

Paciente derivado de República Dominicana por Leucemia Aguda

Ochoa Paola¹, Foncuberta María Cecilia¹, Vitriu Adriana¹,
Del Olmo Mercedes², Ruades Amanda², Sánchez Ávalos Julio¹

pochoa@alexanderfleming.org
Coordinación: Ochoa Paola* y Vitriu Adriana*

*Subcomisión de jóvenes Hematólogos
¹Instituto Alexander Fleming, ²Coordinación de residencias de hematología



ATENEOS
ANÁATOMO CLÍNICO
DE LA RESIDENCIA

HEMATOLOGÍA, Vol. 16 N° 1: 25-32
Enero-Abril, 2012

Palabras clave: leucemia, monocitosis, mielofibrosis

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 63 años de edad derivado desde Santo Domingo, República Dominicana, con cuadro de anemia y plaquetopenia con requerimiento transfusional y diagnóstico presuntivo de Leucemia aguda.

Relataba cuadro de disnea de rápida instalación hasta alcanzar clase funcional III, hematocrito 16% y plaquetopenia por lo cual había requerido transfusión glóbulos rojos y plaquetas. El aspirado medular informaba infiltración por leucemia aguda. Los resultados de citometría de flujo (CMF) y el estudio anátomo patológico de médula ósea (MO) estaban pendientes al ingreso en nuestra institución.

Al examen físico de ingreso presentaba palidez cutáneo-mucosa, petequias en miembros inferiores y un absceso glúteo, polo de bazo palpable sin adenomegalias ni hepatomegalia. La ecografía abdominal informaba bazo de 129 mm de longitud.

En el laboratorio (Tabla I) se constataba anemia, plaquetopenia y monocitosis con neutropenia. LDH en el límite superior normal. El frotis de sangre periférica (FSP) mostraba monocitos atípicos en un porcentaje del 40%, de tamaño irregular, algunos con abundantes prolongaciones citoplasmáticas, otros con granulación citoplasmática prominente y en un pequeño porcentaje (4%) población monocitoide inmadura con nucléolo evidente (Figura 1).

El paciente presentaba antecedentes de enfermedad coronaria y angioplastia 5 años atrás. Había realizado su último control de salud y de laboratorio en Buenos Aires 3 meses previos a la actual internación, destacándose leucocitosis y monocitosis como única alteración.

Había requerido la realización de una cirugía para resolución de fisura anal 2 meses atrás en República Dominicana. No presentó complicaciones vinculadas a este procedimiento ni se le había referido que presentara citopenias durante esa internación.

Al ingreso en nuestra institución se realizó nuevo aspirado y biopsia de MO. El aspirado fue dificultoso y el aspecto del cilindro óseo era pálido. El medulograma mostraba una celularidad disminuida posiblemente producto de las dificultades en la obtención de la muestra. En la evaluación de la serie mieloide se observaba cambios displásicos (hipogranularidad de precursores mieloides) y aumento de la población monocítica. Ésta última con abundantes elementos de maduración intermedia y formas aberrantes, escasos monoblastos y promonocitos que no alcanzaban el 5% de la celularidad.

La CMF de MO mostraba las siguientes poblaciones: linfocitos 26.6%, población monocítica 27%, población mieloide de diferenciación intermedia y madura 39.4%, células eritroides 5.4% y 1.6% de células en la región de blastos, células CD34+ ligeramente disminuidas 0.5%. Del análisis se concluía: médula ósea con aumento de la población monocítica sin anomalías fenotípicas con población mieloide que muestra un 40% de granulocitos maduros con expresión del an-

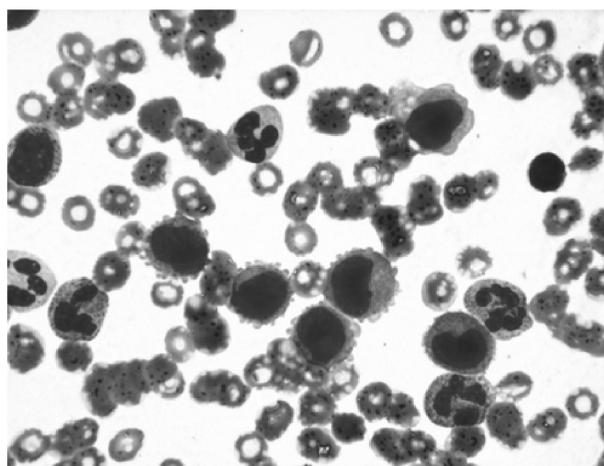


Fig. 1.- Frotis de sangre periférica en la admisión. MGG 100x. Monocitos atípicos de tamaño irregular con abundantes prolongaciones citoplasmáticas

