

Análisis clínico-terapéutico de leucemia aguda megacarioblástica

José Luis
Delgado-Lamas,¹
Oscar Miguel
Garcés-Ruiz,¹
Lilia Beatriz
Aguilar-López,¹
César
Borjas-Gutiérrez,¹
María Rosa
Flores-Márquez,²
Hilda Luna-Zaizar,³
Raúl Delgado-Chávez⁴

RESUMEN

Objetivo: presentar datos clínicos, hallazgos físicos, de laboratorio y respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia aguda megacarioblástica.

Métodos: durante ocho años, 24 pacientes fueron diagnosticados. Se analizaron resultados clínicos, de laboratorios y respuesta al tratamiento.

Resultados: 19 pacientes con leucemia aguda megacarioblástica primaria y cinco con secundaria; 14 mujeres y 10 varones; edad mediana 43 años; 18 recibieron tratamiento antineoplásico, seis respondieron en forma completa y cuatro parcial. Hubo respuestas hasta por 18 meses bajo mantenimiento en 27 % del grupo inicial (7/24).

Conclusiones: el diagnóstico debe ser confirmado con inmunofenotipo por citometría de flujo en el aspirado de médula ósea o biopsia de hueso con morfología e inmunohistoquímica; el pronóstico es sombrío. La sospecha se basa en observar plaquetas casi normales ante leucemia e identificar células leucémicas con prolongaciones citoplásmicas pequeñas y plaquetas alrededor de los núcleos prácticamente desnudos en los frotis de sangre periférica. La respuesta puede mejorar con esquemas que incluyen consolidación con dosis altas de arabinósido de citosina. El trasplante alogénico de médula ósea parece una opción a largo plazo.

SUMMARY

Objective: to show clinical and therapeutic findings in patients with diagnosis of acute megakaryoblastic leukemia (AML).

Methods: twenty four patients with diagnosis AML was carried out. Clinical, laboratory survey results and treatment response were studied. Nineteen patients had primary form and five secondary, attended during a period of eight years. The diagnosis was established by a highly clinical suspicious, with immunophenotype cytometry flow or/and bone biopsy with immunohistochemistry study which proves definitely AML.

Results: Fourteen were women, the median age was 43 years, 18 were treated with antineoplastic agents, ten obtained response, six complete and four partial. The response may improve with schemes with high dose of cytosine arabinoside.

Conclusions: our results with the treatment showed that 27 % patients are alive under maintenance treatment long 18 months. The allogeneic bone marrow transplant seems to be one more option in long term.

¹Servicio de Hematología
²Servicio de Anatomía Patológica Clínica
³Laboratorio de Patología Clínica
⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 14, Tlaquepaque

Autores 1, 2, 3, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara

Instituto Mexicano del Seguro Social, Jalisco

Comunicación con:
Jose Luis
Delgado-Lamas.
Tel y fax:
(33) 3615 5576.
Correo electrónico:
delgado_lamas2002@hotmail.com

Recibido: 22 de agosto de 2006

Aceptado: 4 de abril de 2007

Introducción

Las leucemias agudas en general y la aguda mieloblástica en particular, son un desafío clínico y económico para quien las atiende y para quienes las sufren, en vista del potencial riesgo de muerte e incapacidad.

Desde 1985, la leucemia aguda mieloblástica (LAM) se ha clasificado en siete subtipos,¹ la varian-

te siete corresponde a leucemia megacarioblástica. Su frecuencia varía de 3 a 20 % de todas las LAM, según el grupo que la estudie y los métodos para hacerlo.² Parece ser un poco más frecuente en niños y una complicación del síndrome Down.³ En 361 adultos y niños estudiados en la ciudad de Puebla, 15.8 % tenía esta variedad;⁴ de 152 niños analizados en el Instituto Nacional de Pediatría, 19.1 % fue de este tipo;⁵ de 125 adultos atendidos en siete años en el Instituto

Palabras clave

leucemia
megacariocítica
aguda
remisión espontánea
supervivencia

Keywords

leukemia,
megakaryoblastic,
acute
remission, spontaneous
survival

Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", 12 (9.6 %) tuvieron esta variedad.⁶ Se señala una frecuencia de 0.6 % para los italianos⁷ y 1.2 % para el Grupo Cooperativo del Oeste en Estados Unidos.⁸

