
Caso Clínico: Leucemia aguda indiferenciada

*Ricardo José Murillo-Varela**
*Álvaro Fabián Jiménez-Morales***

Resumen

Presentamos el caso de un paciente masculino de 69 años, conocido hipertenso, ex tabaquista y ex etilista, el cual consulta al Primer Nivel con historia de 2 meses de evolución de tos no productiva, adinamia, prurito generalizado, hiporexia y pérdida de peso de 4 kilogramos; el hemograma mostró anemia, plaquetopenia y leucocitosis con 91% de blastos, se refiere al servicio de emergencias del Hospital San Juan de Dios, donde se ingresa para completar estudios; se le practicó un Aspirado de Médula Ósea (AMO), Citometría de flujo y Cariotipo; el AMO

* Médico General graduado de la Universidad Autónoma de Centro América. Residente de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Correo electrónico: rick22cr@yahoo.com.

** Médico General graduado de la Universidad de Costa Rica. Médico Asistente Especialista en Hematología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Subespecialista en Médula ósea del Hyogo College of Medicine, Hyogo Japón.

mostró una médula hiper celular, con escaso estroma y con gran cantidad de blastos; la Citometría de flujo (CF) mostró: un 95% de blastos, compatibles con una Leucemia aguda mixta diploide, 70% de los blastos típicos de Leucemia aguda indiferenciada y 30% a una Leucemia linfocítica aguda de células B común. Se decidió tratar como a una leucemia linfocítica aguda.

Palabras clave: LEUCEMIA INDIFERENCIADA - LEUCEMIA AMBIGUA - LEUCEMIA MIXTA.

Abstract:

We present the case of a 69 years male, hypertensive, former smoker and drinker, who consults to the first level of attention with a 2 months history of not productive cough, asthenia, itching, hiporexia and a loss of weight of 4 kilograms, the hemogram showed anemia, thrombocytopenia and leukocytosis with 91% blasts, he was send to the Hospital San Juan de Dios ER, he is placed to complete studies, the bone marrow aspirate, flow cytometry and Cariotype, the BMA showed a hypercellular pattern, with few stroma and a lot of blasts, the CF showed a 95% blasts with a mix diploid acute leukemia, 70% were typical of an undifferentiated leukemia and 30% of a acute lymphocytic leukemia. It was decided to treat as an acute lymphocytic leukemia.

Keyword: UNDIFFERENTIATED LEUKEMIA - AMBIGUOUS LEUKEMIA - MIXED LEUKEMIA.

Recibido: 26 de marzo del 2015

Aceptado: 23 abril del 2015

Introducción

La hematopoyesis es un complejo proceso que se lleva a cabo durante toda la vida, tanto de forma intra como extrauterina, en la cual, las células pluripotenciales proliferan y se diferencian por medio de la acción estimuladora e inhibitoria de los diversos factores de transcripción, los cuales conducen ya sea hacia la línea mieloide como el factor C/EBPa o PAX-5 para los linfocitos B. Al día se pueden producir en un adulto de 70 Kg de peso cerca de 2×10^{11} eritrocitos e igual número de plaquetas, así como 7×10^{10} granulocitos, siendo estas necesarias para reemplazar las células que se pierden, manteniendo un número constante en la circulación sanguínea.

Entre las diferentes líneas celulares, existen las células pluripotenciales o troncales, las cuales pueden convertirse en cualquier precursor de las líneas mieloide o linfoide, además puede autoreplicarse, ya que al diferenciarse en algún linaje celular, se divide en una célula hija que conserva las características de la célula troncal, representan solo el 0.01% de las células de la médula ósea, su apariencia es linfoblastoide y expresan antígenos de superficie como el CD34, CD90, CD117, CD133. Una vez divididas, la célula producida por la división de la célula troncal, pasa a denominarse célula hematopoyéticas, las cuales son multipotenciales, pero pierde su capacidad de autorenovación, pero mantienen su capacidad proliferativo, representan el 0.5% de la médula ósea y expresan antígenos como el CD34.