TABLA I. Laboratorio y tratamiento

	Rango de referencia	3 meses previos a la admisión	Admisión	Día +10 admisión	Día +20 admisión	Día +30 admisión	Día +45 admisión	Día +7 1° etelo azacitidina	Día +28 1° etelo azacitidina	Día +21 2° etelo azacitidina
Hematocrito	42 - 49%	38.4	36.1	32	24.8	22	25	22	23	25
Hemoglobina	14.4-16.1 g/dl	13.2	12.1	10.9	8.4	7.4	8.5	7.5	7.8	8.3
Globulos Blancos	4.5-10.5 x 10 ⁶ /mm ³	14.5	5.1	10.2	13.4	44.0	80.5	2.8	4.0	7.0
Formula Leucocitaria										
Blastos	0%	0	0	0	0	2	8	2	0	0
Promonocitos	0%	0	0	1	2	10	20	0	2	0
Neutrofilos	45-75%	46	45	33	40	35	40	30	48	69
Eosinofilos	1-4%	0	1	2	2	3	2	2	2	0
Linfocitos	20-50%	28	24	36	25	15	12	46	33	24
Monocitos	2-10%	24	40	30	30	40	44	20	15	7
Plaquetas	150-450 x 10 ⁶ /mm ³		35	26	14	24	15	60	130	101
Bilirrubina Total	0.2-1.0 mg/dl		0.83	1.3	0.61					
GOT	0-42 U/L		12	13	10					
GPT	0-41 U/L		39	30	10					
FAL	162 U/L		162	174	181					
LDH	230-460 U/L		480	555	464					
Tratamiento										
				Transfusión Globulos Rojos y plaquetas	Transfusión Globulos Rojos y plaquetas	Transfusión Globulos Rojos y plaquetas	Transfusión Globulos Rojos y plaquetas	Transfusión Globulos rojos	Transfusión Globulos rojos	Azacitidina 75 mg/m ² dia x7 cada 28
				Eritropoyetina	Eritropoyetina	Eritropoyetina	Inicia Azacitidina 75 mg/m ² dia x7 cada 28	Azacitidina 75 mg/m ² dia x7 cada 28	Azacitidina 75 mg/m ² dia x7 cada 28	Azacitidina 75 mg/m ² dia x7 cada 28
				Meprednisona 1 mg/kg	Meprednisona 1 mg/kg	Meprednisona 1 mg/kg				

tígeno de activación CD64 sin anomalías fenóticas, sin aumento de blastos ni de CD34+ totales.

Al segundo día de admisión se reciben informes de los estudios realizados en Santo Domingo, los cuales habían sido remitidos a un laboratorio en

Morristown, NJ, USA. En CMF de MO se informaba: "disminución en la expresión de antígenos mieloides en granulocitos maduros (CD 10 y CD 16), hallazgo no específico que puede ser encontrado en desórdenes mieloproliferativos".

En biopsia de médula ósea se informaba: “*celularidad del 100% con marcado aumento de la mielopoyesis y megacariopoyesis. Eritropoyesis normoblástica disminuída. Serie mielóide incrementada en todos los estadios de maduración. Se identifica localización anormal de precursores inmaduros (ALIP). Relación mielo/eritroide (M:E) 8:1, megacariocitos agrupados y de formas atípicas, aumento de la trama reticulínica. Conclusión: hallazgos morfológicos consistentes con síndrome mieloproliferativo a favor de Mielofibrosis con metaplasia mielóide.*”

El estudio anatomopatológico realizado en nuestra institución informó: celularidad del 95% con relación M:E levemente aumentada, progenie mielóide aumentada con leve desviación a la izquierda. Megacariocitos en número aumentado, la mayoría con anomalías morfológicas, variaciones de tamaño, lobulación nuclear y núcleos hiper cromáticos (figura 2). Moderado aumento de la trama reticulínica: fibrosis grado 2. Diagnóstico: cuadro histológico compatible con neoplasia mieloproliferativa crónica. Se sugiere investigar mielofibrosis primaria.

El estudio citogenético informó cariotipo normal. Estudio molecular BCR-ABL negativo y estudio para mutación JAK 2 V617F negativo.

En los controles posteriores el paciente presenta nuevamente requerimiento de transfusión de glóbulos rojos y descenso en la cifra de plaquetas con sangrado mucocutáneo. Se inicia tratamiento con esteroides (meprednisona en dosis 1 mg/kg) y eritropoyetina sin mejoría de las citopenias con recuentos de glóbulos blancos en ascenso. En FSP eritroblastos circulantes, leucocitosis en aumento a

expensas del población de linaje monocitoide aberrante y de aspecto más inmaduro.