La enfermedad puede ser de *novo*, es decir, provenir de un detonante neoplásico desconocido, o *secundaria* como consecuencia tardía del tratamiento o de otras enfermedades neoplásicas, hematológicas o no. El diagnóstico clínico es igual al de otras variedades de leucemias: cursa con anemia, sangrado y fiebre, aunque en forma particular en esta variedad se asocia dolor óseo y la mitad de los pacientes tiene esplenomegalia. Los exámenes de laboratorio indican anemia moderada, leucocitos bajos ($< 3000/\mu\text{L}$), células leucémicas escasas con características propias: de 14 a 20 micras, con citoplasma basófilo vacuolado y prolongaciones discretas de la membrana celular y frecuentemente rodeadas de plaquetas o micromegacariocitos; la cuenta plaquetaria es normal o alta, pero puede ser baja del mismo modo que en otras leucemias.

El diagnóstico preciso se hace con el análisis inmunofenotípico con anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos específicos de la membrana de la célula leucémica megacarioblástica plaquetaria, como la glucoproteína IIb/IIIa (CD41), la glucoproteína Ib (CD 42b) o contra la glucoproteína IIIa (CD61), en equipo de citometría de flujo, desafortunadamente no disponible en todas las unidades de asistencia médica pública.

Mediante estudio de médula ósea, a través de una biopsia de hueso se puede identificar los megacarioblastos ahogados en tejido fibroso reticular, que suele ser de moderado a extenso y que frecuentemente permite sospechar esta variedad. Cuando no es posible el aspirado de médula ósea con facilidad, la identificación inmunohistoquímica del marcador CD61, del factor de von Willebrand, del factor VIII plaquetario o de la mieloperoxidasa plaquetaria permiten el diagnóstico. Los frotis del aspirado o de improntas del hueso en laminillas teñidas con Wrigth-Giemsa dispondrán del número de células suficientes para contabilizar más de 20 % de blastos para el diagnóstico.

El objetivo de esta investigación fue hacer el análisis demográfico y clínico de los hallazgos hematológicos, inmunofenotípicos e histológicos, de la respuesta al tratamiento y la supervivencia, de 24 pacientes con leucemia aguda megacarioblástica de *novo* y *secundaria*, con la idea de identificar tempranamente esta variedad e iniciar el tratamiento oportuno.

Métodos

De manera retrospectiva se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de leucemia megacarioblástica en el Servicio de Hematología de Adultos del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, entre 1997 y 2004. El diagnóstico morfológico se realizó de acuerdo con lo descrito por *French-American-British Cooperative Group*,¹ y el criterio diagnóstico de más de 20 % de células leucémicas se siguió de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud a partir del año 2000.⁸ Los primeros ocho casos fueron estudiados con morfología e inmunofluorescencia indirecta utilizando un anticuerpo monoclonal específico para la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa, donado por el doctor Jerry A. Katzmann de la Clínica Mayo. Los siguientes 10 casos, con una combinación de morfología, histología e inmunofenotipo con panel de sueros antilinfoide mínimo (CD10, CD20 y CD22), mielóide (CD13, CD15, CD33, CD41) y de células tempranas (CD79, HLADR y CD34). Más de 20 % de positividad del marcador monoclonal específico fue aceptado como diagnóstico. En seis, la morfología y la biopsia de hueso con médula ósea y marcadores inmunohistoquímicos positivos CD61, factor VIII y factor von Willebrand permitieron hacer la conclusión diagnóstica.

Se registró tiempo previo de evolución, edad, sexo, síntomas clínicos de inicio y en el momento de la consulta, hallazgos de la exploración física, sangrados y crecimiento del bazo o del hígado en forma clínica y con algún método de gabinete (radiografía, gammagrama o ecosonograma). Así como biometría hemática, valores de hemoglobina, leucocitos y plaquetas, así como el porcentaje de blastos, revisados por alguno de los autores y frecuentemente discutidos en forma grupal. Se realizaron tinciones de citoquímica habitual como PAS, peroxidasa, Sudán negro B, fosfatasa ácida y alfa-naftilacetato esterasa.

