

Leucemia mieloide crónica asociada a mieloma múltiple: presentación de un caso

Quesada-Laferte Y¹, Llerena-Moreno D², Morales-Pérez E³, Placencia-Termbon A⁴, Arias-Galán L¹, Cristo-Pérez V¹.

¹Hospital Militar Central Dr. Carlos J. Finlay, ²Instituto de Hematología e Inmunología; ³Instituto de Ortopedia y Traumatología Frank País; ⁴Hospital Universitario Dr. Salvador Allende, La Habana, Cuba.

Email: agpianos@cubarte.cult.cu

RESUMEN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que representa el 10-15 % de las enfermedades hematológicas malignas, mientras que la leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa de naturaleza clonal que generalmente y de manera progresiva transita por tres fases: crónica, acelerada y crisis blástica, teniendo una frecuencia del 15-20 %. Se presenta un caso de un hombre de 61 años de edad, raza negra con antecedentes de anemia x déficit de hierro refractaria a tratamiento, se ingresó en el 2009 con palidez ligera cutáneo-mucosa y en los complementarios realizados fueron concluyentes Mieloma Múltiple de debut, constatándose remisión clínica y hematológica a los 7 meses. Evolutivamente se mantuvo estable, hasta que ingresa en enero del 2013 donde los estudios analíticos fueron positivos a MM en recaída y LMC de debut asociada. En julio del 2013 se decide rechequear al paciente con electroforesis de proteínas, MO y BMO donde constatamos refractariedad del MM y LMC en remisión hematológica. Mientras que en octubre del 2015 se logra remisión completa del MM, permaneciendo inactiva LMC. Evaluamos al paciente en septiembre del 2016 incluyendo estudios genéticos, biología molecular, electroforesis de proteínas, MO, BMO se encuentra sin actividad del MM y sin respuesta citogenética de la LMC. Actualmente se mantiene asintomático y estable con interferón pegilado.

Palabras clave: leucemia mieloide crónica; mieloma múltiple.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) se define según OMS como neoplasia de células plasmáticas multifocal que afecta a la medula ósea y se asocia a la producción de una proteína monoclonal sérica en sangre y/o urinaria con cuadro clínico caracterizado fundamentalmente por anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas¹. Aunque otros autores plantean que el MM es una enfermedad Hemato-oncológica de origen clonal que se caracteriza por la proliferación anormal de células plasmáticas que producen un reemplazo progresivo de las demás líneas hematopoyéticas en la medula ósea y en el más del 95% de los casos, predispone a la producción aumentada de inmunoglobulinas defectuosas, predominantemente IgG o IgA detectadas como un pico monoclonal en la Electroforesis de proteínas². La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad causada por la translocación de t(9,32) (q34;q11) conocida como cromosoma de Philadelphia. Esta anomalía conlleva a una yuxtaposición del gen ABL del cromosoma 9 y del gen BCR del cromosoma 22, resultando el gen de fusión BCR/ABL (*Breakpoint Cluster Region-Albenson Leukemia virus*) que codifica para el transcrito BCR/ABL y su proteína quimérica, que se caracteriza por una inusual actividad de la tirosin quinasa, siendo la causante de la actividad molecular de la LMC^{1,2,3}. La aparición de segundas neoplasias secundarias al tratamiento previo con quimioterapia, es de alrededor de los 5 años y se relaciona con tumores sólidos de pulmón, mama y leucemias agudas⁴. Se producen por defectos en los mecanismos anti oncogénicos del paciente o a consecuencia del tratamiento previo con agentes alquilantes que producen fragmentación en las cadenas de ADN. En las literaturas revisadas no se ha descrito la aparición de LMC secundaria como complicación del tratamiento o forma secundaria en pacientes tratados con MM, siendo extremadamente inusual la sincronización de las mismas.⁽⁵⁾

Se presenta a continuación un caso de LMC asociada a MM. Debido a la infrecuencia de esta simultaneidad y la importancia de la realización de varios estudios complementarios para descartar otros diagnósticos, decidimos compartir nuestra experiencia.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 61 años de edad, raza negra, procedente de zona urbana, con APP de glaucoma hace 10 años y anemia por déficit de hierro refractaria a tratamiento (2009) y se decide su ingreso en septiembre para estudios detallados (aspirado de medula ósea, biopsia de médula

ósea con inmunohistoquímicas, electroforesis de proteínas en suero) que confirmaron el diagnóstico de MM de debut IgG lambda, se trató con VAD (vincristina,adriamicina,dexametasona) 6 ciclos, realizando chequeo evolutivo al mes de concluir la quimioterapia, constatándose remisión clínica y hematológica, imponiéndose dexametasona de mantenimiento. Evolutivamente se mantuvo estable hasta septiembre del 2012 donde presenta leucocitosis moderada, suprimimos la dexametasona, persistiendo la leucocitosis ligera a moderada con examen físico totalmente negativo, se decide reingreso enero 2016 para concluir estudios.

