

Asociación de hemopatías malignas: leucemia mieloide crónica y linfoma no Hodgkin: caso clínico

Fumero Velázquez L, Pérez Nápoles H, Vila Darias CR
Hospital General Roberto Rodríguez Fernández, Ciego de Ávila, Cuba
Email: lesliefumero@hgm.cav.sld.cu

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 36 años de edad, con el antecedente de una leucemia mieloide crónica Phi positivo desde abril del 2009, que inició tratamiento con Imatinib 400 mg diario en diciembre del 2010, manteniendo una respuesta favorable. En octubre del 2015 comenzó con adenopatías bilaterales a nivel cervical, duras, no movibles, la mayor de 4 cm y derrame pleural de pequeña cuantía en pulmón derecho. Se ingresó y se le realizaron una serie de complementarios, diagnosticándose un linfoma no Hodgkin difuso de células B. A pesar del tratamiento intensivo sostenido falleció a los 4 meses después de realizado el segundo diagnóstico. Considerando lo infrecuente de esta asociación se decidió publicar el caso.

Palabras clave: leucemia mieloide crónica, linfoma no hodgkin.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC), es un desorden mieloproliferativo crónico debido a la transformación neoplásica de la célula hematopoyética troncal y que afecta, por lo tanto, las series mieloide, monocítica, megacariocítica, eritroide, linfoide B y a veces T. Se caracteriza por presentar la t (9;22) (cromosoma Philadelphia) y cursar con una fase crónica de duración variable y terminar, en la mayoría de los casos, con una fase acelerada y crisis blástica que en algunos casos corresponde a estirpe linfoide. La coexistencia de LMC y linfoma no Hodgkin (LNH) parece especialmente infrecuente, puesto que la literatura sólo informa 4 casos publicados desde 1985 hasta la fecha.

En vista de lo señalado, nos ha parecido de interés relatar el caso clínico de un paciente portador de LMC, que desarrolla en forma concomitante un LNH.

El tratamiento de la LMC ha sido profundamente mejorado por la introducción de inhibidores de tirosina quinasa (TKI). La supervivencia a largo plazo con imatinib es excelente, con una tasa de supervivencia a los 5 y 8 años de 90 % y 88 %, respectivamente.¹ La esperanza de vida de los pacientes que alcanzan la remisión citogenética completa no es diferente a la de la población general,² y está influenciado principalmente por comorbilidades.

El aumento de la esperanza de vida requiere más estrecha observación a largo plazo de los efectos secundarios potenciales. El desarrollo de neoplasias secundarias se considera como un riesgo común de las terapias antineoplásicas. Un aumento de la frecuencia de tumores malignos secundarios en comparación con la población general se ha reportado en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH), leucemia linfocítica crónica (LLC) y otras enfermedades linfoproliferativas, así como en la policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE).

Otro efecto TKI que puede ser relevante para el desarrollo de tumores malignos es la inhibición de los linfocitos T y células dendríticas. Se ha demostrado que el imatinib inhibe la función efectora de los linfocitos T y perjudica la diferenciación de células progenitoras de sangre periférica en células dendríticas.³

Estos efectos pueden facilitar el desarrollo de tumores malignos linfáticos durante la exposición a largo plazo al imatinib.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, de 36 años de edad, de color de piel blanca, con antecedente de una LMC, desde abril del 2009, que inició tratamiento con Imatinib en diciembre del 2010, en octubre del 2015 comienza con adenopatías a nivel cervical bilateral, duras, no movibles, la mayor de 4 cm y derrame pleural de pequeña cuantía en pulmón derecho, se ingresa donde se le realizan una serie de complementarios diagnosticándose un Linfoma no Hodgkin difuso de células B.

Al examen físico se constató afectación moderada del estado general, la presencia de adenopatías cervicales bilaterales, duras, pétreas, no movibles, no dolorosas, la mayor de 4 cm, con iguales características se palpaban a nivel axilar. El abdomen estaba suave, depresible, no doloroso, con esplenomegalia de 1cm y hepatomegalia de 2 cm. Desde el punto de vista respiratorio disminución del murmullo vesicular a nivel de la base del pulmón derecho.

Exámenes complementarios

- Hemograma completo: hemoglobina: 153g/L; hematocrito: 0,47; leucocitos: $15,5 \times 10^9/L$; diferencial (stab 5 %, segmentados 60 %, monocitos 2 %, eosonófilos 1 % y linfocitos 32 %); plaquetas $320 \times 10^9/L$.
- VSG: 3mm/h
- Química sanguínea: TGP: 6,7 UI, TGO: 16 UI, urea: 2,9 mmol/L, creatinina: 54,9 mmol/L, ácido úrico: 223,2 mmol/L, glicemia: 4,3 mmol/L, LDH: 503 UI.
- Ultrasonido abdominal: hígado homogéneo con discreto aumento de la ecogenicidad, que rebasa 2 cm el reborde costal, líquido libre en espacio hepatorenal, adenopatías intrabdominales, derrame pleural derecho de pequeña cuantía.
- Tomografía axial computarizada simple de abdomen y tórax: presencia de líquido libre en cavidad abdominal, derrame pleural bilateral, adenopatías periaórticas.
- Líquido pleural: extendido citológico constituido por abundantes hematíes y dispersos linfocitos en diferentes estadios de maduración más algunos histiocitos.
- Estudio bacteriológico del líquido pleural: negativo.
- Estudio citológico del líquido pleural: predominio de linfocitos.
- Medulograma: LMC en fase crónica.
- Biopsia de medula ósea: síndrome mieloproliferativo crónico, LMC en fase crónica.
- Biopsia de ganglio cervical: linfoma maligno no Hodgkin difuso de células B.
- Inmunohistoquímica: CD20 positivo, CD3 positivo población acompañante, Ki67 positivo 10 %, CD5 positivo, ciclina D1 negativa.