Los tratamientos proporcionados fueron revisados; los pacientes que habían recibido más de dos ciclos para inducir remisión fueron considerados evaluables para respuesta y seguimiento; quienes fallecieron antes o desistieron de continuar el tratamiento solo fueron considerados para *supervivencia*, definida ésta como el tiempo entre el diagnóstico y la fecha de la última consulta o del deceso.

Se calificó como *remisión completa*, la recuperación de los valores hematológicos: hemoglobina $> 10 \text{ g/dL}$, > 1500 neutrófilos totales/ μL y > 100 mil plaquetas/ μL , con < 5 % de blastos en médula ósea; respuesta tipo M1 o *remisión parcial* cuando no se logró alcanzar los valores hematológicos periféricos

Cuadro I
Hallazgos clínicos en 24 pacientes con leucemia aguda megacarioblástica

Parámetro clínico	Mediana positivos/total	Rangos y % de positividad
Edad en años	43	(18-72)
Sexo (F/M)	14/10	
Evolución previa al diagnóstico (días)	24	(15-90)
Cansancio, fatiga o disnea de mayores esfuerzos*	20/24	(90 %)
Pérdida de peso > 10 %	10/24	(42 %)
Fiebre (sudoración nocturna, escalofrío)	18/24	(73 %)
Sangrado seco (solo cutáneo)	14/24	(58 %)
Sangrado húmedo (piel y en cavidades)	10/24	(42 %)
Dolor óseo (espontáneo y evocado)	16/24	(65 %)
Esplenomegalia	17/24	(69 %)
Hepatomegalia	4/24	(16 %)

*No siempre en proporción a los valores de hemoglobina encontrados

y en la médula aún existía entre 5 y 15 % de blastos; respuesta tipo M2 y a la *supervivencia libre de enfermedad* entre la fecha de la remisión y la recaída, o la continuidad de la respuesta hasta la última consulta. Se utilizó la curva de Kaplan-Meier y prueba de log rank para evaluar la probabilidad de supervivencia.

Resultados

Entre agosto de 1997 y diciembre de 2004 se registraron 286 pacientes con leucemia aguda mielo blástica, de los cuales 24 (9.9 %) tuvieron características morfológicas, fenotípicas e histológicas de leucemia aguda megacarioblástica; 19 de *novo* y cinco *secundaria* a linfoma de Hodgkin padecido cuatro años antes en un paciente, en otro por mieloma múltiple cuatro años antes (tratado con melfalán y prednisona), en uno secundaria a radio y quimioterapia por carcinoma de mama 15 años antes y dos a mielofibrosis como parte de un síndrome mieloproliferativo crónico conocido, seis y 10 meses previos respectivamente. Se trató de 10 hombres y 14 mujeres, con edad mediana de 43 años (18 a 72 años).

Las manifestaciones iniciales más comunes fueron cansancio fácil, sudoración nocturna y fiebre intermitente. Al final de la evolución, la gravedad de la anemia era evidente clínicamente, la fiebre se hizo constante acompañada de sudoración nocturna como dato sobresaliente y aparecieron los sangrados, inicialmente en piel y posteriormente en mucosas oral, nasal, digestiva, urinaria y transvaginal (en ese orden), siendo el dolor óseo parte del cortejo clínico al final de la evolución. En los pacientes que solo aceptaron terapia de soporte fue posible seguir la evolución natural de la enfermedad. El tiempo entre el comienzo de las molestias y la búsqueda de ayuda diagnóstica fue de 24 días de mediana y varió de 15 días a tres meses.

