

Leucemia Mieloide Crónica con Transformación Basofílica: Presentación de un Caso.

Adrián Morales-Peralta*
Gilberto Covarrubias-Espinoza**
Teresita Arvizu-Amador***
Homero Rendón-García*
Tania Larios-Farak*
Adán Martínez-González****

RESUMEN

La leucemia basofílica es una patología rara en pediatría. Actualmente se reconoce como una entidad diferente dentro de las leucemias mieloides, con criterios diagnósticos específicos que requieren estudios moleculares y técnicas de histopatología específicas. Se presenta el caso inusual de un paciente con Leucemia Mieloide Crónica referido al Hospital Infantil del Estado de Sonora, el cual tuvo una mala respuesta al tratamiento de primera línea. Cursa con transformación blástica dentro del primer año de diagnóstico. Los blastos muestran inmunofenotipo mieloide (CD33, CD13, CD117) con caracterización positiva para CD9, CD11b, que sugiere altamente la naturaleza basofílica. El estudio citogenético convencional revela delección 2q37. Se revisó el aspirado de medula ósea observando blastos basófilos y basofilia. Después de un periodo corto de remisión clínica desarrolla fase acelerada y finalmente crisis blástica.

ABSTRACT

The basophilic leukemia is a rare disease in the (omitted) pediatrics. It is now recognized as a distinct entity within myeloid leukemias with specific diagnostic criteria that require molecular studies and techniques specific histopathology. An unusual case of a patient with chronic myeloid leukemia referred to the Children's Hospital from the State of Sonora, which presents an abnormal behavior frontline management is presented. Presents with blastic transformation within the first year of diagnosis. Blasts show myeloid immunophenotype (CD33, CD13, CD117) positive characterization for CD9, CD11b, I highly suggest the basofílica nature of the blasts. Conventional cytogenetic study reveals 2q37 deletion. Bone marrow aspirate blasts watching basophils and basophilia was reviewed. After a short period of accelerated phase clinical remission and eventually develop blast crisis.

* Médico Adscrito al Servicio de Oncología del HIES.

** Jefe del Servicio de Oncología del HIES.

*** Médico Residente de Pediatría.

**** Médico Residente de Anestesiología.

Correspondencia: Dr. Adrián Morales Peralta. ronmperalta@hotmail.com, Servicio de Oncología, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Reforma 355 Norte, Col. Ley 57, C.P. 83100, Hermosillo, Sonora, México, Tel. (662) 937-05-10.

INTRODUCCIÓN

Los basófilos son células encontradas ocasionalmente en la medula ósea normal, comprenden el 2% de las células nucleadas. Su papel en las reacciones de hipersensibilidad inmediata es bien conocido, pero no son comunes en otras enfermedades¹. Se pueden encontrar elevados en trastornos mieloproliferativos como la Leucemia Mieloide Crónica (LMC), en donde un aumento significativo de éstos puede anunciar la transformación blastica². Pearson et. al. y Daniel et. al. describen mayor número de basófilos en medula ósea asociados a alteraciones genéticas como t(6; 9) (p23; q34) y del(12p)^{3,4}. También se describen basófilos Cromosoma Philadelphia positivos (CrPh+) de novo en Leucemia Mieloide Aguda (LMA)⁵. El CrPh es el resultado de la translocación recíproca (9;22) (q34;q11), generando un gen aberrante BCR-ABL, que activa en forma constitutiva una tirosinasa, responsable de procesos leucemogénicos y de la marcada proliferación de los granulocitos observada en la Leucemia Mieloide Crónica (LMC)⁶.

La LMC es una entidad rara en pediatría, corresponde al 3-5% de todas las leucemias. El comportamiento de la fase final de la enfermedad es como una leucemia aguda, 60-70% de los casos tienen morfología mieloblástica y una tercera parte linfoblástica. Se reporta un caso de leucemia basofílica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en un paciente con LMC después de un periodo corto de remisión hematológica. El diagnóstico se realizó por inmunofenotipo y por microscopía de luz.

REPORTE DE CASO

Masculino de 13 años, sin antecedentes patológicos de importancia, referido el 01 de abril 2014, por padecimiento de 3 meses de evolución con hiporexia, astenia, adinamia, cuadros intermitentes de diarrea, vómitos, pérdida de peso de 8 Kg, dolor abdominal y fiebre no cuantificada. A la exploración física se encuentra pálido +, con esplenomegalia masiva que llega a la fosa iliaca izquierda y rebasa la línea media, no permite la palpación hepática.