El día + 45 posterior a la admisión se repite biopsia de MO: el aspirado resulta seco no pudiendo obtenerse material para CMF. El estudio citomorfológico de la inpronta evidenció MO monomorfa, con celularidad constituida en un 70% por células de aspecto monocitoide de difícil categorización, pero con aumento significativo de elementos inmaduros.

El estudio anatomopatológico reveló nuevamente celularidad del 95% y Megacariocitos con cambios dismórficos y progenie eritroide muy disminuída. Serie mielóide muy aumentada con desviación a izquierda marcada, escasos elementos maduros y numerosas células de aspecto semimaduro (Figuras 3). Trama reticulínica con aumento moderado a severo. Nuevamente no se observó aumento de células CD 34 o CD117 positivas.

Se envió muestra de SP para estudio por CMF: El 57% de la celularidad correspondía a monocitos con expresión aberrante de CD56 y asincronismo en la expresión de marcadores de maduración: CD13, CD11b, CD 64 y CD36. Se informaba CD 14 heterogéneo que remedan promonocitos en un 6.77% del total de monocitos. Aproximadamente el 97% de la serie monocítica expresa IREM-2. No se informaba aumento del porcentaje de blastos por este método (figura 4).

El caso clínico fue discutido en ateneo de servicio para su interpretación diagnóstica y terapéutica y se realizó reevaluación citomorfológica de los preparados de MO y SP.

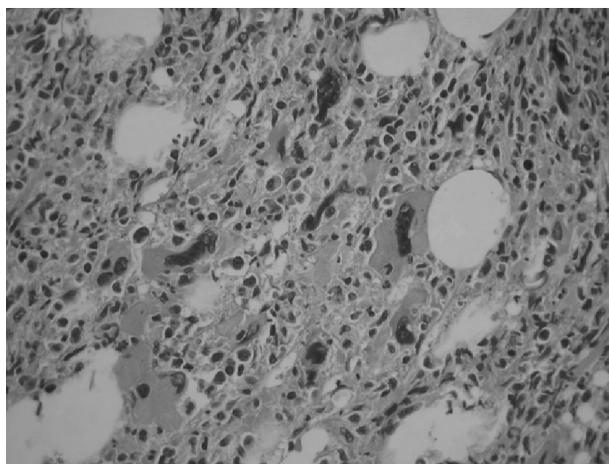


Fig. 2.— Biopsia de MO en la admisión. H&E 40X. Progenie mielóide aumentadas con leve desviación a la izquierda. Megacariocitos en número aumentado, con anomalías morfológicas, variaciones de tamaño, lobulación nuclear y núcleos hiper cromáticos

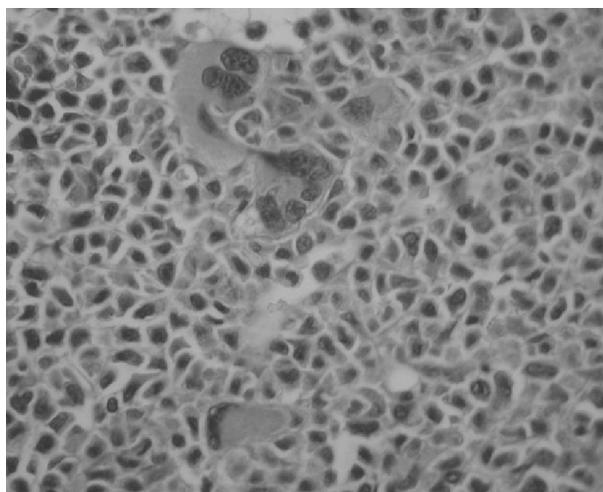


Fig. 3.— Biopsia de MO. H&E 40x. Serie mielóide muy aumentada con desviación a izquierda marcada, escasos elementos maduros y numerosas células de aspecto semimaduro