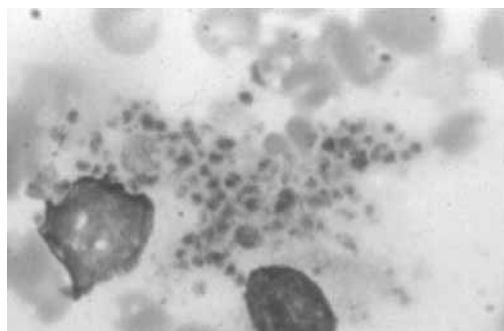


Figura 1. Núcleos desnudos liberando plaquetas del citoplasma

En el cuadro I se anotan las alteraciones clínicas más comunes. La anemia fue grave en 50 % de los casos, existió fiebre con sudoración profusa en 65 %, dolor óseo en más de la mitad y esplenomegalia clínica confirmada por algún otro método de gabinete en 69 %, siempre leve y moderada; la esplenomegalia mayor de 6 cm fue especialmente útil para el diagnóstico diferencial con síndrome mieloproliferativo crónico. Cuatro pacientes presentaron hepatomegalia detectable clínicamente, ninguno tuvo enfermedad extramedular como está descrito en la literatura.⁹

La variedad de leucemia identificada morfológicamente en el frotis de sangre periférica fue inclasificable o indiferenciada en 10, en cinco se pensó en leucemia aguda linfoblástica y en nueve el diagnóstico morfológico fue de la variedad M7, confirmado por el inmunofenotipo y los hallazgos histopatológicos.

En los seis pacientes en que hubo solo estudio morfológico con sangre periférica, aspirado y biopsia, los blastos eran muy característicos, y las plaquetas en forma satelital alrededor de las células leucémicas sugerían el diagnóstico (figuras 1 y 2). La reacción de PAS fue positiva en forma granular fina en 50 % de los casos estudiados y la alfa-naftilacetato esterasa en seis (40 %) de 15.

Histológicamente, en ocho de los 12 casos en que se hizo inmunohistoquímica se pudo identificar los megacarioblastos (a veces en forma por demás abundantes en la médula ósea) y en los ocho hubo positividad al retículo, tres en grado I, tres en grado II y dos en grado III, según la clasificación de Bäuiermeister. En el cuadro II están anotados los hallazgos de laboratorio más sobresalientes.

La confirmación de la enfermedad incluyó el estudio celular de los blastos a través del inmunofenotipo y el histológico que demuestra la situación y ubicación de las células, analizadas en el sitio mismo donde limitan el crecimiento y maduración de las células normales.

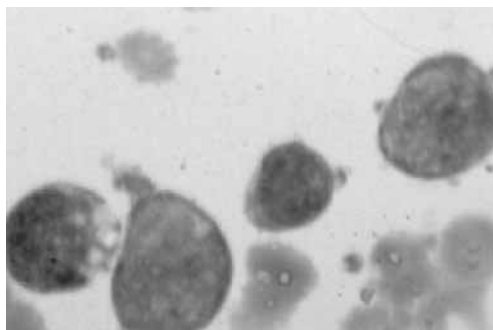


Figura 2. Células indiferenciadas con citoplasma azul, a veces vacuolado y prolongaciones citoplásmicas sugestivas de leucemia megacarioblástica

José Luis Delgado-Lamas et al.
Leucemia aguda megacarioblástica

En cuatro pacientes se realizó estudio citogenético de los blastos de la médula ósea: dos tuvieron cariotipos normales y en dos el procesamiento fue infructuoso para observar las mitosis útiles para el análisis.

Respecto al tratamiento, cuatro pacientes decidieron recibir solo terapia de apoyo, antimicrobianos, transfusiones de paquete globular y plaquetario de acuerdo con sus necesidades. Dos pacientes solicitaron una segunda opinión y no regresaron a tratamiento.

Solo 18 de los 24 recibieron tratamiento, el cual varió de acuerdo con el protocolo vigente según los años del ingreso, la disponibilidad de los medicamentos y la decisión consensuada entre el médico tratante y el paciente. Diez recibieron el esquema de 100 mg/m² de citarabina en infusión continua por siete días y 12 mg/m² de idarrubicina por día en infusión de 30 minutos por tres días; cuatro, 75 mg/m² de daunorubicina en los tres días por falta de idarrubicina y en cuatro se indicó la combinación de 10 mg/m² diarios de mitoxantrona por tres días en infusión de 30 minutos y 100 mg/m²/día de etopósido por cinco días. Recibieron tratamiento 14 pacientes con leucemia megacarioblástica primaria y cuatro secundaria. A todos se les administró paquete globular o concentrados plaquetarios o aféresis, de acuerdo con sus valores hemoperiféricos y manifestaciones clínicas, además de antimicrobianos en forma combinada con ceftazidima + amikacina con fluconazol o itraconazol y aciclovir oral durante el periodo de inducción y neutropenia grave, hasta la recuperación de los neutrófilos absolutos a más de 600/μL.

