Leucemia linfoide crónica transformada. Reporte de un caso

Romero-González A, Quintero-Sierra Y, Hernández-Padrón C, Concepción-Fernández Y, Macia-Pérez I.
Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.
Email: aromerog@infomed.sld.cu

RESUMEN

La leucemia linfoide crónica se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos inmuno-incompetentes de aspecto maduro y fenotipo B. Es la forma de leucemia más frecuente en los adultos en los países occidentales. Las manifestaciones clínicas se deben a la infiltración progresiva por estos linfocitos en la médula ósea, ganglios y otros tejidos, así como a las alteraciones inmunológicas que acompañan la enfermedad. Se reporta un caso de un paciente adulto, con antecedentes de leucemia linfoide crónica diagnosticada hace 8 años, tratada con Fludarabina, en la que se alcanzó la remisión completa, y a los 3 años comienza con empeoramiento del estado general, síntomas B, adenopatías y esplenomegalia. En los complementarios se constata transformación a una leucemia linfoide aguda Pre-B. Se comienza esquema de tratamiento R HyperCvad. Se encuentra en tratamiento con mejoría clínica, desaparición de la visceromegalia, las adenopatías y las células blásticas.

Palabras clave: Leucemia linfoide crónica, leucemia linfoide aguda, Pre-B, transformación

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoide crónica (LLC) es una neoplasia hematológica, caracterizada por una proliferación clonal y acumulación de linfocitos B maduros inmuno-incompetentes en la médula ósea, sangre periférica, ganglios linfáticos, bazo y otros tejidos.[1]

Es el tipo de leucemia más común del adulto en los países occidentales, representando el 30% de todas las leucemias de este grupo. En los últimos 50 años, se ha apreciado un aumento en la incidencia de esta leucemia, lo que se ha relacionado con el perfeccionamiento de los métodos diagnósticos. La incidencia en Estados Unidos es de 4.1/100,000 habitantes. Anualmente se diagnostican más de 15,000 nuevos pacientes y 4,500 muertes relacionadas con ella. La mediana de edad es de 70 años, aunque cada vez se diagnostica en edades más tempranas. La LLC tiene mayor frecuencia que la esperada en familiares de primer orden, y además se produce el fenómeno de anticipación, con menor edad en la aparición de las neoplasias linfoides en segundas generaciones. Es más frecuente en hombres con una relación 1.25:1[2,3]

La historia natural de la LLC es heterogénea. Algunos pacientes tienen una supervivencia inferior a los 2-3 años (por complicaciones y progresión). La mayoría sobreviven 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, tanto por la enfermedad como por las complicaciones infecciosas y eventualmente por neoplasias secundarias. Una proporción menor permanecen estables durante largos períodos de observación. El riesgo de transformación prolinfocitoide o bien síndrome de Richter es de un 5-10 %, sin embargo, la transformación a una leucemia linfoide aguda (LLA) es menor del 0,1 %,[5] por esta poca frecuencia de transformación realizamos la presentación del primer caso reportado en Cuba.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, blanco, de 57 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, ambas compensadas; en el año 2009 se le diagnostica una leucemia linfoide crónica en estadío IV de Rai, recibiendo esquema de tratamiento de quimioterapia con Fludarabina, Ciclofosfamida, Prednisona (FCP), lográndose la remisión completa. Se mantuvo en seguimiento por consulta, detectándose en octubre de 2016 reaparición de síntomas B.

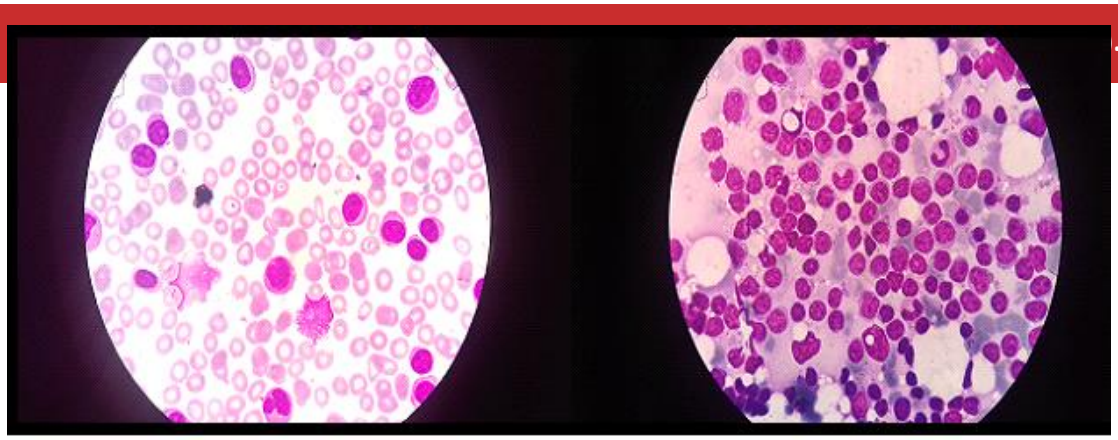
Al examen físico se detectaron adenopatías cervicales y axilares bilaterales, hepatomegalia de 3 cm, de consistencia firme no dolorosa y esplenomegalia de 8 cm. Por todo este cuadro se decidió ingresar para realizarle una evaluación integral.