El siguiente grupo celular representa a las células precursoras, las cuales son mucho más abundantes, aproximadamente 90% del total, se pueden reconocer a la microscopia de luz, entre estos se observan el linfoblasto, que se convertirá en las diversas poblaciones de linfocitos B, T y célula citolítica natural y el mieloblasto que será el precursor de los granulocitos: eosinófilos, neutrófilos y basófilos.

La hematopoyesis un proceso finamente regulado el cual se lleva a cabo en ciertos órganos llamados órganos hematopoyéticos, en la vida fetal comprenden: saco vitelino, bazo, hígado y médula ósea; el microambiente hematopoyético es una estructura tridimensional y altamente regulado por citosinas y quimiocinas, organizado por las células estromales que envuelven a los componentes hematopoyéticos, por lo cual, cualquier alteración en este delicado proceso conlleva a las leucemias.

Las leucemias agudas son un grupo muy heterogéneo de hemopatías malignas caracterizadas por una proliferación clonal de las células progenitoras, las cuales terminan por ocupar todo el espacio de la médula ósea, de forma que el torrente sanguíneo se sustituye por células inmaduras llamados blastos. Se pueden afectar tanto la línea mieloide, así como la linfoide.

Según la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud publicada en el 2008 (ver anexo #1) se incluye un apartado denominado "Leucemias agudas de linaje ambiguo", siendo una de las menos frecuentes, correspondiendo al 1,6-2,8% de los casos reportados. Las leucemias indiferenciadas se caracterizan por no expresar antígenos de una línea celular específica. En un estudio chino se reportó una incidencia del 2,4%, sin embargo, desde que se implementó la nueva clasificación han caído en desuso otros sistemas como de la *European Group for the Immunological classification of Leukemias* (EGIL); sin embargo, aún se mantiene vigente la *French-American-British Group*, que se publicó en 1976, debido a que la morfología permite una clasificación más ágil, ya que se basa en la presencia de dismielopoyesis y cuantificación de mieloeritroblastos y eritroblastos (ver anexo #2).

Caso clínico

Se trata de un paciente adulto mayor, casado, pensionado, que fue agricultor, escolaridad con primaria incompleta; vive con su esposa y un hijo, independiente para las actividades básicas de

la vida diaria, conocido hipertenso desde hace más de 15 años, control en EBAIS, refiere ser ex tabaquista, lo suspendió hace 20 años; fumó una cajetilla por año por 20 años; además afirma ser ex etilista, lo suspendió hace 30 años, ocasional, sin llegar a la embriaguez; niega alergia a medicamentos y niega transfusiones; como antecedentes quirúrgicos y traumáticos sólo refiere que en el 2001 sufrió una fractura de clavícula izquierda debido a un accidente de tránsito, niega antecedentes heredo familiares de importancia.

El padecimiento actual inicia hace dos meses con cuadro de astenia y adinamia, que fue progresando desde afectar de forma leve sus actividades cotidianas hasta impedirle vestirse; se le dificultaba deambular dentro de su casa, asociado a prurito generalizado sin manifestaciones en piel; se le agregó hiporexia desde hace un mes, lo cual produjo una pérdida de peso de 4 kilos, debido a la falta de aporte alimenticio; en la última semana previa a la primera consulta, no podía levantarse de su cama, edema peribucal; tos no productiva y malestar general por lo cual se presenta a consultar al servicio de emergencias de la clínica periférica.

Al ser valorado, signos vitales: se observa al paciente en silla de ruedas, consiente, orientado en las tres esferas, febril con 38,3 grados centígrado, con palidez, hidratado, con edema en labio superior, cavidad oral con adoncia parcial, sin lesiones en mucosa oral, sin alteraciones en oído medio, sin adenopatías submandibulares o cervicales, cuello cilíndrico, sin masas, tiroides de tamaño normal, tórax simétrico, sin lesiones en piel, ruidos cardiacos rítmicos, con taquicardia, sin soplos, campos pulmonares limpios, sin ruidos agregados, abdomen blando, depresible, sin lesiones en piel, no doloroso, peristalsis presente, no se palpan visceromegalias, sin adenopatías axilares o inguinales, moviliza las 4 extremidades, neurológico sin alteraciones.