La biometría hemática (BH) a su ingreso, con las tres líneas celulares comprometidas: Hb 6.2 g/dL, Hto 19.7%, leu 122 x10⁹, Neutrófilos 77 x10⁹, Linfos 15 x10⁹, Eosinófilos 3.5 x10⁹, basófilos 8 x10⁹, Plaquetas 939 x10⁹. TP 22 seg TPT 12.7 seg.

Frotis de sangre periférica (FSP): blastos 6%, basófilos 38%.

Aspirado de médula ósea (AMO): Celularidad aumentada, Mielocitos 7.5%, Juveniles 6.5%, Bandas 4.5%, Segmentados 34.5%, Eosinófilos 3%, Basófilos 22.5%,

Linfocitos 10%, Normoblastos 1%, Blastos 10.5%.

Fosfatasa alcalina de los neutrófilos 0 (30-90). **El Inmunofenotipo: POSITIVO** para CD13, CD33, CD203c, CD38, CD45, CD117, **CD9, CD11b**.

PCR para BCR-ABL (+) 274306 copias. Cariotipo: del(2q37) en 3 de cada 10 células.

Inicia tratamiento el 07 de abril de 2014 con Imatinib 400 mg/día, presentando disnea, taquicardia, ansiedad, sudoración y dificultad respiratoria, secundario a la destrucción de blastos basófilos y liberación de histamina. Se trató con antihistamínico remitiendo el cuadro.

En junio 2014, se documenta remisión clínica y hematológica. Un mes posterior se detecta ganglio cervical patológico, hepatoesplenomegalia de 4 y 12 cm respectivamente; la BH, con pancitopenia, el AMO megacariocitos disminuidos ++, **basófilos 8%**, normoblastos 2.5%, **Blastos 10.3%**, haciendo el diagnóstico de **LMC en fase acelerada**, por lo que se inicia tratamiento con Protocolo Nacional para Leucemia Mieloide Aguda con Citarabina/Etoposido/Daunorrucina (7, 5, 3); posterior a este ciclo desaparecen las megalias, pero el AMO aun con 12% de blastos y 14% de basófilos. Se administra 2º y 3er ciclo de inducción logrando remisión clínica. La BH en todo este tiempo no muestra datos de recuperación, presenta anemia, plaquetopenia y neutropenia persistente. Después del primer ciclo de mantenimiento, diciembre 2014, presenta recaída medular, hepatoesplenomegalia masiva, pancitopenia, el AMO con 48% de blastos. Se decide manejo paliativo, el paciente fallece 6 meses después de inicio de la fase acelerada.

DISCUSIÓN

La leucemia basofílica (LB) fue descrita por primera vez por Joachim, en dos pacientes con extremada basofilia y características clínicas de leucemia mielocítica¹, pero es hasta hace pocos años que se reconoce por la OMS como una entidad distinta y definida como una leucemia aguda mieloides con diferenciación basofílica^{8,9}.

Morfológicamente la LB podría no tener ninguna característica de basófilo a la microscopía de luz, encontrado blastos pequeños parecidos a linfoblastos, o bien ser células grandes, con presencia en el citoplasma de gránulos gruesos y purpúricos, clásicos de basófilos. Citoquímicamente, son blastos negativos para mieloperoxidasa y esterasa no específica. Una vez identificados éstos, el segundo paso es confirmar la naturaleza metacromática de los gránulos con tinciones como azul de toluidina o azul alcian, adquiriendo los gránulos una coloración rojiza⁷. Los blastos expresan fenotipo mieloides CD13, CD33, CD11b; podrían expresar CD45, CD38 Y CD25, pero no marcadores de cel T y/ó cel

B; y son fuertemente positivos para marcadores basófilos **CD9 y CD17**¹².

Otra herramienta diagnóstica en la LB es la microscopía electrónica que permite observar la ultraestructura de los basófilos, siendo la única técnica que detecta características de diferenciación temprana mediante la identificación específica de gránulos basófilos inmaduros. Es el único método que discrimina basófilos de los mastocitos¹³.

El análisis del cariotipo es necesario para entender los procesos leucemogénicos, sin embargo en la LB los resultados citogenéticos son heterogéneos (Cuadro 1). Numerosas anomalías cromosómicas se han asociado con proliferaciones de basófilos maduros tales como CrPh, t(6;9) (p23; q34), reordenamientos 12p ó t(X;6)(p11;q23)¹².

