

Leucemia linfoide crónica transformación a leucemia mieloide aguda. Presentación de un caso

Luna-Conde CM, Figueredo-Peguero YE, Wilford-de León M, Alfonso-Sabatier C, Campos-Marquetis L, Alarcón-Salgado K
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba
Email: claraluna@infomed.sld.cu

RESUMEN

La leucemia linfoide crónica (LLC) es una neoplasia caracterizada por la acumulación de linfocitos monoclonales, generalmente con inmunofenotipo B (> 95 %) y excepcionalmente con inmunofenotipo T (< 5 %), los cuales infiltran la médula ósea, ganglios linfáticos, hígado, bazo, y ocasionalmente otros órganos con una expresión clínica que transita desde estadios virtualmente indolentes, progresión y coexistencia de eventos de naturaleza autoinmune que comprometen una o varias líneas hemopoyéticas. Se presenta un caso con diagnóstico de LLC del servicio de Hematología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) desde año 2011 con transformación inhabitual de esta enfermedad. Los datos para el desarrollo de la investigación se obtuvieron de las historias clínicas y microhistoria del paciente, con previa solicitud al departamento de admisión y archivo y se realizó la confección de una planilla de recolección de datos. El estudio del medulograma, biopsia de médula y estudios moleculares confirmaron el diagnóstico de un síndrome mieloproliferativo agudo (LMA). Presentación de un caso con diagnóstico de LLC como evolución poco frecuente a LMA en pacientes que no recibió mantenimiento prolongado con agentes alquilantes.

Palabras clave: LLC, leucemia linfoide crónica, LMA, leucemia mieloide aguda.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un padecimiento causado por la acumulación progresiva de células B monoclonales, relativamente inmaduras e inmunológicamente incompetentes, en médula ósea, sangre, ganglios linfáticos y bazo.¹Es la leucemia más común del adulto en países

occidentales. Su incidencia varía según el área geográfica siendo de 4-5 casos nuevos por 100 000 habitantes por año en Estados Unidos y Europa, representando del 25-30 % de las leucemias. En China y en Japón es el 10 % de todas las leucemias y en África es rara. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 1.7: 1 considerándose una enfermedad de la vejez con promedio de edad al diagnóstico de 70 años aumentando la incidencia con la edad. El 10 % de la LLC de origen B son menores de 55 años.

Las características biológicas y el curso clínico de los pacientes con LLC B son variables. El sistema de clasificación para la LLC utiliza información obtenida de la exploración del paciente y los resultados de pruebas de laboratorio y estudios de imágenes. Existen dos sistemas diferentes para clasificar la LLC, el sistema de Rai, diseñado en 1968 más utilizado en Estados Unidos, y el sistema de Binet, más ampliamente utilizado en Europa.² La LLC presenta en el curso de la enfermedad, diferentes complicaciones de etiología infecciosas, citopenias autoinmunes y un porcentaje más pequeño como transformación a procesos linfoproliferativos más agresivos como a un linfoma de células grandes difuso (síndrome de Richter), la leucemia prolinfocítica. También se han comunicado casos de LLC asociados a algunas hemopatías mieloides, entre ellas leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mieloblástica, síndromes mielodisplásticos y leucemia linfoide aguda además segundas neoplasias como carcinomas cutáneos, del tubo digestivo y del pulmón muchas de ellas asociadas a la quimioterapia recibida.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de 75 años de edad con diagnóstico de LLC estadio IV de RAI desde mayo del 2011. Se inicia tratamiento con esquema de Leukeran más Prednisona (L+P) cada 4 semanas recibiendo un total de 14 ciclos.

Al debut

- Episodios de linfangitis a repetición en miembros superiores e inferiores.
- Leucocitosis de $59 \times 10^9/L$, linfocitos 96 %, anemia y trombocitopenia moderada.
- Toma de cadenas ganglionares periférica cervicales, submaxilares, axilares e inguinales entre 1 y 2 cm con múltiples adenopatías intrabdominales
- Hepatoesplenomegalia.
- Biopsia de médula ósea con infiltración de linfocitos maduros.

- Impronta de médula ósea: Infiltración difusa por linfocitos pequeños maduros.
- Cuadro de artritis gotosa después de II ciclo de tratamiento.

Evolución

Se mantuvo en estadio II de la clasificación de RAI post restadificación desde el 2012 hasta el 2016.