Cuatro pacientes fallecieron durante la inducción con leucemia activa, sepsis grave o sangrado digestivo o en sistema nervioso central; cuatro no respondieron a dos ciclos de tratamiento iguales, uno de ellos, el más joven de la serie (de 18 años), con aspergiloma bronquial resistente al tratamiento combinado de amfotericina intravenosa y fluconazol oral.

Seis pacientes lograron remisión completa (M1) y cuatro remisión parcial (M2) con dos ciclos iguales de tratamiento, al mes de recuperarse del primero pudo seguirse el tratamiento de consolidación con dosis altas de citarabina: 3 g/12 horas por cuatro dosis cada tres a cuatro semanas por cuatro ocasiones, alternando idarrubicina con etopósido en los ciclos. Hasta el momento del análisis, tres

pacientes habían fallecido en remisión completa durante los esquemas de consolidación y siete habían sobrevivido 18 meses (nueve a 48 meses), recibiendo terapia de mantenimiento con mercaptopurina y metotrexate oral, el primero diario a dosis de 60 mg/m² y el segundo semanal a dosis de 35 mg/m².

Aunque no ha transcurrido suficiente tiempo para conocer el destino de los pacientes más recientes, una vez superado el periodo más difícil, el seguimiento a largo plazo establecerá finalmente quiénes pueden obtener el mejor resultado con este tratamiento. La mediana de supervivencia para todo el grupo fue de seis meses; si se consideran a los que recibieron tratamiento por 12 meses y los que tenían enfermedad primaria y recibieron tratamiento, la mediana de supervivencia es de 18 meses (figura 3). En ninguno de ellos se planteó la posibilidad de trasplante autólogo o alogénico de médula ósea. La respuesta al tratamiento es de 55 % (10/18) para respuestas totales (completas y parciales) y de 33 % (6/18) para respuestas completas; 38 % (7/18) de los que respondieron sobrevivieron de nueve a 48 meses.

La tasa de respuestas se aprecia inferior a las conseguidas con tratamiento para las leucemias agudas mieloblásticas en general.

Discusión

Los casos aquí informados son la experiencia de un grupo de trabajo en un hospital de concentración de pacientes adultos de la zona noroccidental del país en un periodo de ocho años. La frecuencia en diferentes series varía entre 3 y 20 %, ² dependiendo de si se trata de población adulta o infantil y si los reportes datan de inicios de la década de 1990, cuando aparecieron los marcadores monoclonales con inmunofluorescencia indirecta para identificar esta variedad, o de 1995 en adelante, cuando se dispuso de equipos de citometría de flujo y sus fluorocromos.

La leucemia megacarioblástica es 400 veces más común en niños con síndrome Down y tal vez sea más frecuente en niños en general. ^{5,10} De cualquier manera, es una leucemia rara de difícil diagnóstico morfológico: solo en nueve de 24 casos pudo sospecharse morfológicamente la variedad con el frotis de sangre periférica, por lo que es imprescindible la combinación de inmunofenotipo e histología con inmunohistoquímica para la confirmación. Los cinco casos diagnosticados morfológicamente como leucemia linfoblástica subtipo L2 correspondió tal vez a la variante de células indiferenciadas tipo 3 del Grupo Francés de Citogenética Hematológica, ¹¹ lo que apoya a

Cuadro II

Hallazgos de laboratorio al inicio de la enfermedad en LAM-M7

	Mediana rangos y % positividad	
Hemoglobina (g/dL)	8.0	(3-10)
Menos de 8.0 g/dL	10/24	(42 %)
Leucocitos /μL	3200	(1400-9800)
Cifra de plaquetas de 70 mil/μL o mayores	10/24	(42 %)
Pacientes con blastos en sangre periférica	24/24	(100 %)
% blastos en sangre periférica	18	(6-65)
Reacción de PAS*	12/24	(50 %)
Esterasa inespecífica ANAE	6/15	(40 %)
Inmunofenotipo positivo > 20 % CD41, CD61	18/20	(80 %)
% de células positivas	32	(27-80)
% blastos en médula ósea (aspirado e impronta)	25	(18-70)
Biopsia de hueso diagnóstica (factor VIII+, VW+)	8/12	(66 %)
Fibrosis reticular clasificación de B��uermeister	II	(I-III)

