

Leucemia mieloide crónica en una paciente con anemia drepanocítica con respuesta completa al tratamiento

Quintero-Sierra Y, Hernández-Padrón C, Romero-González A, Concepción-Fernández Y, Macia-Pérez I.

Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

E mail: yquinteros@infomed.sld.cu

RESUMEN

La asociación entre drepanocitosis y enfermedades malignas ha sido reportada desde hace algunos años. Entre ellas, se han diagnosticado, tanto tumores sólidos en diferentes sitios del organismo, como enfermedades hematológicas malignas. En la sobrevida ha incidido, no solo la gravedad de la enfermedad neoplásica, sino también el compromiso orgánico crónico de estos pacientes, en los que la fisiopatología de la enfermedad hereditaria condiciona con alta frecuencia un desenlace fatal. Se reporta un caso poco usual de una paciente adulto, con antecedentes de Anemia Drepanocítica y Leucemia Mieloide Crónica diagnosticada en el Instituto de Hematología e Inmunología, tratada con inhibidores de la tirosinquinasa, en la que se alcanzó la remisión completa de la enfermedad maligna y constituye el primer reporte en Cuba.

Palabras clave: anemia drepanocítica, inhibidores de la tirosinquinasa.

INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis es la hemoglobinopatía estructural más importante en el mundo. Es muy frecuente en el África ecuatorial, en Estados Unidos, en la mayoría de los países del Caribe y en algunos de América Central y Suramérica.¹

La prevalencia en Cuba se calcula en alrededor de 3000 pacientes.¹ La forma más frecuente de drepanocitosis en el mundo y en nuestro país es la anemia drepanocítica (AD) o hemoglobinopatía SS, le siguen en frecuencia la hemoglobinopatía SC (HSC) y la S β talasemia (S β tal), esta última puede ser S β^0 tal o S β^+ tal.^{1,2} Estas hemoglobinopatías se caracterizan por anemia hemolítica crónica y episodios repetidos de oclusión vascular.²

La hemoglobina S (HbS) es causada por una mutación puntual en el codón 6 del gen de la globina β que resulta en la sustitución de un solo nucleótido (GTG - GTA) y como consecuencia, el reemplazo del ácido glutámico por la valina en la superficie de la molécula.^{1,2}

El evento primario de la fisiopatología es la polimerización de la HbS desoxigenada que deforma al hematíe (drepanocito) que ocluye frecuentemente la microcirculación, lo que provoca hipoxia, más polimerización y por consiguiente, más oclusión vascular.^{1,2}

La oclusión vascular es considerada en la actualidad, una forma de injuria de reperusión, en la que el estrés oxidativo y la inflamación llevan al daño crónico de los órganos.^{1,2}

La leucemia mieloide crónica (LMC) fue la primera enfermedad maligna en que se presentó un modelo que sirviera de blanco a una terapia de acción molecular y puede ser considerada como el paradigma de las neoplasias que envuelven mecanismos multifactoriales.^{1,3}

Representa del 15 al 20 % del total de leucemias y su incidencia en los países occidentales se estima en 1,5 casos por 100.000 habitantes por año. Hay un discreto predominio en varones y alrededor de la mitad de los pacientes son asintomáticos al diagnóstico.³

Es un síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC) de naturaleza clonal, originado en una célula madre pluripotencial, común a las tres series hematopoyéticas. Su causa es desconocida.⁴

La primera pista importante en su patogénesis se conoció a partir de 1960, cuando Nowell y Hungerford detectaron una anormalidad cromosómica conocida como cromosoma de Filadelfia (Ph) en personas con esta enfermedad.^{3,4}

La misma fue identificada como 22q-. Más adelante, en 1973, Rowley observó que el cromosoma Ph resultaba de la translocación recíproca que implica también al cromosoma 9. Esta alteración fue denominada entonces $t(9,22)(q34;q11)$.⁴

En la década del 80 se demostró que el cromosoma Ph tenía un gen de fusión único, denominado BCR-ABL. En las últimas 2 décadas las investigaciones realizadas han demostrado que este gen de fusión BCR ABL es el responsable de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y su actividad tirosinquinasa constitutivamente activada, juega un papel importante en la transformación maligna.²⁻⁴



Desde la década de 1970 se ha comunicado por varios autores de diferentes países, la combinación entre la drepanocitosis y diversas enfermedades oncohematológicas.^{1,3-4} Hasta donde conocemos, la asociación entre la drepanocitosis y la leucemia mieloide crónica solo se ha reportado en la literatura en 10 casos y probablemente no existe ningún eslabón que relacione estas dos enfermedades, lo que hace que esta asociación sea rara.¹ De los casos reportados, dos corresponden a pacientes con $S\beta^0$ talasemia, dos a hemoglobinopatía SC y seis casos a pacientes con anemia drepanocítica (AD).¹⁻⁵ El que se presenta corresponde a una paciente con AD y LMC diagnosticada en el Instituto de Hematología e Inmunología y constituye el primer reporte en Cuba.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, negra, de 50 años de edad, con antecedentes de AD, miocardiopatía, insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial, todos estos procesos controlados con tratamiento medicamentoso. Poco sintomática en relación a la AD, solo crisis vasoclusivas dolorosas ligeras sin requerimiento de asistencia médica. Nunca recibió tratamiento previo con hidroxiurea.