Eventos presentados del 2014 al 2017:

- 2014: crisis aguda de gota con hiperuricemia. Proteína C reactiva, inmunocomplejos circulante y anticuerpo anticardiolipina positivos. Seguimiento por Reumatología con Prednisona 10 mg.
- Marzo del 2016: cuadro de neumopatía inflamatoria y celulitis de la cara.
- Abril del 2016: cuadro diarreico. Hemoglobina en 8.8 g/dL (estudio de anemia normal) Leucocitos $16.9 \times 10^9/L$, linfocitosis y trombocitosis ($619 \times 10^9/L$). Sangre oculta en heces fecales positiva. Endoscopia y colonoscopia: diagnóstico de enfermedad de Whipple, tratamiento por Gastroenterología: sulfaprin por tiempo prolongado con mejoría del cuadro diarreico
- Julio 2016: hemoglobina 7.8 g/dL, leucocitosis $28.7 \times 10^9/L$, linfocitosis 81.8 %, plaquetas normales, esplenomegalia igual, pequeñas adenopatía axilares e inguinales. Nuevo estudio de anemia normal, LDH aumentada. Prueba de coombs negativa. Aumento de requerimiento transfusionales. Estadificación de Rai III se inicia tratamiento con L+P.
- Septiembre 2016: ingreso en cirugía por colecistitis aguda
- Diciembre 2016: empeoramiento clínico hematológico (L+P III ciclos recibidos). Fiebre, sepsis respiratoria, toma del estado general, pérdida de peso. Hemoglobina 6,7 g/dL, leucocitosis $104 \times 10^9/L$, trombocitopenia $116 \times 10^9/L$. Aumento de esplenomegalia (ultrasonido de 150 mm a 180 mm). Células inmaduras en periferia de estirpe mieloide de aproximadamente 25 micras con uno y dos nucléolos. Medulograma sin material y biopsia de médula ósea y citometría de flujo con diagnóstico de LMA M1. Inicio de tratamiento con baja dosis de citosar cada 15 días. (solo 2 ciclos)
- Febrero 2017: Evolución desfavorable con fiebre, sepsis respiratoria, hepatoesplenomegalia gigante, insuficiencia renal, derrame pleural bilateral. Fallece en febrero del 2017 (los familiares se negaron a realizar necropsia). TAC DE TÓRAX: Numerosos tractus fibrosos en

ambos lóbulos superiores mayor del lado derecho, con imagen hiperdensa de 35 UH de bordes irregulares de 3 cm con zonas de neumonitis con aspecto de posible lesión inflamatoria sin descartar lesión de etiología insipiente en una cicatriz de tuberculosis antigua. Múltiples adenopatías mediastinales. TAC DE ABD: Esplenomegalia gigante y gruesa litiasis del cuello vesical. Informe de biopsia de médula: LLC/LMA

Observación: Leucemia /linfoma linfocítico pequeño y leucemia mieloide aguda asociadas (sincrónicas).

Inmunohistoquímica: CD 20 y mieloperoxidasa positiva. Patrón de crecimiento difuso.

Medulograma: punción seca

Estudio de citometría de flujo: patrón con 85 % de células blásticas mieloides compatible con una LMA M1.

DISCUSIÓN

La historia natural de la LLC es heterogénea. La mayoría vive entre 5-10 años, con un curso inicial estable, pero seguido de una fase progresiva y luego de una fase de resistencia con morbilidad considerable. Algunos pacientes tienen una supervivencia inferior a los 2-3 años por complicaciones y progresión. Tanto por la enfermedad como por las complicaciones infecciosas y eventualmente por neoplasias secundarias. A medida que avanza la enfermedad aumentan las posibilidades de complicaciones, secundarias por el aumento de la masa tumoral.

La leucemia prolinfocítica es la forma más frecuente de transformación que tiene una incidencia de 15-30%. Una de las complicaciones más graves de la CLL es un cambio (transformación) de la leucemia a un linfoma no Hodgkin de alto grado o de tipo agresivo que se llama linfoma difuso de células grandes. Esto sucede en aproximadamente 5-10 % de los casos de CLL y se conoce como síndrome de Richter. La leucemia linfoide aguda es una complicación muy rara que se presenta en menos del 0,1 % de las LLC. En el mieloma múltiple se han comunicado casos excepcionales pero que en su mayoría no tiene relación con el clon leucémico.