LAM = leucemia aguda mieloblástica

*Reacción del ácido periódico de Schiff

ANAE = alfa-naftilacetato esterasa

importancia de realizar el inmunofenotipo con marcadores específicos CD61, C41 para la citometría y factor VIII y von Willebrand para la histoquímica en la biopsia de hueso.

Respecto a los marcadores utilizados, una positividad de 20 % fue suficiente para reconocer el linaje estudiado, la mediana fue de 32 % con valores de 25 a 80 %; el marcador CD42 contra la glucoproteína Ib fue el empleado con más frecuencia en inmunofenotipo y el CD61 contra la glucoproteína IIIa en inmunohistoquímica, pues éste es el primero en aparecer en la maduración de megacarioblastos; entre ambos marcadores tienen una especificidad de 85 a 100 % de los casos probados, respectivamente. La selección de las células positivas como de línea mieloide se hizo a través de reconocer la combinación del antígeno mieloide más frecuente, el CD13.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, no hubo diferencias entre sexos: 58 % fue del sexo femenino; en el grupo del Instituto Nacional de Pediatría predominaron los varones (84 % de 29 casos).⁵ Otras características clínicas no son muy distintas de otras variedades de leucemia aguda mieloblástica, excepto que en estos casos es más grave la anemia. La mediana de leucocitos en nuestro grupo fue de 3200/ μ L, siendo que 16/29 niños (55 %) tuvieron cifras de leucocitos menores de 10 mil/ μ L, y la cuenta plaquetaria, al menos en estadios tempranos, suele ser normal o discretamente reducida; 42 % de nuestro grupo tenía más de 70 mil plaquetas/ μ L, lo que concuerda con la cifra encontrada en un estudio en niños donde 35 % tenía más de 100 mil plaquetas, situación poco frecuente en leucemia aguda mieloblástica. Una observación adicional es que el dolor óseo, que no se manifiesta en la mayoría de los pacientes con leucemia aguda regular, ocurrió en 65 % de nuestros casos; el dolor suele ser de moderado a grave, casi terebrante, en los estadios finales de los pacientes que no reciben tratamiento. De nuestros casos, más de 69 % tuvo esplenomegalia, a diferencia de 48 % en la población del Instituto Nacional de Pediatría⁵ y 25 % de los 12 casos de leucemia aguda megacarioblástica estudiados en el Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".⁶ Se ha descrito enfermedad extramedular con infiltración a piel, ganglios, meninges⁶⁻⁹ o en tejidos blandos como sarcoma granulocítico, situación no observada en nuestros casos.

Del estudio citogenético, la traslocación más frecuentemente descrita es la t(1:22) (p13q13), donde se han localizado los oncogenes RBM15 en el cromosoma 1 y el MLK1 en el 22.¹² De los cuatro estudios citogenéticos en nuestros casos, dos fueron

informados como cariotipos normales (ambas mujeres) y dos fueron infructuosos para su conclusión. De 13 casos estudiados para análisis citogenético por el equipo del Instituto Nacional de Pediatría,⁵ cuatro fueron normales, dos hiperdiploides, dos hipodiploides sin cromosoma 7, dos tuvieron la alteración característica t(1:22), dos tuvieron cariotipos complejos con más de tres anomalías y uno tenía dos líneas anormales con t(9:22) en una y otra hipodiploide. En los adultos se ha sugerido que los megacarioblastos provienen de células más tempranas que en los niños, y las anomalías citogenéticas incluyen pérdidas de cromosomas 7 y 5, como señala el Grupo Francés de Citogenética Hematológica¹¹ y como se identificó en dos de los casos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".⁶ Este estudio debería realizarse en todos los casos en que sea posible, ya que constituye un marcador constitucional para el seguimiento de la enfermedad en remisión o cuando se decida un trasplante.