Aunque han sido reportados más de 100 casos de leucemia basofílica, esta entidad sigue siendo una patología rara, ocupando apenas el 4% de todos los casos de leucemia no linfoblástica aguda y hay escasos reportes de pacientes con LMC con transformación basofílica.

Respecto al cuadro clínico, los signos y síntomas son muy heterogéneos, depende de la liberación del contenido de los gránulos basófilos, los cuales contienen heparina o histamina, que pueden ser responsables de síntomas específicos. Los niveles altos de histamina pueden dar signos cutáneos incluyendo prurito, edema, erupción cutánea, urticaria, áreas de hiperpigmentación; síntomas digestivos como náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, distensión abdominal o úlceras. La heparina liberada también puede interferir con la coagulación¹⁴.

En el presente caso, las características citomorfológicas, el inmunofenotipo mielóide de los blastos y el distinto patrón de diferenciación con CD9 y CD 203, CrPh (-) favorece el diagnóstico de LMC con

transformación basofílica.

El estudio citogenético del caso reveló del(2q37), en 3 de cada 10 células analizadas, lo que podría apoyar un crecimiento clonal de basófilos y disminuye la posibilidad de que sean reactivos. Esta alteración no se ha descrito en la LB.

El AMO inicial teñido con Wright-Giemsa, identifica blastos basófilos y una marcada basofilia, (Figura 1), corroborando los basófilos observados en el FSP (Figura 2). En el segundo aspirado de médula ósea, después de dos meses de tratamiento, se observa recuperación de las líneas celulares, sin embargo inicia nuevamente con

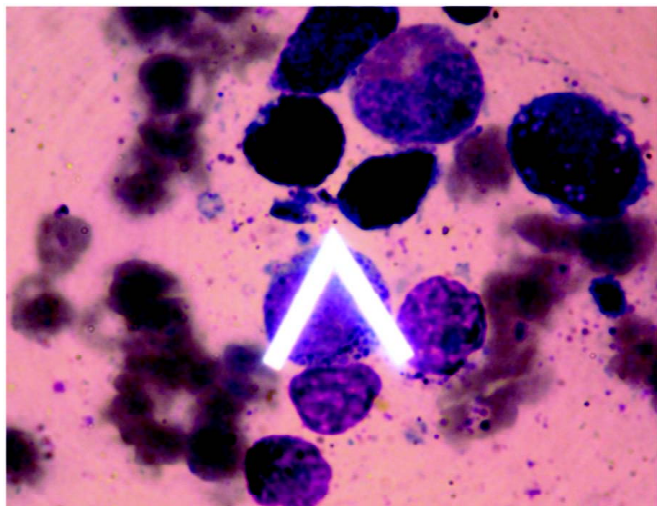


Figura 1. AMO inicial, se observa una marcada basofilia, en la foto dos basófilos. (Wright-Giemsa, 100x).

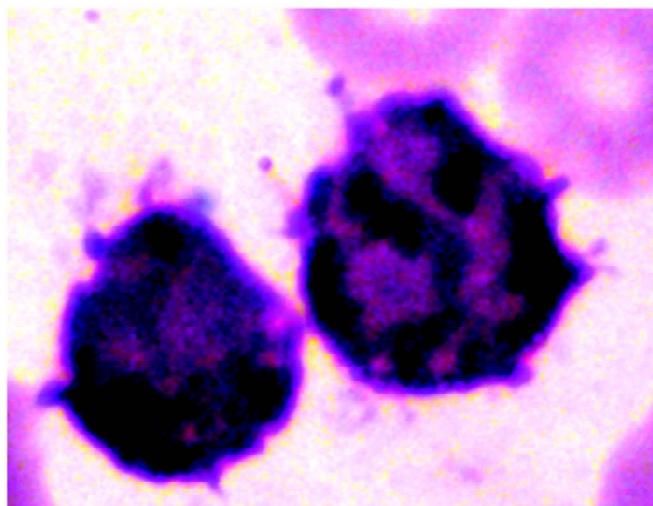


Figura 2. Frotis de sangre periférica, (Wright-Giemsa 100x), muestra granulocitos en todas fases de maduración, blastos y basofilia. En la imagen un basófilo.