En marzo del año 2014 acudió a la consulta del servicio de urgencias por presentar decaimiento marcado, anorexia, pérdida de peso de aproximadamente 13 libras, sudoraciones nocturnas y fiebre vespertina de 38°C por más de 15 días.

Al examen físico se detectaron mucosas hipocoloreadas con ligero íctero, soplo sistólico V/VI audible en todos los focos y hepatomegalia de 10 cm, de consistencia firme y no dolorosa. Por todo este cuadro se decidió internar para realizarle una evaluación integral.

En los exámenes complementarios realizados se observó hemoglobina de 59 g/L, hematocrito 0.18, conteo de reticulocitos de 7,0 %, leucocitosis de $57,3 \times 10^9/L$, mielocitos 7 %, metamielocitos 27 %, cayados 10 %, neutrófilos 37 %, eosinófilos 2 %, monocitos 1 % y linfocitos 46 %; el conteo de plaquetas fue de $527 \times 10^9/L$.

En el extendido de la sangre periférica se observó hipocromía marcada, anisocitosis, poiquilocitosis, drepanocitos, normoblastos, punteado basófilo y policromatofilia.

La velocidad de eritrosedimentación fue de 35 mm/h. Se determinaron las enzimas séricas, como: lactato deshidrogenasa, muy elevada, 1743 UI, la fosfatasa alcalina leucocitaria disminuida en 26,7 UI, y la muramidasa normal.

La ultrasonografía abdominal mostró el hígado homogéneo con aumento de su ecogenicidad, sin lesión focal pero que rebasaba el reborde costal en 4 cm, colecistectomizada; el resto de los órganos abdominales sin alteraciones.

En la radiografía de tórax se observó una cardiomegalia a expensas del atrio y ventrículo izquierdo.

El aspirado de médula ósea mostró hiper celularidad con menos del 5 % de blastos. Se observaron histiocitos azul marino, el sistema megacariopoyético se encontraba íntegro con megacariocitos que tendían a la agrupación focal, el sistema eritropoyético íntegro y el sistema granulopoyético hiperplásico con predominio de células de maduración intermedia y signos de disgranulopoyesis. Se concluyó como un síndrome mieloproliferativo crónico posible LMC.

El estudio citogenético convencional informó 20 metafases con fórmula cromosómica: 46xx t(9,22), y por técnica de Hibridación in situ con fluorescencia: nucish 9q34(ABLx3),22q11.2(BCRx3) (170/200). El estudio molecular por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa fue positivo para el reordenamiento del gen MBCR/ABL.

Se inició el tratamiento citorreductor con hidroxiurea y medidas para evitar el síndrome de lisis tumoral, lográndose la normalización de las cifras de leucocitos y plaquetas.

En el mes de abril del año 2014 se comenzó el tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa del tipo del Imatinib, Glivec, (NovartisPharma AG, Basel, Suiza) en dosis de 400 mg diarios por vía oral.

Desde el inicio del tratamiento con Imatinib hasta el momento de este reporte, la paciente ha mantenido una evolución estable, con leucocitos y plaquetas en valores normales y cifras de hemoglobina compatibles con su hemoglobinopatía de base. No ha tenido crisis relacionadas con la AD.

En el mes de octubre del año 2015 se le realizó estudios de reevaluación y en el aspirado de médula ósea mostró una celularidad normal con menos del 5 % de blastos e integridad de los 3 sistemas hematopoyéticos y signos de disgranulopoyesis. Se concluyó como una LMC en remisión hematológica.

El estudio citogenético convencional informó 25 metafases con fórmula cromosómica: 46xx y por estudios de Hibridación *in situ* con fluorescencia: nucish9q34 (ABLx2),22q11.2(BCRx2) 200 núcleos. (figura) El estudio molecular por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa fue negativo para el reordenamiento del gen MBCR/ABL.

Se concluyó como una LMC en remisión hematológica, citogenética completa y molecular, se continúa tratamiento con inhibidores de la tirosin quinasa del tipo del Imatinib, Glivec, (Novartis Pharma AG, Basel, Suiza) en dosis de 400 mg diarios por vía oral.

