

LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA (PHILADELPHIA NEGATIVO) VERSUS LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA (Anemia Refractaria tipo IV)

Lisseth Cano,* Carlos Ramírez.**

Key Words: Chronic myelocytic leukemia, Chronic myelomonocytic leukemia, cytogenetic abnormalities.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente con un cuadro hematológico que motivó repetidos internamientos en uno de los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social. El diagnóstico inicial fue de anemia refractaria tipo I. Luego la presencia de esplenomegalia, la prueba de fosfatasa alcalina leucocitaria cuya puntuación fue baja y una médula ósea hiper celular con menos de 10% de blastos hicieron cambiar el diagnóstico por el de leucemia granulocítica crónica (LGC). Sin embargo, la ausencia de baso filocitosis y/o eosinofilia, la presencia de monocitosis por cuenta absoluta (más de 800 /ul) demostrada mediante la técnica de esterasas inespecíficas, la ausencia del cromosoma Philadelphia y de otras anomalías cromosómicas, la presencia de elementos displásicos y de las citopenias en forma constante hicieron cambiar el diagnóstico por el de leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), que también cursa con esplenomegalia y proliferación celular a nivel medular. La LGC sin cromosoma Philadelphia o LGC atípica es actualmente considerada por algunos investigadores

como un síndrome mielodisplásico (SMD) y más específicamente como una LMMC. (Rev. Cost. Cienc. Med. 1991; 13 (3, 4): 45-49).

INTRODUCCION:

La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) forma parte de un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos clonales conocidos actualmente como "síndromes mielodisplásicos" (SMD) (1), antes conocidos como anemias refractarias o estados preleucémicos. Se caracterizan por presentar un curso clínico lento, ser frecuentes en personas mayores de 50 años, por mostrar cambios displásicos en las tres líneas celulares hematopoyéticas y por presentar una médula ósea hiper celular con hemopoyesis ineficaz en una o más líneas celulares. La LMMC presenta, particularmente, de un 5 a un 20% de blastos en médula ósea y menos de 5% en sangre periférica; además, la esplenomegalia es cada vez más palpable conforme avanza la enfermedad, y la monocitosis absoluta es del orden de 0,5 a $1 \times 10^9/l$ en sangre periférica (2, 10,11). Todos los SMD hacen transformación a leucemia aguda o inciden en infecciones o sangrados recurrentes, por la insuficiencia medular previa a la transformación leucémica (7, 12). Por otra parte, la leucemia granulocítica crónica (LGC) integra otro grupo de desórdenes hematológicos, también de

* Laboratorio Clínico Hospital San Rafael, Alajuela Costa Rica.

** Servicio de Medicina Interna Hospital San Rafael, Alajuela, Costa Rica.

origen clonal: los llamados síndromes mieloproliferativos, que se caracterizan por un curso clínico lento, ser frecuentes en personas mayores de 50 años y por presentar una proliferación más acentuada en la línea cuya célula madre sufre la alteración. Estos también evolucionan a leucemia aguda o entran en crisis blástica como estado terminal de su enfermedad. La LGC Típica se caracteriza por la presencia de basofilocitosis en sangre periférica (más de 250/ul) y por la presencia de cromosoma Philadelphia (8, 14). Las formas atípicas o que carecen de cromosoma Philadelphia son las que presentan dificultad para ser diferenciadas de las LMMC, como se discutirá más adelante, por presentar un cuadro clínico y morfológico semejantes.