La leucemia mieloide aguda es otra complicación poco común de los pacientes que han recibido tratamiento para la LLC. Medicamentos como clorambucil, fludarabina y ciclofosfamida pueden provocar una transformación de las células madre de la médula ósea, ya que se comportan como carcinogénicos y pueden dañar el ADN de las células productoras de sangre. Estas células

dañadas pueden transformarse en células cancerosas y provocar LMA, que es muy agresiva y frecuentemente difícil de tratar.^{3,4}

También se han comunicado casos de LLC asociados a algunas hemopatías mieloides, entre ellas leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial y síndromes mielodisplásicos. En un porcentaje pequeño de pacientes (5 %) presentan, antes o después del diagnóstico de LLC, segundas neoplasias (piel, tracto digestivo, pulmón, mama y colorrectal).

El caso que presentamos tuvo una sobrevida 7 años estando en el rango de la reportada en los pacientes con LLC (5-10 años). A pesar de no haber recibido un tratamiento prolongado con agentes alquilantes, presentó una complicación poco frecuente que en las revisiones realizadas en los últimos 10 años en Cuba no existen casos reportados, todo lo contrario a revisiones realizadas en los países occidentales como Estados Unidos donde la incidencia es mayor y el cálculo del número de casos nuevos y defunciones por leucemia linfocítica crónica (LLC) para el 2017 es de 20 110 casos nuevos y 4 660 defunciones, existiendo artículos que hacen evidentes estas transformaciones de LLC a LMA y síndromes mielodisplásicos.^{4,5}

El caso presentó durante su evolución cuadro de artritis gotosa con crisis a repetición y se han reportado casos de LLC asociada a enfermedades de naturaleza autoinmune no hematológica.

No se pudo precisar etiología de lesión de bordes irregulares de 3 cm del vértice de pulmón izquierdo reportada por estudios de tomografía por estado del paciente en vida y la negación de realización de autopsia de los familiares.

CONCLUSIONES

Numerosas son las complicaciones que se pueden presentar en la LLC y los reportes de segundas neoplasias son escasos. Ante el empeoramiento de un paciente con esta patología se debe de tener en cuenta la posibilidad de una transformación y no solamente el incremento de la actividad de la enfermedad mínima residual o recaída por cambios hematológicos e imagenológicos que estadifican la enfermedad con criterio de inicio de tratamiento personalizado (III o IV Estadificación de Rai). En este caso no solamente se puede hablar de transformación de la LLC a LMA sino de sincronismo de LLC y LMA como se demuestra en las láminas y marcadores de inmunohistoquímica realizada por el Departamento de Anatomía Patológica del centro no teniendo reportes en Cuba de esta transformación.

RECOMENDACIONES

Ante el empeoramiento o no respuesta de un paciente con tratamiento personalizado, tener presente la posibilidad de numerosas complicaciones de la LLC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia Muñoz R, Galiacho VR, Llorente L. Immunological aspects in chronic lymphocytic leukemia (CLL) development. *Ann Hematol.* 2012; 91(7): 981-96.
2. Comisión de Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (*CURMP*). Obinutuzumab 1ª línea de Leucemia Linfática Crónica [Internet] Informe para la CURMPS Asturias, 29 de julio 2016 [citado 29 de marzo 2017] Disponible en: https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/Profesionales/PRACTICA_CLINICA/INFORMACION_SOBRE_MEDICAMENTOS/Comision_Uso_Racional_Medicamentos_Productos_Sanitarios_%28CURMP%29/INFORMES_TECNICOS/2017/INFOME%20TECNICO_OBINUTUZUMAB.pdf
3. Zhou Y, Tang G, Medeiros LJ, McDonnell TJ, Keating MJ, Wierda WG, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Mod Pathol.* 2012 Feb; 25(2):237-45.
4. Tambaro FP, Garcia-Manero G, [O'Brien SM](#), [Faderl SH](#), [Ferrajoli A](#), [Burger JA](#), et al. Outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia and acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2016 Feb;30(2):325-30.
5. Kaur M, Nibhoria S. Rapid transformation of chronic lymphocytic leukemia to acute lymphoblastic leukemia: A rare case report. *J Basic Clin Pharm.* 2016 Mar; 7(2):60-3.