Presentaba astenia y anorexia al ingreso siendo positivo al examen físico solamente palidez ligera cutáneo-mucosa. El hemograma reportó anemia microcítica(Hb:11,2g/L) hipocromía, anisopoiquilocitosis y fenómeno de roleaux, Leucocitosis moderada $40 \times 10^9/L$, con presencia de toda la serie granulocítica incluyendo células blásticas 4 %, segmentados 60 %, linfocitos 8 %, monocitos 5 %, mielocitos 10 %, stabs 6 %, basófilos 3 %, promielocitos 4 % y trombocitosis ligera ($468 \times 10^9/L$).Otros complementarios presentaron alteración durante el ingreso: eritrosedimentación acelerada (118 mm/h), LDH:1189U/L, proteínas totales:101 g/L, ácido urico:629 $\mu\text{mol/L}$. La figura muestra la electroforesis de proteínas séricas y la inmunofijación.

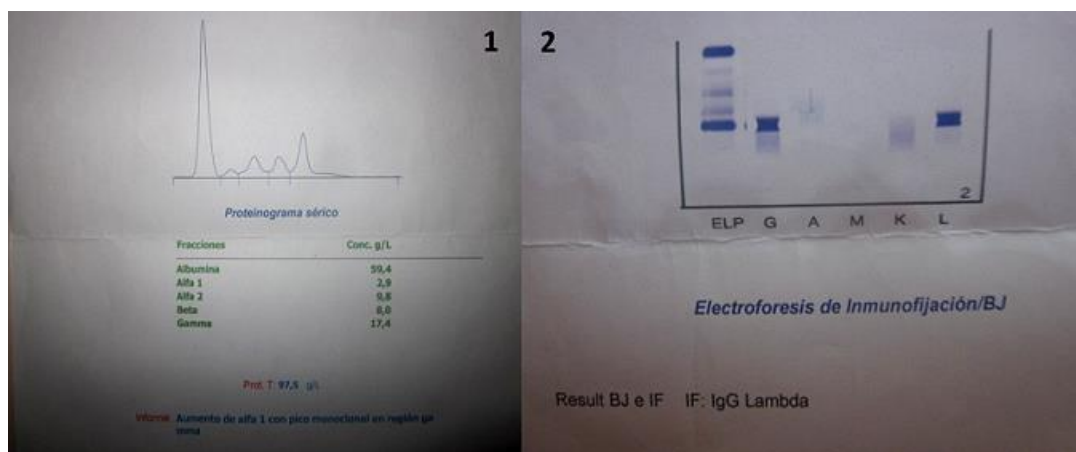


Figura. Electroforesis de proteína (1) e inmunofijación (2) de paciente con LMC y MM. Mientras que el aspirado de médula ósea informó una médula hiper celular, hiperplasia del sistema megacariopoyético y granulopoyético, abundan estadios intermedios de maduración granulocítica. Sistema eritropoyético con depresión relativa. Células plasmáticas tumorales 20 %, plasmoblastos 5 %. Diagnóstico: MM en recaída asociado síndrome mieloproliferativo crónico, posible LMC de debut. El resultado de la biopsia de médula ósea fue: médula ósea infiltrada por

plasmocitos y plasmoblastos con patrón de MM, hiperplasia granulocítica asociada, inmunohistoquímica con CD 38 positivo, kappa positiva, lambda negativa. Se realizó además Cariotipo en médula ósea (positivo en 4 metafases, FC: 46 XY) y estudio molecular (BCR/ABL b2a2: positivo), teniendo la conclusión diagnóstica de LMC de debut asociada a MM en recaída. La terapéutica utilizada inicial fue: hidroxiurea, melfalán-prednisona (M-P). Al lograr valores leucocitos $10 \times 10^9/L$ se comenzó con Imatinib 400 mg diarios, asociados al M-P. Interferón pegilado semanal. A los 7 meses se decidió rechequear al paciente con medulograma y biopsia de médula ósea donde se constató refractariedad del MM y en remisión hematológica LMC; se asoció el interferón pegilado semanal.