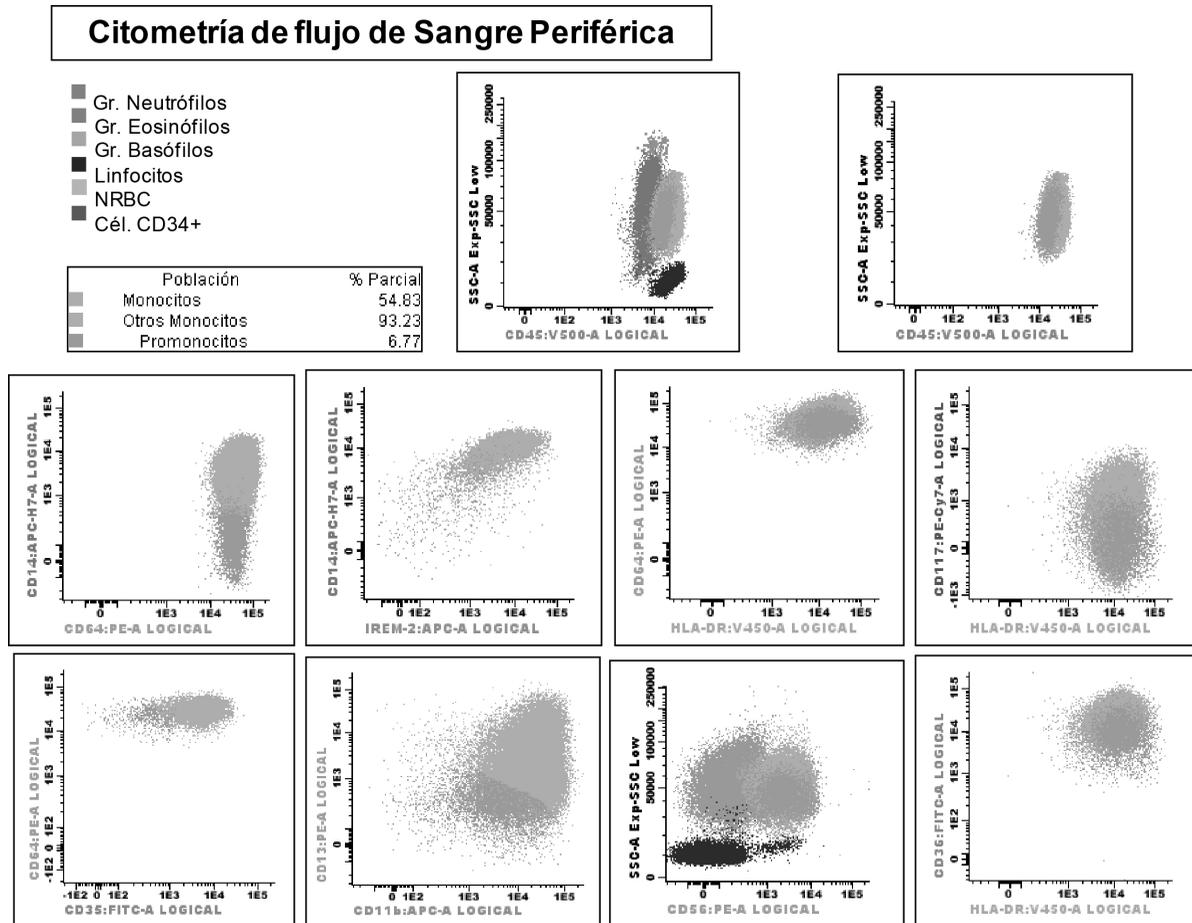


Fig. 4.– Citometría de flujo SP (día + 45): 54.8% Monocitos con expresión aberrante de CD56 y asincronismo en la expresión de marcadores de maduración: CD13-CD11b-CD64-CD36. CD14 heterogéneo para formas que remedan promonocitos (6.77% del total de monocitos). El 97% de la serie monocítica expresa IREM-2, lo que habitualmente indicaría estadio madurativo final: monocitos maduros. Para este grado de maduración la expresión de CD14 debiera ser intensa, por lo que la heterogeneidad en la expresión del mismo indica un marcado asincronismo en monocitos maduros o expresión aberrante de IREM-2 en población inmadura.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los datos reunidos indicaban la presencia de una neoplasia mielóide con fibrosis medular, pero... ¿cuál de ellas?

Si bien la rapidez en la instalación de los síntomas y la profundidad de las citopenias orientaron inicialmente hacia una neoplasia mielóide aguda, los hallazgos de la biopsia de médula ósea orientaban el diagnóstico hacia el de una neoplasia mieloproliferativa crónica: celularidad aumentada, con presencia de las tres series hematopoyéticas, cambios dismórficos de los megacariocitos y presencia de fibrosis medular grado 2.

El paciente tampoco presentaba organomegalias que sustentaran el diagnóstico de una patología crónica, hallazgo frecuente tanto para las neoplasias mieloproliferativas (NMP), como para las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (NMD/MP). Esta última categoría, introducida en el año 2001 y mantenida en el año 2008 dentro de la clasificación de las neoplasias

mieloides de las organización mundial de la salud, reúne aquellas raras neoplasias clonales mieloides que al diagnóstico presentan superposición de displasia y fenómenos mieloproliferativos. En la tabla II se resumen los mayores subgrupos y las características clínicas de las distintas neoplasias mieloides al momento del diagnóstico ¹.

La presencia de monocitosis 2 meses previos al inicio de los síntomas y leucocitosis con monocitosis atípica orientaban hacia el diagnóstico de una NMD/MP en particular, la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

¿Podía el estudio por citometría de flujo del aspirado medular descartar la presencia de una leucemia aguda con diferenciación monocitoide?