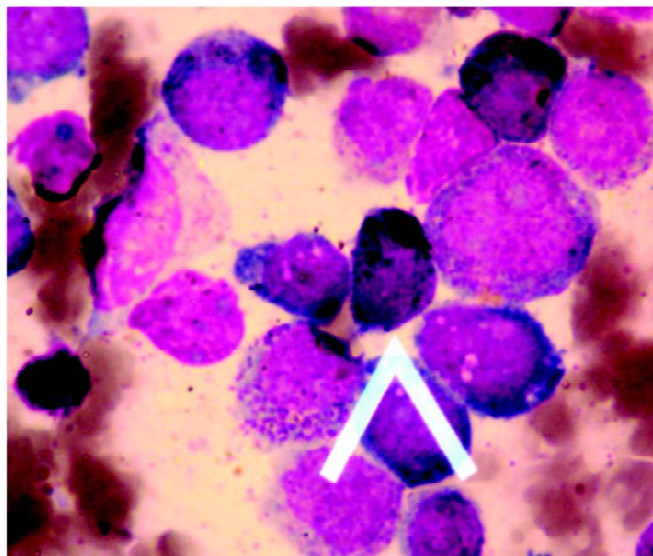


Figura 3. AMO en fase blástica, se observa la presencia de blastos, y señalado un basófilo con cromatina fina y gránulos purpúricos clásicos. (Wright-Giemsa 100x).

CUADRO 1. LEUCEMIA BASOFÍLICA AGUDA

Autor	Edad/ Sexo	% BL/ Baso	% BM/ Blast	% BM/ Blast Gran	Meta Cromasia	M P O	TEM	Fenotipo	Cariotipo	Clínica
Wick 1982	72/M	0	90	+	+	-	ND	ND	47XY,	NR*
	43/M	0	90	+	++	-	ND	ND	46XY	Urticaria
	57/M	0	80	+	+++	-	ND	ND	46XY	Urticaria
	13/M	0	80	+	+++	-	IBG OG	ND	46XY	Hiper pigmentación Cutánea
Kurosawa 1987 (9)	RN/M	0	71	70%	+++	-	IBG	ND	46XY	Urticaria
Peterson 1991 (10)	9/F	8	64	+	-	+	IBG OG MCG	ND	ND	NR*
	13/M	0	80	+	-	+	IBG OG	ND	46XY	NR*
	82/M	0	71	+	-	-	IBG OG +++	ND	46XY	NR*
	28/M	0	41	+	-	-	IBG 0	CD7+,CD9+, CD10+,CD 19+,CD33+, DR+	46XY	NR*
	51/M	0	93	0	-	-	IBG	CD10+, CD33,CD 34+	46XY DEL7	NR*
	35/M	0.4	90	0	ND	-	IBG MCG	CD7+,CD5+	47XY (+8,t 9;22)	NR*
	26/F	57	33	+	Equivoca	1	IBG	CD33+DR+, CD5+, CD10+	Complex+ t(9:22)	NR
	31/f	0	99	0	ND	-	IBG MCG	CD24+, DR+	Complex+ t(9:22)	NR
Bernini 1994	9m/M	0	86	30%	++	-	IBG OG	CD45, CD33	46XY	Anafilaxia postquimio tx.
Dastugue 1997 (12)	2.5/M	0	80	2%	++	-	IBG	CD13+,CD33+, CD24+,L-	46XY t(X;6)	Urticaria +, gastrointestinal
	6 m	0	89	20%	++	-	IBG	CD117+	46XY t(X;6) (p11;Q23)	Urticaria +, gastrointestinal

BL/BASO: basofilia periférica; BM/BLASTS: blastos en médula ósea; %: porcentaje; B/BLAST GRAN: blastos con granulocitos en médula ósea; MPO: mieloperoxidasa; F: femenino; TEM: microscopia de transmisión electrónica; Clínica: signos clínicos; ND no realizado; IBG: granulobasofílicos inmaduros; OG: tethagranulos; MCG: mastocitos; L-: marcadores linfoides no encontrados; complex: anomalías de cariotipo;aq: adquirido; +: positivo; -: negativo; ++: fuertemente positivo; +++: muy fuertemente positiva; NR: no reportado

cambios hematológicos evolucionando a pancitopenia refractaria. Tempranamente muestra datos de progresión a fase acelerada lo que obliga a incrementar dosis de Imatinib, y posteriormente inicio de quimioterapia por transformación blástica (Figura 3).