El análisis de la fibrosis presente en los ocho casos (graduada como moderada según la escala de B  rmeister) de los 12 en los que se realizó biopsia de hueso,¹³ sustenta la elaboración local de factor de crecimiento del fibroblasto producido por los megacarioblastos malignos contenidos en los gránulos alfa de las plaquetas y el factor transformador del crecimiento beta.^{14,15} Al parecer, la intensidad de la fibrosis depende del tiempo de evolución y tal vez cubra un espectro dentro de la evolución de la enfermedad; se han descrito formas agudas¹⁶ y etapas tardías con intensa fibrosis y megacarioblastos.¹⁷ Aun más, los mieloproliferativos como la trombocitemia esencial o la mielofibrosis idiopática terminan en fase leucémica con megacarioblastos en 25 %.^{18,19} Nueve de los 24 casos del Instituto Nacional de Pediatr  a⁵ tenían fibrosis grados II o III y eran los que más hepatoesplenomegalia presentaban. Es posible que en cierto momento exista sobreposición de diagnósticos o entren a zona gris del diagrama de Vann.^{16,17}

En cuanto a la respuesta, ésta siempre ha sido muy pobre en las leucemias agudas del adulto en general a pesar de realizar un tratamiento suficiente y bien cuidado, y casi siempre no es mayor a 60 %, tal como ha ocurrido con otros grupos.⁶⁻⁸ La cifra en nuestro grupo fue de 58 % si se toman en cuenta las respuestas completas (34 %) y las parciales (24 %). Una buena parte de los pacientes (30 %) se pierde adicionalmente en la consolidación, pues tanto el

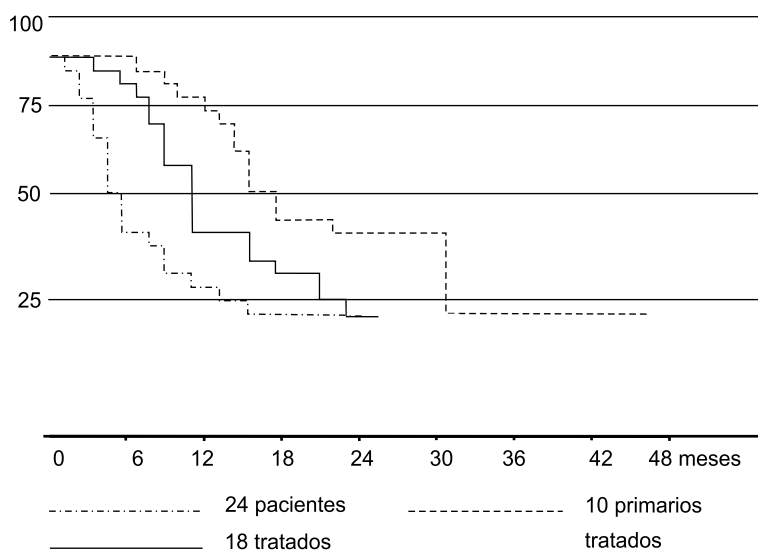


Figura 3. Supervivencia total de 24 pacientes con leucemia aguda megacarioblástica según grupo (Kaplan-Meier)

médico como el paciente se confían y no siguen los cuidados iniciales, de tal forma la gravedad de la leucopenia facilita la aparición de fenómenos infecciosos que pueden ser fatales, situación documentada en el grupo cooperativo italiano.⁷

En conclusión, la leucemia aguda megacarioblástica es poco frecuente (9.7 % en adultos), incluyendo formas primarias y secundarias, cursa con anemia grave, leucopenia en más de la mitad de los pacientes y ligera trombocitopenia, dolor óseo y esplenomegalia. El estudio de médula ósea muestra fibrosis, no intensa en la mayoría de los pacientes. La respuesta al tratamiento no trasplante es muy pobre y aunque tenemos pacientes que han sobrevivido cuatro años, no es la regla, por lo que se recomienda que dentro el primer año de remisión se busque un donador alogénico, ya que 30 % tendrá supervivencia prolongada a más de tres años con el trasplante,²⁰ procedimiento instrumentado en nuestra unidad desde 1996.