En abril del 2014 se le administró Talidomida 100mg diarios y al mes tuvo un cuadro clínico sospechoso de tromboembolismo pulmonar que fue necesario suprimir.

En julio del 2014 se revaluó con electroforesis de proteínas, medulograma y biopsia de médula ósea, no existiendo diferencias que en el año anterior. Mientras que en octubre del 2015 se logró remisión completa del MM, permaneciendo inactiva LMC.

En septiembre de 2016 se realizó estudios: hemoglobina 10,2 g/L) leucocitos: $6,1 \times 10^9/L$, segmentados 54 %, linfocitos 40 %, monocitos 4 %, eosinófilos:2 % y plaquetas: $151 \times 10^9/L$; eritrosedimentación:45mm/h, LDH:376 U/L, proteínas totales:65.2 g/L, ácido urico: 379 $\mu\text{mol/L}$. El estudio de biología molecular (BCR/ABL positivo), electroforesis de proteínas: pico ligero monoclonal en gamma.

Aspirado de medula ósea sin material para evaluar integridad de los sistemas, biopsia de médula ósea: médula hipercelular con predominio de serie granulopoyética, neutrófilos maduros, no mielofibrosis, no células ajenas al parénquima. No se realizó inmunohistoquímica, se encuentra sin actividad MM y sin respuesta molecular de la LMC. Actualmente el tratamiento es con Interferón pegilado semanal, Imatinib 400 mg 3 veces x semana y dexametasona 20 mg mensuales.

DISCUSIÓN

Este inusual caso de un paciente que presento MM de debut en 2009, estadio IA, que logró remisión completa con primer esquema de inducción, teniendo 1ra recaída a los 4 años de

evolución asociada a LMC de debut. La terapéutica indicada al debut del MM al paciente fue según los protocolos establecidos. Paciente que se trató con Imatinib no se logró respuesta citogenética completa por la falta de adherencia al tratamiento debido a la irregularidad en su consumo.

En las literaturas revisadas se ha descrito en muy pocos casos la aparición simultánea de LMC y MM⁵. Pudiera tratarse lo antes mencionado de diferentes formas de expresión de una alteración de la stem cell pluripotente o de una ocurrencia al azar en una persona con defecto en los mismos mecanismos anti oncogénicos. En las células la actividad de diversas tirosín kinasas, está regulada normalmente por ligando, seguidas por activación de múltiples vías distales que controlan la supervivencia y proliferación celular. Esta mutación puede conducir a la autofosforilación BCR/ABL constitutiva y activación de las vías distales, siendo la división celular, la inhibición y la apoptosis el efecto neto de esos eventos independientemente de la unión a ligando. La mielo proliferación no regulada es provocada por el mecanismo antes expuesto LMC^{4,5}.

CONCLUSIONES

En varias publicaciones se ha comprobado la existencia de neoplasias sincrónicas o metacrónicas en un mismo paciente.^{3,4,5} Se descartó la posibilidad de errores en el diagnóstico concomitante de LMC asociada a MM en recaída, por la confirmación mediante exámenes de laboratorio positivos y definitivos en cada enfermedad. No se reconocen exámenes que demuestren con mayor exactitud, el mecanismo por el cual se produjo la asociación entre ambas enfermedades.

RECOMENDACIONES

Realizar estudios pertinentes que demuestren con exactitud, el mecanismo por el cual se produce la asociación entre ambas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lujan Jiménez MF, Zalazar G, Páez Espín J. Mieloma Múltiple del hospital Carlos Andrade Marín estadio clínico al diagnóstico y sobrevida. *REVISTA MÉDICA / CAMBIOS*. 2015 Abr;XIV(24):13-5.
2. Hughes TP, Saglio G, Mauro MJ, Kim DW, Lipton JH, et al. BCR/ABL1 mutation development during first-line treatment with dasatinib or Imatinib for chronic myeloid Leukemia in chronic phase. *Leukemia*. 2015 Sep;29(9):1832-8. doi: 10.1038/leu.2015.168.
3. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 MCL patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015 Jun;29(6):1336-43. doi: 10.1038/leu.2015.73.
4. 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.
5. Schwarzmeier JD, Shehata M, Ackermann J, Hilgarth M, Kaufmann H, Drach J: Simultaneous occurrence of chronic myeloid leukemia and multiple mieloma; Evaluation by FISH analysis and in vitro expansion of bone marrow cells. *Leukemia*. 2003 Jul;17(7):1426-8.