En los exámenes complementarios realizados se observó hemoglobina de 116 g/L, hematocrito 0.35, conteo de reticulocitos de 1,5 %, leucocitosis de 187,5 x 10^9/L, neutrófilos 7 %, monocitos 1 %, blastos linfoides 49 %, prolinfocitos 12 %, linfocitos 31 %; el conteo de plaquetas fue de 60 x 10^9/L.

Lámina periférica: normocromía, normocitosis, leucocitosis severa, blastos de aspecto linfoide, de 15 micras, núcleo redondeado, cromatina fina, con nucléolos entre 1 y 2, citoplasma basófilo y escaso, sin granulaciones, prolinfocitos de 20 micras, núcleo redondeado, con 1 nucléolo prominente, citoplasma más abundante, sin granulaciones. Abundantes Sombras de Grumpech. Trombocitopenia moderada (Figura A)

La velocidad de sedimentación eritrocitaria fue 35 mm/h.

Glicemia 4,45 mmol/L (VN: 3,2-6,2 mmol/L); creatinina 130 µmol/L (VN: 80-120 ìmol/L); uratos 685 µmol/L (VN: 140-440 ìmol/L); alaninoaminotransferasa 17 U/L (VN: hasta 40 U/L); aspartatoaminotransferasa 20 U/L (VN: hasta 40 U/L); deshidrogenasa láctica 580 U/L (VN: hasta 440 U/L); bilirrubina total 13,2 µmol/L (VN: 2-17 ìmol/L); bilirrubina directa 7,5 µmol/L (VN: hasta 7 µmol/L); proteínas totales 69,5 g/L (VN: 60-80 g/L), albúmina 51,6 g/L.



A. Lámina periférica B. Aspirado de Médula ósea

Figura. Microscopía óptica de una leucemia linfoide crónica transformada en leucemia linfoide aguda. A. Lámina periférica, B. Aspirado de médula ósea (Tinción de May-Grünwald-Giemsa x100)

Coagulograma: tiempo de sangramiento (método de Duke) 3 min (VN: 1 a 3 min); prueba del lazo positiva, coágulo irretráctil, tiempo de coagulación (método de Lee White) 8 min (VN: 5 a 10 min); tiempo de protrombina (método de Quick): control -13,2 s, paciente -13,8 s (VN: hasta 3 s por encima o por debajo del control); tiempo parcial de tromboplastina-Kaolin (método de Rappaport): control - 32,4 s; paciente - 35,4 s (VN: hasta 6 s por encima o por debajo del control). Fibrinógeno 5,2 g/L (VN: hasta 4,4 g/L).

La ultrasonografía abdominal mostró el hígado homogéneo con aumento de su ecogenicidad, sin lesión focal pero que rebasaba el reborde costal en 3 cm; esplenomegalia de 178 x 81 mm (VN: hasta 140 x 70 mm), el resto de los órganos abdominales sin alteraciones.

En la radiografía de tórax no se constataron alteraciones pleuro-pulmonares.

El aspirado de médula ósea mostró hipercelularidad marcada con 60 % de blastos de aspecto linfoide y 25 % de prolinfocitos como los descritos en la lámina periférica. Los sistemas se encontraron deprimidos. Se concluyó como una leucemia linfoide aguda secundaria a leucemia linfoide crónica. (Figura B)

La biopsia de médula ósea informó médula hipercelular tumoral, infiltrado difuso por células jóvenes con patrón linfoide, con aumento de pigmento, no mielofibrosis; correspondiente a una leucemia linfoide aguda

El inmunofenotipo por citometría de flujo informó una población que representó el 88,26 % del total de células contadas, con expresión de CD19+, CD20++, CD19+/CD5+: 78 %, CD79a citoplasmático ++ y CD57. Los antígenos CD3 citoplasmáticos, MPO y CD10 fueron negativos. La alta expresión del antígeno CD79a citoplasmático corrobora el proceso de transformación, en el estadio pre-B.

En el mes de noviembre del año 2016, se inició quimioterapia intensiva con R-HyperCvad por 4 ciclos, medidas para evitar el síndrome de lisis tumoral y tratamiento de soporte.

Desde el comienzo del tratamiento hasta el momento de este reporte, el paciente ha tenido una evolución estable, sin complicaciones inmediatas graves, con mejoría clínica, desaparición de la visceromegalia, las adenopatías y las células inmaduras.

DISCUSIÓN

La forma de presentación de la LLC ha variado sustancialmente a lo largo de los últimos años debido, sobre todo, a la creciente práctica de análisis de rutina. En la actualidad en más de la mitad de los casos el diagnóstico se realiza de forma casual, en personas asintomáticas. En el resto, la astenia, la aparición de adenopatías o las infecciones repetidas, son las manifestaciones que habitualmente llevan al diagnóstico.

