedad en 3 fases conocidas como fase crónica, acelerada o crisis blástica; cada una de ellas con características clínicas, patológicas y pronósticas bien definidas. El fenotipo Mixto en la crisis Blástica corresponde solo al 5%.

Paciente femenino de 53 años de edad, con antecedentes de consumo de alcohol ocasional, tabaquismo intensidad 4 cigarrillos día por 10 años, suspendido hace 2 años índice tabáquico 2 paquetes año, sin enfermedades crónicas degenerativas. Inicia su padecimiento en el mes de enero 2017 caracterizándose por la presencia de astenia, adinamia, sensación de opresión torácica y disnea de medianos esfuerzos, sin ortopnea o disnea paroxística nocturna asociando palidez cutánea generalizada. Al interrogatorio dirigido niega pérdida de peso o sangrados. En su exploración inicial se encontró afebril, con palidez mucotegumentaria y sin datos de Hepato-Esplenomegalia, sus laboratorios se documento pancitopenia.

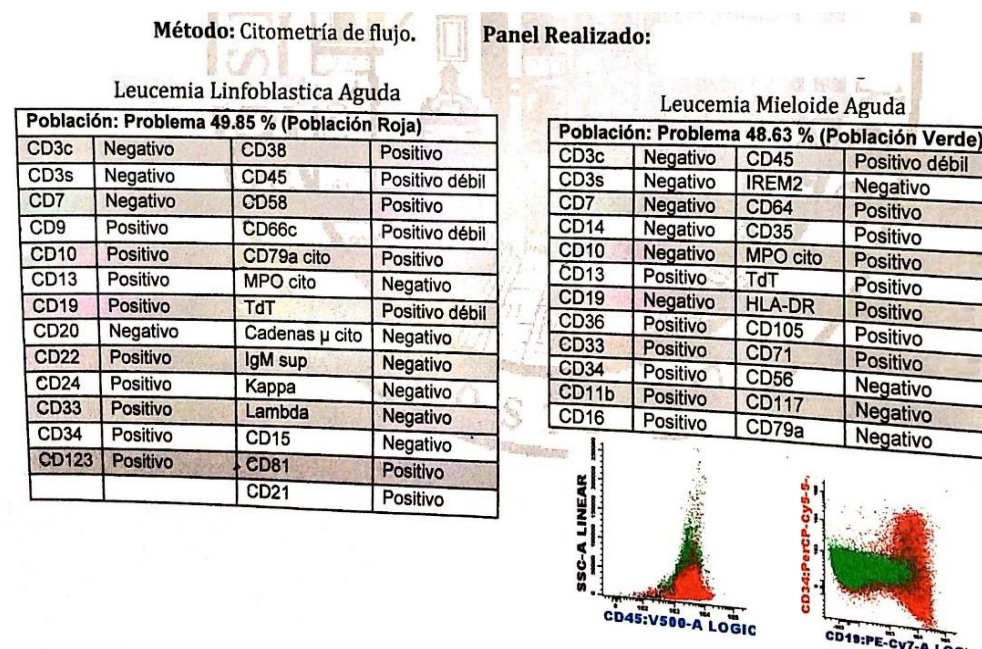
Se interna inicialmente con diagnóstico de Pancitopenia y sospecha de Anemia Aplásica, se inicia protocolo obteniendo Panel Viral y perfil TORCH sin Reactividad, Inmunoglobulinas sin evidencia de pico monoclonal, complemento sérico normal, aspirado de medula ósea (AMO) sin alteraciones, citometría de flujo sin detección de precursores linfoides, mieloides, ni marcadores aberrantes. Cariotipo 46 XX, tiene evolución favorable con recuperación de las líneas celulares de manera espontánea por lo que se decide su egreso y control ambulatorio.

En su primer contacto ambulatorio se tiene reporte de biopsia de hueso: Positividad para CD 2, 5 y 33 sugestivo de neoplasia de Células T, se ordena segundo internamiento en mayo 2017, encontrándose asintomática sus estudios biometría hemática leucocitos 108.900x10⁹ neutrófilos 85.070x10⁹ linfocitos 5020x10⁹ Hb 9gr/dl plaquetas 20.000x10⁹, frotis de sangre periférica: Blastos 32%.



AMO celularidad incrementada megacariocitos ausentes infiltrada por blastos 90% siendo de aspecto mieloide 80% y Linfocitoide 20%, con marcajes en inmunofenotipo de población clonal de blastos linfocitos B con expresión positiva de CD10,19,22,24,79α, TdT y blastos mieloides con expresión positiva de CD 11b,13,33,34 y mieloperoxidasa. Se inicia manejo ante probable leucemia bilineal tratamiento con Esquema 7+3 (Citarabina/Daunorrubicina/Doxorrubicina) + Esteroides, inducción a la remisión primer ciclo siendo tolerado manejo de manera adecuada.

Durante su internamiento se obtiene reporte de cariotipo: Hiperdiploidia más de 92 cromosomas en 6 células y un complemento cromosómico normal en 12 y BCR/ABL punto de ruptura 210 detectado positivo. 46xx t(9:22) (Figura 3). Por lo que se revalora diagnóstico concluyendo rápida evolución a leucemia granulocítica crónica en fase crisis Blástica de fenotipo mixto por lo que se inicia Imatinib 400mg en Julio teniendo en dos meses respuesta hematológica completa con biometría hemática leucocitos 9690x10⁹ neutrófilos 7848x10⁹ linfocitos 969x10⁹ Hb 9.5g/dl Hcto 30% plaquetas 254.000x10⁹.



CONCLUSIONES
El caso representa una transformación blástica de la leucemia mieloide crónica con fenotipo mixto lo cual no es usual, el mecanismo responsable en la fase blástica parece estar relacionado con la amplificación y aumento de la expresión del gen BCR/ABL en las células progenitoras lo que genera anomalías moleculares y cromosómicas secundarias que acentúan la expansión clonal de las células malignas. La quimioterapia agresiva en combinación con los ITK es una estrategia para tratar los linajes linfocitos y mieloides lo que puede ofrecer un aumento en la supervivencia global de este tipo de pacientes.