Se realiza un hemograma que reporta una hemoglobina en 7,34 g/dl, hematocrito: 22,3%, leucocitos 112 mil con un diferencial: 91% de blastos, 2% de neutrófilos, 7% de linfocitos y

con 10700 plaquetas. Se toman hemo y urocultivos, se cubrió con antibióticos: Ceftazidime y Amikacina y se decide ingresar para completar estudios, bajo el diagnóstico de neutropenia más fiebre. Ya en salón se decide iniciar tratamiento con esteroides en dosis altas, se empezó a observar un brote en piel nodular eritematoso generalizado, por lo cual se agregan antihistamínicos y terapia antiparasitaria. En la pruebas de función renal se documentó una insuficiencia renal prerrenal, con creatinina: 1,0 y nitrógeno ureico: 30, velocidad de eritrosedimentación: 131 mm/1 hora y PCR: 12.80 mg/dl debido a la sepsis y la reacción leucemoide, ácido úrico levemente elevado: 6,2 mg/dl, lo cual ameritó iniciar alopurinol para anticiparse al posible Síndrome de Lisis Tumoral debido al efecto pro apoptótico que tiene la Prednisolona, pruebas de coagulación dentro de límites normales así como pruebas de función hepática sin alteraciones, se optimizó la hidratación con soluciones isotónicas.

Durante el segundo día de antibióticos cesó la fiebre, se tomaron muestras de médula ósea para CF, AMO y Cariotipo, urocultivo negativo, el reporte de AMO mostró médula hiper celular, con escaso estroma, con gran cantidad de blastos, de apariencia que semeja a una leucemia linfocítica aguda (ver imagen #1 en campo de bajo poder y #2 en campo de alto poder), al cuarto día de antibióticos se obtiene hemocultivo negativo, en ese momento el paciente cursaba con pancitopenia y se mantenía con neutropenia absoluta, al sexto día de ingreso se documentó citometría de flujo con 95% de blastos con fenotipo compatible con leucemia aguda mixta diploide, 70% de los blastos corresponde a leucemia aguda indiferenciada y el 30% a leucemia linfocítica aguda tipo B común, por lo cual se decide tratar como una leucemia linfocítica aguda empleando el esquema Berlín modificado con epirrubicina, vincristina IV y al día siguiente con ARA-C, metotrexate e hidrocortisona intratecal, tolera la terapia de forma satisfactoria, completa antibióticos y se decide egresar en buen estado general para control por la consulta externa.

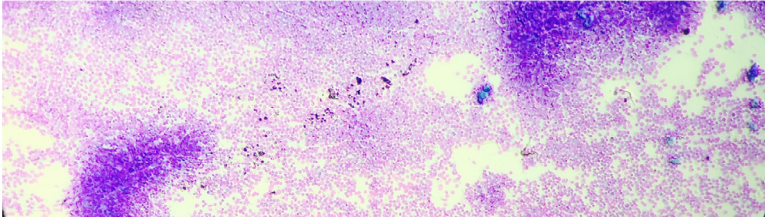


Figura 1. Aspirado de médula ósea en campo de bajo poder. Muestra una médula hipercelular con escaso estroma y ampliamente infiltrada por blastos.

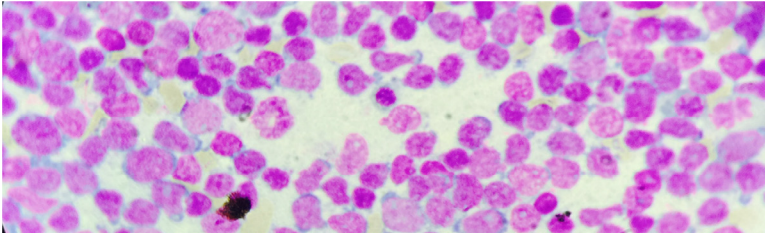


Figura 2. Aspirado de médula ósea en campo de alto poder. Se observan blastos de tamaño variable, agranulares con citoplasma basofílico y pérdida de la relación núcleo/citoplasma.

Poco después de su egreso se recibe reporte de cariotipo que resultó ser 46 XY, alteraciones cromosomales, lo cual mejora el pronóstico del paciente.