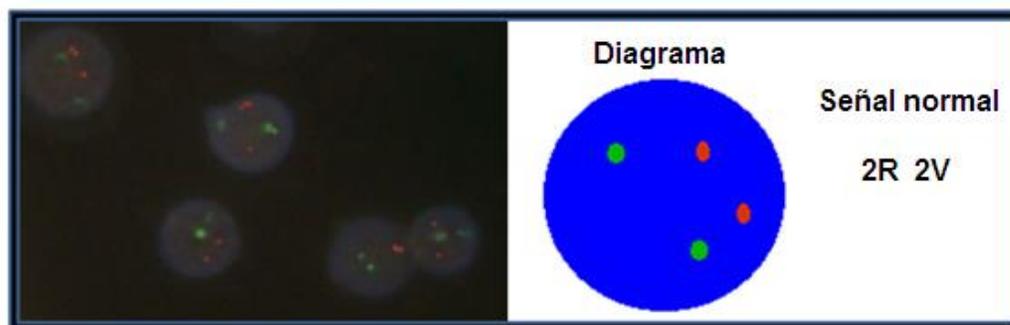


Figura 1: Análisis por técnica de hibridación insitu con sondas para señales de fusión BCR/ABL en paciente con AD y LMC, después de 18 meses de tratamiento con Imatinib. La señal normal (2R 2V) R: señal roja (cromosoma 9), V: señal verde (cromosoma 22).

DISCUSIÓN

La asociación entre drepanocitosis y enfermedades malignas ha sido reportada desde hace mucho tiempo. Entre ellas, se han diagnosticado, tanto tumores sólidos en diferentes sitios del organismo, como enfermedades hematológicas malignas.¹⁻⁴

En la sobrevida ha incidido, no solo la gravedad de la enfermedad neoplásica, sino también el compromiso orgánico crónico de estos pacientes, en los que la fisiopatogenia de la enfermedad hereditaria condiciona con alta frecuencia un desenlace fatal. En nuestro país es el primer caso reportado de AD con LMC

En la mayoría de los casos de asociación de AD y LMC reportados en la literatura internacional, se ha tratado de pacientes sintomáticos que llevaban tratamiento con hidroxiurea al momento del inicio de la LMC, en este caso en particular nunca había usado la hidroxiurea.²⁻⁴

También se ha comunicado que con el tratamiento de inhibidores de la tirosinquinasa como el Imatinib, ha habido una disminución en la frecuencia e intensidad de las crisis vasoclusivas dolorosas.^{3-4,6}

Queda por demostrar si el inhibidor de la tirosinquinasa es efectivo en la prevención de las crisis en la AD; a pesar de ello, determinados autores consideran que el Imatinib puede prevenir las complicaciones en la drepanocitosis.³

En nuestro caso no podemos establecer esta relación por ser una paciente prácticamente asintomática que no tomaba hidroxiurea para control de las crisis en la AD; no obstante, por lo poco frecuente de esta asociación justifica la comunicación del caso.

En la literatura internacional se describe que la remisión hematológica en la LMC se alcanza a los 3 meses de tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa, la citogenética a partir de los 6 meses de tratamiento y la molecular con 1 año del mismo,^{2,6} en nuestro caso en particular ya a los 3 meses de estar usando el Imatinib había respuesta hematológica evidente y el estudio de reevaluación citogenético y molecular se realizó a los 18 meses de tratamiento comprobándose la remisión citogenética completa y molecular.

CONCLUSIONES

El Imatinib es efectivo en el tratamiento de la LMC independientemente de la asociación de esta con otras enfermedades hematológicas.

RECOMENDACIONES

Continuaremos evaluando la respuesta completa de la paciente con el uso del Imatinib y la disminución de las manifestaciones clínicas de vasoclusión de la anemia drepanocítica con el uso de la terapia de inhibidores de tirosinquinasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Expósito YC, Agramonte OM, Miguel M. Drepanocitosis y cáncer: un camino hacia nuevas investigaciones. Rev Cubana Hematol, Inmunol, Hemoter. 2014; 30 (3):202-13.

2. Sallam MM, Alsuliman AM, Alahmed HE, Alabdulaali MK. Chronic myelogenous leukemia in sickle cell/beta 0-thalassemia. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011 Jul-Sep; 54(3):597-8.
3. Murphy M, Close J, Lottenberg R, Rajasekhar A. Effectiveness of Imatinib Therapy for Sickle Cell Anemia and Chronic Myeloid Leukemia. *Am J Med Scienc.* 2014 March; 347(3):254-5. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000228.
4. Stankovic KS, Brigitte T, Garandeanu E, Lecomte I, Bachmeyer C, Lionnet F. Chronic myeloid leukaemia and sickle cell disease: could imatinib prevent vaso-occlusive crisis? *Br J Haematol* 2011; 155:271–2.
5. Chen L, Zhuang M, Shah HQ, Lin JH. Chronic Myelogenous Leukemia in Sickle Cell Anemia. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129:423-4.
6. Goldsmith JC, Bonham VL, Steinberg MH. Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications. *Am J Hematol.* 2012 March; 87(3):340–6.