PRESENTACION DEL CASO:

La paciente fue una mujer de 56 años de edad, oriunda de Grecia, Costa Rica, ama de casa, con antecedentes de hiperplasia nodular de tiroides que se resolvió con tratamiento hormonal, leiomiomas uterinos que fueron resecados, hipertensión arterial que no volvió a presentarse posteriormente y anemia de aspecto dimórfico que no respondió al tratamiento, lo que origina su primer ingreso. Posterior a éste, se establece el diagnóstico de LGC y se inicia una serie de dieciséis internamientos, caracterizados por signos de anemia severa que hicieron que la paciente se tornara transfusión-dependiente, y por cuadros infecciosos en algunas ocasiones. Cursó con esplenomegalia conforme avanzó la enfermedad, y con hepatomegalia al final de la misma. Los hallazgos de Laboratorio se mantuvieron constantes, excepto en el estadio terminal de la enfermedad cuando se transformó a leucemia aguda, entre ellos, reticulocitos (x) 2%, plaquetas (x): 164.000/ ul, leucocitos en número variable, desde 11.000 hasta 270.000/ul; los blastos menos de 5% a nivel periférico y monocitosis mayor que 800/ul, que necesitó ser demostrada mediante la técnica de esterasas

inespecíficas. El frotis de sangre periférica mostró persistentemente un aspecto dimórfico, neutrófilos con polisegmentación nuclear y agranulares, en otras ocasiones con una cromatina abierta como en "cáscara de maní" (seudo Peiger Hüett) y plaquetas con marcada anisocitosis, de aspecto liso o agranular. La médula ósea presentó signos displásicos en las tres líneas con proliferación celular. Se efectuó la prueba de fosfatasa alcalina leucocitaria, cuya puntuación fue de 9 y se hizo un estudio citogenético en el que resultaron estar ausentes el cromosoma Philadelphia y otras anomalías cromosómicas.

Falleció dos años después del diagnóstico, a los 58 años, con un cuadro de leucemia aguda y sepsis.

DISCUSION

La leucemia granulocítica crónica atípica o Philadelphia negativa se conocía como un cuadro caracterizado por la carencia de mielocitos típicos predominando en el frotis periférico, por recuentos plaquetarios menores a $100 \times 10^9/l$, con ausencia de eosinofilia y/o basofilia, pero sí con neutrófilos displásicos y monocitosis significativa, con una médula ósea típicamente hiper celular, sin anormalidades cariotípicas y con una supervivencia de 1 a 2 años (6).

Actualmente, la LGC atípica es considerada por algunos investigadores como un síndrome mielodisplásico (SMD) y más específicamente como una leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) (5, 8, 14); para otros, es una entidad diferente a los SMD y a la LGC, ubicada detrás de la LMMC y denominada como el "síndrome de condensación cromatínica anormal" (3, 4, 5, 9,14).

Ambas entidades (LGC atípica y LMMC) de caracterizan por un cuadro con cambios displásicos en las tres líneas celulares hematopoyéticas, proliferación, monocitosis por cuenta absoluta, ausencia de anormalidades cariotípicas, que afecta a pacientes mayores de 50 años y que son similares en cuanto a la evolución y a la presentación clínica.

La diferenciación de ambas se logra con base en el proceso que domina: así en la LGC Ph negativo prevalece la proliferación con un arresto en la maduración durante la fase de aceleración o de transformación a la fase blástica; mientras que en la LMMC dominan la monocitosis, la displasia y la proliferación. En la LMMC se puede observar la alteración de ciertos análisis no específicos como el aumento en la concentración de lisozima en el suero y la orina; una eritrosedimentación acelerada, los niveles de folatos, B12 y ferritina disminuidos o anormales, un aumento en la concentración de hemoglobina fetal y un ligero aumento de reticulocitos (11, 12, 15, 16).

La LMMC es la cuarta de cinco entidades que constituyen los síndromes mielodisplásicos, que se interrelacionan y evolucionan entre sí, y cuya fase terminal es una transformación a leucemia aguda, por lo general refractaria (3, 15). Estos cinco subtipos poseen claras diferencias morfológicas entre sí, de ahí su clasificación según el grupo FAB (Grupo de Hematólogos franceses, británicos y alemanes): 1) AR: anemia refractaria, con menos de 5% de blastos en médula ósea (MO). 2) ARSA: anemia refractaria con sideroblastos en anillo (más de 15% en MO). 3) AREB: anemia refractaria con exceso de blastos (5 a 20% de blastos en MO). 4) LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, con monocitosis en la sangre periférica y en la médula ósea ($0,5 - 1,0 \times 10^9/l$ o más). Los monocitos presentan características paramieloides, es decir, pueden ser confundidos con células mielocíticas. por lo que a veces necesitan ser identificados mediante la técnica de las esterasas específicas. En la LMMC puede o no haber evidencia de disgranulopoyesis, y puede observarse entre un 5 y un 20% de blastos. 5) AREB-T: anemia refractaria con exceso de blastos en MO y/o blastos con cuerpos de Auer y más de 5% de blastos en sangre periférica.