En cuanto al curso de la enfermedad, una vez desarrollada la crisis blástica, tiene un comportamiento altamente refractario al tratamiento, como se describe en la literatura⁶. La basofilia no se ha visto asociada a peor pronóstico^{10, 15}. El pronóstico de la LMC en fase blástica es muy pobre, con una media de supervivencia de 3 a 6 meses, siendo incluso de peor pronóstico aquellos pacientes con transformación mieloides^{6,11}.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de LB es una entidad rara en la

oncología pediátrica, desde 1999, la OMS la considera una entidad distinta dentro de las LMA. Su incidencia probablemente este subestimada debido a la heterogeneidad citomorfológica, por lo que se requiere de técnicas de histopatología y de biología molecular para llegar al diagnóstico definitivo. La microscopía electrónica podría ser de gran utilidad para identificar la naturaleza de los gránulos basófilos. En cuanto al comportamiento de la crisis blástica en la LMC, se requieren más estudios a nivel molecular para entender las alteraciones genéticas que determinan esta transformación. El pronóstico de la LMC en crisis blástica sigue siendo decepcionante, a pesar de grandes esfuerzos. Actualmente, la estrategia más exitosa para mejorar la supervivencia en la LMC es mediante la prolongación de la fase crónica y retrasar la aparición de crisis blástica.

REFERENCIAS

- 1.- Hoyle CH, Sherrington P, Fischer P, Hayhoe F. Basophils in acute myeloid leukaemia. *J ClinPathol* 1989; 42:785-92.
- 2.- Peterson LC, Parkin JL, Arthur DC, Brunning RD. Acute basophilic leukemia: a clinical, morphologic and cytogenetics study of eight cases. *Am J ClinPathol* 1991; 96: 160-79.
- 3.- Pearson MG, Vardiman JW, Le Beau MM, Rowley JD, Schwartz S, Kerman SL, Cohen MM, Fleischman EW, Prigogina EL. Increased numbers of marrow basophils may be associated with a t(6;9) in ANLL. *Am J Hematol* 1985; 18:393-403.
- 4.- Daniel MT, Bernheim A, Flandrin G, Berger R. Leucémie aigue myeloblastique (M2) avec atteinte de la lignée basophile et anomalies du bras court du chromosome 12(1 2p). *C R AcadSci* 1985;301:299-307.
- 5.- Peterson L, Bloomfield C, Brunning R. Blast crisis as an initial or terminal manifestation of chronic myeloid leukaemia. A study of 28 patients. *Am J Med* 1976; 60: 209-20.
- 6.- PizzoP, Poplak D. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6a ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2010. Pp. 612-33.
- 7.- Eguchi, M. Comparative electron microscopy of basophils and mast cells, in vivo and vitro. *Electron Microscopy Reviews*, 1991; 4(2): 293-318.
- 8.- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001. pp 75-107.
- 9.- Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CH, Bennett J, Bloomfield C, Brunning R, Gale R, Grever M, Keating J, et al. Report of National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J ClinOncol*. 1990; 8:813-9.
- 10.- Hoyle CF, Sherrington P, Hayhoe FGJ. Translocation (3;6Xq21;p21) in acute myeloid leukaemia with abnormal thrombopoiesis and basophilia. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 30: 261-9.
- 11.- Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Issa J, Garcia-Manero G, Ríos M, Shan J, Andreeff M, Keating M, Talpaz. Results of decitabine (5-aza-2' deoxycytidine) therapy in 130 patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 2003;98: 522-8.
- 12.- Elliane D, Cecile D, Herver R, Alain R, Nicole D. Diagnosis of Acute Basophilic Leukemia & Lymphoma, 1999; 32,(3): 269-78.
- 13.- Parkin, L.J., McKenna, R.W. and Brunning, R.D. Philadelphia chromosome-positive leukaemia: ultrastructural and ultracytochemical evidence of basophil and mast cell differentiation. *Br. J. Haematol*. 1982; 52: 663-77.
- 14.- Youman, J.D., Taddeini, M.L. and Cooper. T. Histamine excess symptoms in basophilic chronic granulocytic leukemia. *Arch. Intern. Med*. 1973, 131,56&562.
- 15.- Karbasian EM, Morris EL, Dutcher JP, Wiernik PH. Blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2006 May;7(3):189-99.