Por el momento, el diagnóstico diferencial entre LMA con diferenciación monocítica y la LMMC descansa únicamente en la citomorfología en combinación con la citoquímica ^{2,3}.

TABLA II. Las neoplasias mieloides: mayores subgrupos y características clínicas al diagnóstico¹

Enfermedad	Celularidad en MO	Blastos en MO	Maduración	Morfología	Hematopoyesis	Recuento en SP	Organomegalia
NMP	Usualmente aumentada. Puede ser normal en TE	Normal o ligeramente aumentados, <10% en fase crónica	Presente	Precusores mieloides y eritroides normales, megacariocitos con atipia	Efectiva	Variable, una o más líneas mieloides usualmente aumentadas al inicio	Común
Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y alt. <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> o <i>FGFR1</i>	Aumentada	Normal o ligeramente aumentados, < 20% en fase crónica	Presente	Relativamente normal	Efectiva	Eosinofilia (≥ 1.5x10 ⁹ /L)	Común
SMD	Aumentada, ocasionalmente normo o hipocelular	Normalmente aumentados, < 20%	Presente	Displasia en uno o más linajes mieloides	Inefectiva	Citopenia (s)	Infrecuente
NMD/MP	Aumentada	Normal o ligeramente aumentados, < 20%	Presente	Usualmente uno o más linajes displásicos	Puede variar entre las distintas líneas	Variable, leucocitosis frecuente	Común
LMA	Habitualmente aumentada	Aumentados, ≥ 20% excepto casos con alteraciones genéticas específicas o M6	Variable, usualmente mínima	Puede o no asociarse a displasia en uno o más linajes	Efectiva o inefectiva	Recuento de GB variable. Habitualmente anemia y trombocitopenia	Infrecuente

NMP, neoplasias mieloproliferativas; SMD, síndrome mielodisplásico; NMD/MP neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas; LMA, leucemia mieloides aguda; TE, trombocitemia esencial; GB, Glóbulos blancos.

Esta tarea puede ser extremadamente difícil incluso para citomorfólogos experimentados, por ejemplo, cuando la célula monocítica tiene aspecto inmaduro pero no claro aspecto de monoblasto, o cuando la suma de monoblastos y promonocitos (equivalentes a blastos para la clasificación de WHO) se encuentra cercano al 20%.

El diagnóstico de LMA monoblástica/monocítica se caracteriza por al menos 20% de blastos con un 80% o más de células no eritroides que presentan diferenciación hacia el linaje monocítico, el cual se hace evidente a través de la positividad para esterasas inespecíficas. De acuerdo a la clasificación Franco-América-Británica (FAB) el subtipo más inmaduro o leucemia monoblástica aguda (M5a) puede diferenciarse del subtipo monocítico agudo (M5b) según el porcentaje de monoblastos y promonocitos. En la LMA M5a la mayoría de las células de linaje monocítico son monoblastos (típicamente más del 80%)^{3,4}.

El diagnóstico de LMMC requiere monocitosis persistente (>1.0 x 10⁹/l) y displasia en una o más series. Cuando la displasia no resulta evidente es

necesario demostrar la presencia de anomalías clonales (citogenéticas o moleculares) o la exclusión de otras causas monocitosis en los últimos 3 meses (tabla III). Los casos de LMMC son a su vez divididos en dos categorías LMMC-1 o LMMC-2 de acuerdo al porcentaje de blastos en MO: <10% vs 10-19% respectivamente ².

La valoración de la serie monocítica resulta habitualmente engorrosa, ya que los estadios madurativos del monocito están mal definidos. La diferenciación morfológica entre promonocitos y monocitos más maduros y/o anormales constituye todo un desafío. Los promonocitos presentan citoplasma finamente granular basófilo, núcleo irregular con discretos pliegues, cromatina fina y presencia de un nucléolo visible^{1,5}. Los monocitos más maduros presentan clásicamente un citoplasma grisáceo, núcleo lobulado con una cromatina más condensada y nucléolo no visible. Se recomienda el recuento de al menos 500 células nucleadas en médula ósea.

Un recuento de blastos y promonocitos menor al 20% en el primer aspirado de médula ósea descartó el diagnóstico de leucemia aguda de linaje monoci-

TABLA III: Criterios Diagnósticos para Leucemia Mielomonocítica Crónica²

1. Monocitosis persistente en sangre periférica ($> 1 \times 10^9/L$)
2. Ausencia del cromosoma Philadelphia y del gen de fusión BCR/ABL 1
3. Ausencia de rearrreglos PDGFRA o PDGFRB (deben ser excluidos en casos con eosinofilia)
4. menos del 20% de blastos* en médula ósea y sangre periférica
5. displasia en una o más líneas hematopoyéticas: en los casos que la displasia se encuentre ausente o sea mínima, el diagnóstico de LMMC puede realizarse si se cumplen los demás criterios y
 - alteración citogenética clonal o alteración molecular adquiridas, o
 - monocitosis persistente por lo menos 3 meses y se han excluido otros procesos que cursen con monocitosis

*Blastos incluye: mieloblastos, monoblastos y promonocitos

toide. La presencia de leucocitosis con monocitosis en ascenso determinó la realización de un segundo procedimiento en el cual no se pudo obtener material del aspirado de médula ósea para el estudio por citometría de flujo. Esta es una complicación frecuente de las patologías mieloides con fibrosis medular.