Referencias

- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7): a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103(3):460-462.
- Athale UH, Razzouk BI, Raimondi SC, Tong X, Behm FG, Head RD, et al. Biology and outcome of childhood acute megakaryoblastic leukemia: a single institution's experience. *Blood* 2001;97(12):3727-3731.
- Creutzig U, Ritter J, Vormoor J, Ludwig WD, Niemeyer C, Reinisch I, et al. Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down syndrome. A report of 40 children of the AML-BFM study group. *Leukemia* 1996;10(11):1677-1686.
- Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizabal E, San Miguel JF, González M, Caballero MD, et al. Long-term treatment results for acute megakaryoblastic leukemia patients: a multicentric study. *Br J Haematol* 1992;82(4):671-675.
- Paredes-Aguilera R, Romero-Guzmán L, López-Santiago N, Arana-Trejo R. Biology, clinical and hematologic features of acute megakaryoblastic leukemia in children. *Am J Hematol* 2003;73(2):71-80.
- Crespo E, López-Karpovitch X, Abraham-Simón J, Lome-Maldonado C, Piedras J. Supervivencia, características clínicas y de laboratorio en leucemias megacarioblásticas de novo y secundaria. *Rev Invest Clin* 2003;55(5):494-501.
- Pagano I, Pulsoni A, Vignetti M, Mele L, Fianchi L, Petti MC, et al. Acute megakaryoblastic leucemia: experience of GIMEMA trials. *Leukemia* 2002;16(9):1622-1626.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW; World Health Organization. Classification of tumors. Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
- Tallman MS, Neuberg D, Bennett JM, Francois CJ, Paietta E, Wiernik PH, et al. Acute megakaryocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Blood* 2000;96(7):2405-2411.
- Windebank KP, Tefferi A, Smithson W, Li CY, Solberg LA, Priest JR, et al. Acute megakaryocytic leukemia (M7) in children. *Mayo Clin Proc* 1989;64(11):1339-1351.
- Dastugue N, Lafage-Pochitaloff M, Pagés MP, Radford I, Bastard C, Talmant P, et al. Cytogenetic profile of childhood and adult megakaryoblastic leukemia (M7): a study of the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 2002;100(2):618-626.
- Ma Z, Morris SW, Valentine V, Li M, Herbrick JA, Cui X, Bouman D, et al. Fusion of the novel genes, RBM15 and MKL1, in the t(1:22)(p13q13) of acute megakaryoblastic leukemia. *Nature Gen* 2001;28(3):220-221.
- Baüermeister DE. Quantitation of bone marrow reticulin—a normal range. *Am J Clin Pathol* 1971;56(1):24-31.
- Castro-Malaspina H, Rabellino EM, Yen A, Nachman RL, Moore MA. Human megakaryocyte stimulation of proliferation of bone marrow fibroblasts. *Blood* 1981;57(4):781-787.
- Kitagawa M, Yoshida S, Ishige I, et al. Immunolocalization of platelet derived growth factor, transforming growth factor-beta and fibronectin in acute megakaryoblastic leukemia manifesting tumor formation. *Hum Pathol* 1994;25(7):723-726.
- Orazi A, O'Malley DP, Jiang J, Vance GH, Thomas J, Czader M, et al. Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megakaryoblastic leukemia. *Modern Pathol* 2005;18(5):603-614.
- Hirose Y, Masaki Y, Shimoyama K, Sugai S, Nojima T. Granulocytic sarcoma of megakaryoblastic differentiation in the lymph nodes terminating as acute megakaryoblastic leukemia in a case of chronic idiopathic myelofibrosis persisting for 16 years. *Eur J Haematol* 2001;67(3):194-198.
- Garderet L, Labopin M, Gorin NC, Polge E, Baruchel A, Meloni G, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for de novo acute megakaryocytic leukemia in first complete remission: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2005;105(1):405-409.
- Radaelli F, Mazza R, Curioni E, Ciani A, Pomati M, Maiolo AT. Acute megakaryocytic leukemia in essential thrombocythemia: an unusual evolution? *Eur J Haematol* 2002;69(2):108-111.
- Liesveld LJ, Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editores. *Williams Hematology*. Seventh edition. New York: McGraw Hill; 2006. p. 1183-1236.