La paciente que motivó esta publicación tuvo una presentación clínica y una evolución muy semejante a lo reportado en

la literatura para LMMC (8, 11, 15, 17). Se inició su estudio hematológico al presentar antecedentes de una anemia refractaria al tratamiento. En ese momento manifestó características morfológicas importantes, como una serie roja en sangre periférica de aspecto dimórfico, neutrófilos con pseudoPelger Hüett (cromatina en "cáscara de mani"), de menos del 1% de blastos y eritroblastos y el análisis de médula ósea reveló una hiperplasia con alteraciones cualitativas y cuantitativas, probablemente como resultado de una hemopoyesis ineficaz (1, 11, 16). La hiperplasia se dio a expensas de la serie granulocítica (relación G:E 15:1 o más) con predominio de mielocitos inmaduros (3, 11, 16). Se hizo el diagnóstico de A.R. tipo 1, que posteriormente debió evolucionar a LMMC tal y como ha sido descrito por otros investigadores (3, 15). Esta es una de las características de los SMD, ya que presentó esplenomegalia, monocitosis por cuenta absoluta y la ausencia de eosinofilia y/o basofilocitosis, a pesar de una fosfatasa alcalina leucocitaria considerada como muy baja para LMMC; usualmente está en niveles normales (8, 11).

Posteriormente los monocitos comenzaron a confundirse con células mieloides alterando los reportes de laboratorio, por lo que se hizo necesario su demostración mediante la técnica de esterasas inespecíficas (alfa naftil acetato esterasa), lo que confirmó aún más que eran células paramieloides típicas de LMMC.

El análisis citogenético reveló características que estaban más a favor de una LMMC que de una LGC, pues el cromosoma Philadelphia estaba ausente y además no existían otras anormalidades cromosómicas. Esto en realidad cambió el diagnóstico a LMMC (6, 8, 10, 11, 12, 14, 16), ya que en estas personas el cariotipo es un 70% normal (11, 18).

Otros hallazgos a favor de ser una LMMC o SMD tipo IV fueron: la presencia de una o dos citopenias que siempre presentó la paciente (anemia, que a diferencia de las LGC, es muy severa cuando se presenta en LMMC, haciendo necesarias las transfu-

siones constantes, y trombocitopenia aunque en este caso estuvo presente en forma constante); las displasias siempre manifiestas en las tres líneas: del 95% de las disgranulopoyesis, el 75% cursa con elementos hipogranulados y la LMMC está a la cabeza en cuanto a frecuencia de estos elementos (17), así como un 33% de las disgranulopoyesis presentan formas pseudoPelger Hüett, quizás como signo de maduración anormal por provenir de una clona patológica (3), plaquetas de aspecto liso tal como lo mencionan algunos autores (15) y la presencia de eritroblastos. Otros hallazgos fueron el cómputo de reticulocitos ligeramente aumentado, la edad de la paciente y el sexo, aunque para la mayoría de los autores es más frecuente en los hombres que en las mujeres (relación 2: 1) (11, 15, 16). Para una minoría esta relación puede ser de 1 a 1 o ser mayor en mujeres que en hombres (8, 17). Asimismo, presentó una evolución lenta e insidiosa, con alta incidencia de las infecciones, sobre todo de tipo respiratorio (8, 10, 15, 16, 17). Con respecto al pronóstico, muchos investigadores han tratado de encontrar factores con significado pronóstico para la LMMC, para así explicar el ámbito amplio de supervivencia observado años atrás (5 a 60 meses) y han hallado que una cantidad de monocitos mayor a $2,4 \times 10^9/l$ está asociada a un pronóstico pobre (supervivencia de 11 meses o menos) (3, 10, 12, 13), así como el grado de extensión de la displasia. La mayoría de los estudios concuerdan en que existe una correlación entre el pronóstico y las anomalías citogenéticas encontradas, además que el porcentaje de estas anomalías en esta entidad es bajo (18).