El análisis morfológico de la SP a los 45 días de la admisión del paciente mostraba un aumento de las formas monocitoides de aspecto inmaduro. El estudio por CMF de esta población demostró asincronismo en la expresión de antígenos de maduración mielomonocítica y expresión aberrante de CD56.

Al igual que la citomorfología el análisis inmunofenotípico de las neoplasias mieloides con diferenciación monocítica es sumamente complejo ya que muchas veces LMA M5 y LMMC presentan superposición entre los patrones de expresión antigénica⁶⁻⁸.

Un ejemplo es la expresión aberrante del antígeno linfocitoide CD56 en la población monocítica, el cual se detecta habitualmente en las dos entidades. Kern y col demostraron la expresión aberrante de CD 56 en el 100% (27/27) pacientes con diagnóstico de LMA M5 analizados y en 82% (113/138) de los diagnosticados LMMC⁷. Si bien la expresión de este marcador es altamente sugestiva de trastorno madurativo neoplásico, también se describe en casos de monocitosis reactiva. Xu y col evaluaron la expresión antigénica de pacientes con LMMC y monocitosis reactiva y demostraron que la expresión de CD56 combinado con disminución en la expresión de dos marcadores mieloides (uno de ellos el CD14) presentaba una sensibilidad del 67% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de LMMC⁹.

Las Leucemias mieloides con diferenciación monocítica habitualmente pierden la expresión de CD34 o CD117, los cuales se encuentran frecuentemente expresados en las otras variantes de LMA, pero comúnmente expresan HLA-DR, CD33 y CD 13 y al menos 2 marcadores de diferenciación monocitoide: CD64, CD36, CD68; CD11b con una expresión variable de CD14. Siendo el CD14 el marcador más específico de diferenciación monocítica carece de

sensibilidad a la hora de identificar los monoblastos. La expresión aberrante de antígenos de linaje no mielocitoide como CD7 y CD56 se observa hasta en un 40% de los casos^{7,8,10}.

En la LMMC habitualmente se encuentra disminución en la expresión de CD14 y HLA-DR, expresión aberrante de CD2 y como se mencionó anteriormente, co-expresión de CD56. Estos hallazgos que evidencian los trastornos en la maduración o displasia de la serie monocítica pueden verse acompañados de inmunofenotipo aberrante en las demás poblaciones mieloides⁶⁻⁹.

¿Cuáles son las células que normalmente expresan el IREM-2?

La molécula IREM-2 (abreviatura en inglés de Immune Receptor Expressed by Myeloid cells 2) es una proteína monomérica que forma parte de un receptor multigénico con funciones activatorias e inhibitorias, con una expresión limitada a los monocitos maduros y a un subtipo de células dendríticas 11.

Para la serie monocítica la secuencia de adquisición de los marcadores de maduración desde monoblastos a monocitos maduros en forma simplificada sería: CD34 → HLA-DR → CD117 → CD64 → CD36 → CD14 → IREM-2.

En esta muestra, aproximadamente el 97% de la serie monocítica expresaba IREM-2, lo que indicaría desde el análisis por citometría de flujo estadio madurativo final: monocitos maduros. La expresión de CD 14 se informaba heterogénea. Para este grado de maduración la expresión de CD14 debiera ser intensa.

¿Es inequívoca la expresión de IREM-2 para establecer estadio madurativo?

Consultado sobre este último aspecto al Dr Alberto Orfao, Director del Servicio General de Citometría de la Universidad de Salamanca, nos respondía: "Basado solo en el fenotipo el caso sería compatible con LMMC aunque conviene descartar LMA M5b por morfología (el criterio sería morfológico). Efectivamente el fenotipo sugiere células aberrantes (no sabemos si es aberrante la falta de CD14 o la presencia de IREM2)".

En integración con la morfología, en la que el 25% de los elementos monocitoides son inmaduros (blastos + promonocitos) se debe interpretar expresión aberrante de IREM-2 en esta población.

¿Cómo se debían interpretar los hallazgos de la biopsia de médula ósea? ¿Era posible por este método diferenciar una NMD/MP de una NMP como la mielofibrosis primaria?