El curso clínico es muy variable. Mientras algunos fallecen pocos meses después del diagnóstico, otros sobreviven más de 10 años. Así ha sido la evolución de nuestro paciente, comportándose según se reporta en la literatura.[4,5] De forma excepcional (1% de casos) puede asistirse a la remisión espontánea, a veces tras sufrir el enfermo una infección vírica, la mediana de sobrevivencia global es de 5 a 6 años. La introducción de estadios clínicos y los nuevos avances en el tratamiento a significado un gran avance en el pronóstico de la LLC.

Las complicaciones más frecuentes son las infecciones, fenómenos autoinmunes, segundas neoplasias y la transformación de la célula B leucémica. De esta última, la forma más común es la transformación prolinfocitoide (5-10 % de los casos), a su vez de un 3 a un 10 % de los pacientes se asisten a la aparición de un linfoma (síndrome de Richter), posibilidad que deberá

sospecharse siempre que el paciente sufra un empeoramiento inexplicado del estado general, fiebre, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos o el bazo, e incremento de la LDH. Es también posible la aparición de un mieloma múltiple, que en la mayoría de los casos corresponde a un fenómeno de novo, no relacionado con la clona celular de la LLC. A diferencia de lo que ocurre en la leucemia mieloide crónica es excepcional que la LLC acabe en una leucemia aguda (menos del 0,1 %). Este dato estadístico se comporta en nuestra institución según lo referido por numerosos autores,[2-4] siendo el primer caso reportado en la literatura médica en Cuba.

Las leucemias agudas secundarias están precedidas por otras enfermedades malignas o no, tratadas con radioterapias y/o quimioterapia, o aparecen en individuos previamente expuestos a tóxicos industriales en especial disolventes orgánicos (benzol o pesticidas. Ocurre, por término medio, entre los 4 y 7 años tras la exposición al tratamiento, y es excepcional más allá de los 12 años de este. Es prácticamente constante el antecedente de tratamiento con agentes alquilantes y frecuente el antecedente de enfermedad hematológica previa. [5]

La LLA, es una proliferación incontrolada de un clon de células inmaduras de la linfopoyesis (linfoblastos) que infiltran la médula ósea e invaden la sangre periférica y otros órganos.

El origen se ha determinado como multifactorial: genético, hereditario, factores ambientales.

El pronóstico de la LLA en el adulto empeora con la edad y la cifra de leucocitos en el momento del diagnóstico. Las anomalías cromosómicas y moleculares son de los factores más importantes para determinarlo. La aberración citogenética más común es la t(9;22), asociada típicamente a LLA común o pre-B temprana. Su pronóstico era muy desfavorable hasta la introducción de los inhibidores de la tirosincinasa, en combinación con quimioterapia, con los que ha logrado una mejoría en el pronóstico en comparación con controles históricos. [5]

Otro factor pronóstico adicional de primer orden es la rapidez de la respuesta al tratamiento de inducción y la presencia de enfermedad residual al final de la inducción y la consolidación.

El tratamiento de LLA es un proceso complejo, en las que se emplean múltiples fármacos en combinaciones ampliamente variables entre los diversos protocolos. No existe ningún régimen estándar y, a pesar de la heterogeneidad de LLA, la mayoría de los pacientes son tratados de manera similar, en el seno de protocolos multicéntricos cuya comparación es difícil. Además, hay muy pocos ensayos aleatorizados que comparen diferentes fármacos o regímenes de tratamiento. Sin embargo, conforme se ha progresado en el conocimiento de la LLA, se va tendiendo a individualizar el tratamiento en determinados subtipos, como los pacientes con LAL B madura y LAL Ph-positiva. Los protocolos de tratamiento en LAL de adultos han derivado en la mayoría de los protocolos pediátricos. Tal es el caso de nuestro paciente, en el cual fue necesario individualizar el tratamiento debido a que esta LLA proviene de una LLC.

CONCLUSIONES

Los avances en el conocimiento de las bases biológicas de la LLC y la LLA y de las características genéticas de los pacientes que la sufren está llamada a revolucionar el tratamiento, haciéndolo cada vez más individualizado, basada en características específicas, tanto de la propia LLA como del paciente, constituye la base del éxito del tratamiento actual en nuestro paciente

RECOMENDACIONES

Continuar evaluando la respuesta del paciente con el uso de este protocolo de tratamiento intensivo (R-HyperCvad).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2013;88:803–816. doi: 10.1002/ajh.23491.
2. Chen W, Miao Y, Wang R, Wu Y, Qiu H, Xu W, et al. t(14;18)(q32;q21) in chronic lymphocytic leukemia patients: Report of two cases and a literature review. *Oncol Letters*. 2016;12(6):4351-4356. doi:10.3892/ol.2016.5258.
3. Siegel R.L, Miller K.D, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65(1):5–29.

4. Smolewski P, Witkowska M, Korycka-Wolowiec A. New Insights into Biology, Prognostic Factors, and Current Therapeutic Strategies in Chronic Lymphocytic Leukemia. ISRN Oncology. 2013; 2013(1): 1-7
5. Alonso MS, Pons EC, Rovira M, Caballer JS. Manual práctico de hematología clínica. 5ª ed. Barcelona: Antares; 2015.