Evolución

Después del diagnóstico de LNH se decide comenzar tratamiento con quimioterapia de primera línea, esquema ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) y mantener el imatinib, al culminar el segundo ciclo de tratamiento existió una mejoría relativa de las adenopatías pero con deterioro lento y progresivo del estado general, presentó un cuadro de aplasia medular grave con infecciones asociadas, sobre todo nosocomiales, la situación clínico-analítica era crítica, sin respuesta a los tratamientos y fallece por cuadro de hemorragia pulmonar incontrolable.

DISCUSIÓN

Se trata de una paciente con el antecedente de una LMC con tratamiento con imatinib con evolución favorable, siendo significativo el hecho de diagnosticarse una segunda neoplasia hematológica. La asociación de LMC y LNH es infrecuente y como se ha mencionado, la literatura mundial comunica cuatro casos semejantes.

Vannier et al describieron un paciente portador de LMC sin t(9;22) asociada a linfoma linfoblástico T; el enfermo tenía una anomalía cromosómica no comunicada previamente t(6q + 8p-) tanto en la médula ósea como en el ganglio.⁴ Prasthofer publicó en 1985 el caso de un paciente portador de LMC y linfoma de células T.

En el año 1990 Blonk et al comunican el caso de un paciente con evolución semejante a la del caso que se presenta; un hombre que después de 5 años del diagnóstico de LMC desarrolló un LNH. El paciente se trató con 6 ciclos de quimioterapia CHOP y con metotrexate cada 10 días, con buena respuesta. Ocho meses más tarde murió en el curso de una crisis blástica mieloide. El análisis del cariotipo también reveló una anomalía cromosómica rara t(Y;12) (q11;p12), con Ph negativo.

La ocurrencia simultánea de LMC y linfoma maligno con tan escasa incidencia permite que esta asociación se deba más bien al azar y que, por lo tanto, no quepa plantear el origen común a nivel de célula troncal como el responsable de esta rara coincidencia. Cabe destacar que de los casos reportados, solo el que se presenta tiene la t(9;22) característica. En la LMC, múltiples linajes mieloides, las células linfoides B y posiblemente las células linfoides T, expresan la proteína de fusión BCR-ABL, lo que indica que la diana de la transformación es una stemcellpluripotente.⁵

CONCLUSIONES

Existen múltiples neoplasias sincrónicas o metacrónicas en un mismo paciente, muchas veces en el contexto de síndromes genéticos como el síndrome de Lynch (neoplasias ováricas, endometriales, de colon y mama), se descartó el diagnóstico erróneo de linfoma, ya que se confirmó por inmunohistoquímica, se confirmó la LMC por cariograma y PCR y no se pudo evaluar el mecanismo por el cual se produjo la asociación entre ambas enfermedades.

RECOMENDACIONES

Mantener el seguimiento frecuente de los pacientes con LMC sobre todo cuando llevan tratamiento con Imatinib para observar a largo plazo los efectos secundarios potenciales y siempre pensar en la posibilidad de neoplasias secundarias como riesgo común de las terapias antineoplásicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miranda M, Lauseker M, Kraus M-P, Proetel U, Hanfstein B, Fabarius A, et al. Secondary malignancies in chronic myeloid leukemia patients after imatinib-based treatment: long-term observation in CML Study IV. *Leukemia*. 2016; 30: 1255–62.
2. Hoglund M, Sandin F, Hellstrom K, Bjoreman M, Bjorkholm M, Brune M, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood*. 2013; 122: 1284–92.
3. Appel S, Balabanov S, Brummendorf TH, Brossart P. Effects of imatinib on normal hematopoiesis and immune activation. *Stem Cells*. 2015; 23: 1082–8.
4. Vannier JP, Bizet M, Bastard C, Bernard A, Ducastelle T, Tron P. Simultaneous occurrence of a T-cell lymphoma and a chronic myelogenousleukaeniia with an unusual karyotype. *Leukaemia Res*.2014; 8: 647-57.
5. Rossle D, Rossle S, Ramírez T, Díaz D, Rossle A. Linfoma no Hodgkin y leucemia mieloide crónica metacrónica en una paciente. Reporte de un caso. *REV ANACEM*. 2012; 6(2): 107.