La presencia de proliferación megacariocítica atípica acompañada de fibrosis reticulínica es un hallazgo frecuente tanto para la mielofibrosis primaria como para la LMMC². Si la displasia en otras series distinta a la megacariocítica no es evidente resulta imposible diferenciar estas dos entidades únicamente a través de la histopatología de la biopsia de médula ósea.

La documentación de displasia en 1 o más líneas hematopoyéticas en médula ósea constituye un criterio mayor para el diagnóstico de LMMC. La disgranulopoyesis y diseritropoyesis se describe en aproximadamente la mitad de los pacientes, mientras que las alteraciones en la serie megacariocítica (micromegacariocitos o megacariocitos con alteración en las lobulaciones) se describen en más del 80% de los pacientes².

El hallazgo de fibrosis medular en grado leve a moderado es un hallazgo frecuente en las NMD/MP, y se describe aproximadamente en el 30% de los pacientes con LMMC^{2,12}. La coexistencia de mielofibrosis y mielodisplasia solamente no justifican el diagnóstico de NMD/MP. En ausencia de otros criterios que certifiquen el cuadro mieloproliferativo el diagnóstico apropiado sería el de "SMD con mielofibrosis"¹³.

La presencia de localización atípica de precursores inmaduros (ALIP) resulta muy útil a la hora de diferenciar monocitosis neoplásica de procesos reactivos. La acumulación focal de células inmaduras y Blastos, que típicamente en LMMC indica progresión a LMA, puede ser muy difícil de reconocer desde la histopatología dado el espectro de maduración de monoblastos a promonocitos y monocitos. Desde la inmunohistoquímica, un bajo número de células CD34 positivas no descarta progresión a LMA, ya que los monoblastos, como se mencionó anteriormente, son frecuentemente CD34 negativos.

La histopatología de MO de los pacientes con LMMC si bien presenta una serie de hallazgos característicos, ninguno de ellos es lo suficientemente específico para hacer diagnóstico. El diagnóstico de LMMC descansa en la integración de los datos clínicos, los estudios moleculares y genéticos y los hallazgos anatómo patológicos¹³.

CONCLUSIONES DEL ATENEO

Se interpretó que el paciente presentaba diagnóstico inicial de LMMC-1 de presentación clínica atípica,

sin visceromegalias y bicitopenia de rápida instalación; confirmado por la presencia de monocitosis persistente, estudio citogenético normal y BCR-ABL negativo, recuento de monoblastos y promonocitos en MO y SP menor al 20% y presencia de cambios displásicos en la serie megacariocítica y monocitoide.

En los 45 días posteriores a la admisión el paciente había presentado monocitosis en ascenso con aumento de la población de blastos y promonocitos, con un recuento cercano al 20%. La progresión de la fibrosis medular había impedido realizar una nueva evaluación citomorfológica de médula ósea, pero los hallazgos de la histopatología mostraban franca disminución de las series megacariocíticas y eritroides a expensas de un aumento de la población mieloide de aspecto inmaduro y monomorfo.

De la re-evaluación citomorfológica se interpreta LMMC en progresión a LMA con diferenciación monocítica (LMA M5b). La caracterización de una proliferación monocítica en médula ósea y sangre periférica requiere una combinación de un adecuado examen citomorfológico complementado por técnicas de citoquímica, inmunofenotipo, citogenético y molecular.

La sobrevida de pacientes con LMMC varía en los diferentes reportes de 1 a 100 meses, pero la media de sobrevida en la mayoría de las series oscila entre los 20 y 40 meses. La progresión a LMA ocurre en el 15-30% de los casos. La distinción entre LMMC-1 y LMMC-2 en base al porcentaje de blastos en SP y MO constituye el factor predictor de sobrevida más importante. Las tasas de transformación a LMA a 2 años para LMMC-1 y LMMC-2 es de 14% vs 24%, y a 5 años de 18% vs 63% respectivamente^{15,16}.

El tratamiento estándar de la LMMC es muy amplio, desde "watch and wait" o tratamiento de soporte, hasta tratamiento citorreductor o trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes seleccionados. En caso de transformación a LMA secundaria, las altas dosis de quimioterapia pueden ser una opción.¹

En los últimos años el tratamiento hipometilante, azacitidina o decitabina, ha demostrado ser efectivo en pacientes con LMMC. Con este tratamiento se ha demostrado una respuesta global del 42 al 50%¹⁻² según diferentes publicaciones. Los factores predictores de sobrevida global más conocidos son: presencia de blastos circulantes, blastos \geq 20% en médula ósea, riesgo alto por citogenético, independencia de transfusiones de glóbulos rojos y aumento del recuento plaquetario después del primer ciclo de tratamiento.