ABSTRACT

This case correspond to a 56 years old female patient with an initial diagnosis of chronic granulocytic leukemia which was later changed to chronic myelomonocytic leukemia. The similarities and differences between these two diagnoses are discussed.

BIBLIOGRAFIA

1. Bennett LJM, Catovsky D, Daniel MT. "Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes". *Brit J. Haematol.* 1982; 51: 189-199.
2. Bennett JM. "Classification of the myelodysplastic syndromes". *Clin. Haematol.* 1986; 15: 909-923.
3. Beris Ph. "Primary clonal myelodysplastic syndromes". *Semin Haematol.* 1989; 26: 216-233.
4. Brizard A., Hurest J>L>, Lamotte F. et. al. "Three cases of myelodysplasticmyeloproliferative disorder with abnormal chromatin clumping in granulocytes". *Brit J. Haematol.* 1989; 72: 294-295.
5. Coqswell Patricia C., Morgan R., Dunn M. et. al. "Mutations of the Ras protooncogenes in chronic myelogenous leukemia: a high frequency of Ras mutations in bcr/abl rearrangement negative chronic myelogenous leukemia". *Blood* 1989; 74:2629-2633.
6. Galton D. A. G. "The chronic leukaemias". *Clin. Haematol.* 1977; 6:1-274.
7. Galton D. A. G. "The myelodysplastic syndromes". *Scand J. Haematol.* 1986; 36:11-20 (suppl. 45).
8. Geary C. G., Catovsky D., Wiltshaw E. etal. "Chronic myelomonocytic leukaemia". *Brit J. Haematol.* 1975; 30: 289-302.
9. Gustke S.S.; Becker G. A., Garancis J. C. et. al. "Chromatin clumping in mature leukocytes: a hitherto unrecognized abnormality". *Blood* 1970; 35:637-658.
10. Kerknofs H., Hermans I., Haak I., Haak H. L. and Leeksmac H. W. "Utility of the FAB, classification for myelodysplastic syndromes: Investigation of prognostic factors in 237 cases". *Brit. J. Haematol* 1987; 65: 73-81.
11. Miescher P. A., Farquett J. J. "Chronic myelomonocytic leukemia in adults". *SeminHaematol* 1974; 11: 129-139.

12. Mufti G.J., Stevens J.R., Oscier D.G., *et al.* "Myelodysplastic syndromes: A scoring system with prognostic significance". *Brit. J. Haematol.* 1985; 59:425-433.
13. Mufti G. J., Galton D. A. G. "Myelodysplastic syndromes: Natural history and features of prognostic importance". *Clin. Haematol.* 1986; 15:953-971.
14. Pugh W. C., Pearson M., Vardiman J. W. and Rowley J. D. "1. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukaemia: a morphological reassessment". *Brit. J. Haematol.* 1985; 60:457-467.
15. Saarni M. I., and Linman J. "Myelomonocytic leukemia: disorderly proliferation of all marrow cells". *Cancer* 1971;27: 1221-1230.
16. Streubi R. A., Testa J. R., Vardiman J. *et al.* "Dysmyelopoietic syndrome: sequential clinical and cytogenetic studies". *Blood* 1980; 55: 636-644.
17. Weisdorf D. J., Oken M. M., Johnson J. *et al.* "Chronic myelodysplastic syndrome: short survival with or without evolution to acute leukaemia". *Brit. J. Haematol.* 1983; 55:691-700.
18. Yunis J. J., Rydell R. E., Oken M. M., *et al.* "Refined chromosome analysis as an independent prognostic indicator in de novo myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1986.67:1721-1730.