Discusión

Se trata de un caso poco común, ya que dentro de la gran variedad de leucemias agudas que existen, esta se trata de menos frecuentes, pues la gran mayoría de las leucemias se clasifican como mieloide y linfoide B o T, en estos casos específicos existe

muy poca literatura disponible, máxime que con el cambio dado en el 2008 con la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud, debido a que emplea marcados antigénicos estrictos. Se clasificaron en una categoría aparte, llamadas leucemias de linaje ambiguo, ya que la cantidad de antígenos reconocidos no permite definir una línea celular específica.

Por lo general, en estos casos se expresan antígenos como CD34, HLA-DR, CD38 o TdT, pero con escasos marcadores específicos del estirpe mieloide o linfoide, por otro lado, las leucemias mixtas expresan antígenos de diversas líneas celulares concomitantemente, sin embargo, en el caso que nos atañe, se documentó una predominancia del patrón indiferenciada en la CF, lo cual es excepcionalmente raro.

En cuanto al tratamiento, el hallazgo de estas patologías genera discusión con respecto del enfoque terapéutico, según estudios recientes la terapia se debe ajustar como si se tratara de una leucemia linfocítica aguda y valorar un posible trasplante de médula ósea de ser posible, según la última bibliografía disponible.

Es importante resaltar que en este caso concreto el cariotipo del paciente resultó ser normal, sin embargo, en otros casos en los que se detecta una alteración cromosomal como el hallazgo del cromosoma Filadelfia, resulta de mal pronóstico en lo que respecta a la respuesta al tratamiento con quimioterapia.

Bibliografía

- Berfelt, E. (2015). Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in older patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish registry-based study. *Med Oncol*, 32(4), 135. Recuperado el 22 de marzo de 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25796502>
- Bene, MC. (1995). Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). [Versión electrónica] *Leukemia*, 9(10), 1783-6. Recuperado el 22 de enero de 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7564526>
- Bennet, JM. (1976). Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. [Versión electrónica] *Br J Haematol*, 33(4), 451-8. Recuperado el 22 de enero de 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/188440>
- Campo, E. (2011). The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. [Versión electrónica] *Blood*, 117(19), 5019-5032. Recuperado el 22 de enero de 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109529/>
- Charbord, P. (2001). The hematopoietic stem cell and the stromal microenvironment. [Versión electrónica] *Therapie*, 56(4), 383-384. Recuperado el 22 de enero de 2015 de <http://europepmc.org/abstract/med/11677858>
- Lopes-Silva, G. (2014). T-cell/myeloid mixed-phenotype acute leukemia with monocytic differentiation and isolated 17p deletion. [Versión electrónica] *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 36(4), 293-6. Recuperado el 22 de enero 2015 de <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2014.03.004>

- MacClellan, JS. (2015). Reprogramming of primary human Philadelphia chromosome-positive B cell acute lymphoblastic leukemia cells into nonleukemic macrophages. [Versión electrónica] *Proc Natl Acad Sci USA*, 112(13), 4074-9. Recuperado el 22 de enero de 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25775523>
- Mayani, H. (2007). Hematopoyesis. [Versión electrónica] *Cancerología*, 2, 95-107. Recuperado el 22 de enero de 2015 de <http://incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1193426538.pdf>
- Matutes, E. (2011). Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. [Versión electrónica] *Blood*, 117(11), 3163. Recuperado el 22 de enero 2015 de <http://www.bloodjournal.org/content/117/11/3163>
- Rubnitz, J. Onciu, M. (2009). Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. [Versión electrónica] *Blood*, 113(21), 5083. Recuperado el 22 de enero de 2015 de <http://www.bloodjournal.org/content/113/21/5083>
- Vardiman, J. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. [Versión electrónica] *Blood*, 114(5), 937-951. Recuperado el 22 de enero de 2015 de <http://www.bloodjournal.org/content/114/5/937>
- Wognum, A. (2003). Identification and isolation of hematopoietic stem cells. [Versión electrónica] *Arch Med Res.*,34(6), 461-75. Recuperado el 22 de enero de 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734086>
- Wolach O. (2015). *How I Treat: Mixed Phenotype Acute Leukemia*. Recuperado el 22 de enero de <http://www.bloodjournal.org/content/early/2015/01/21/blood-2014-10-551465>