Se ha evaluado como factor predictor de respuesta independiente, la duplicación del recuento plaquetario luego del primer ciclo. Al menos un aumento del doble de las plaquetas luego del primer ciclo de

azacitidine, se asocia a una mejor sobrevida global, significativamente. Esto se observó en pacientes con o sin blastos circulantes, con dependencia e independencia transfusional y en todos los grupos de riesgo según el citogenético¹⁷.

Azacitidine constituye un esquema terapéutico eficaz para LMMC, induciendo remisión parcial o completa con aceptable toxicidad¹⁸.

El paciente inició tratamiento con hipometilantes (azacitidina 75 mg/m² día por 7 días) mientras se realizaba estudio de histocompatibilidad familiar. Luego del primer ciclo se constató franca mejoría hematológica con disminución en el requerimiento transfusional de glóbulos rojos. El porcentaje de monocitos en SP fue menor al 10% y el recuento de plaquetas mayor a 100.000 en forma sostenida.

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento a las doctoras Anahí Vijnovich Barón¹, Adriana Galeano² y Graciela Luce-ro³ por enriquecer con sus conocimientos la discusión del ateneo y ayudarnos cada día con la difícil tarea de hacer diagnóstico en oncohematología.

¹Médica Anatómopatóloga, directora de CEPACIT, ²Bioquímica citometrista internacional certificada por ICCE, CDM; ³Bioquímica especialista en hematología, jefa de laboratorio ONCOLAB.

REFERENCIAS

- Vardiman J.M., Brunning R.D., Arber D.A. y col. Introduction and overview of the classification of the myeloid neoplasm. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IACR, Lyon 2008 p 18-30)
- Orazi A., Bennett J.M., Germing U. y col. Chronic myelomonocytic leukemia. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IACR, Lyon 2008 p 76-79.
- Arber D.A., Brunning R.D., Orazi A. y col. Acute myeloid leukemia NOS. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IACR, Lyon 2008 p 130-139.
- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. y col. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103:620-625.
- Goasguen J.E, Bennett J.M, Bain BJ y col. Morphological evaluation of monocytes and their precursors. *Hematológica* 2009; 99, 994-997.
- Gorczyca W. Flow Cytometry immunophenotypic characteristics of monocytic population in acute monocytic leukemia (AML-M5), acute myelomonocytic leukemia (AML-M4), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Methods in cell biology*, 2004; 75: 665-677
- Kern W., Bacher U., Haferlach C. y col. Acute monoblastic/monocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia share common immunophenotypic features but differ in the extent of aberrantly expressed antigens and amount of granulocytic cells. *Leukemia & lymphoma*, 2011; 52(1): 92-100
- Dunphy C., Orton S., and Mantell J. Relative contributions of enzyme cytochemistry and flow cytometric immunophenotyping to the evaluation of acute myeloid leukemias with a monocytic component and a flow cytometric immunophenotyping to the evaluation of absolute monocytes. *Am J clin pathol* 2004; 122: 865-874.
- Xu Y., McKenna R., Karandicar N.J y col. Flow Cytometry analysis of monocytes as a tool for distinguishing chronic myelomonocytic leukemia from reactive monocytosis. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 799-806.
- Raspadori D., Damiani D., Lenoci M. y col. CD56 antigenic expression in acute myeloid leukemia identifies patients with poor prognosis. *Leukemia* 2001; 15:1161-1164.
- Aguilar H., Ivarez-Errico D., García-Montero A., Molecular Characterization of a Novel Immune Receptor Restricted to the Monocytic Lineage *J Immunol* 2004;173: 6703-6711
- Ngo N.T., Lampert I.A., Naresh K.N. Bone marrow trephine morphology and immunohistochemical findings in chronic myelomonocytic leukemia. *British journal haematology* 2008; 141: 771-781.
- Wardiman J. Hemopathological concepts and controversies in the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Hematology* (Am soc hematol educ program) 2006: 199-204.
- Bacher U., Haferlach T., Schnittger S y col. Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukemia- *British journal of haematology* 2011; 153: 149-167.
- Germing U., Strupp C., Knipp S., y col. Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. *Haematologica* 2007; 92:974-977
- Hall J., Foukar K. Diagnosing myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: laboratory testing strategies to exclude other disorders. *Int Journ of labor Hematol* 2010; 32: 559-571.
- Van der Helm L., Alhan C., Wijermans P. y col. Platelet doubling after the first azacitidine cycle is a promising predictor for response in MDS, CMML and AML patients in the Dutch azacitidine compassionate named patient programme. *British journal of haematology* 2011; 155: 599-606.
- Costa R., Abdulhaq H., Haq B., y col. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer* 2011; 15:2690-2696.