

Leucemia mielomonocítica crónica

Chronic myelomonocytic leukemia

Dra. Yamilé Quintero-Sierra^I, Dr. Gelquin L Mustelier-Celza^I, Dr. Carlos Hernández-Padrón^I, Dr. Adrián Romero-González^{II}

^I Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", La Habana, Cuba.

RESUMEN

La leucemia mielomonocítica crónica es un desorden clonal de las células progenitoras hematopoyéticas clasificado como neoplasia mielodisplásica mieloproliferativa. Se caracteriza por la presencia de monocitosis absoluta y persistente en la sangre periférica ($> 1.0 \times 10^9/L$) con la presencia de displasia celular y mieloproliferación en la médula ósea. Los pacientes presentan síntomas relacionados a las citopenias y al estado de hipercatabolismo y al examen físico se encuentra esplenomegalia. El diagnóstico se establece con la combinación del examen de la lámina de sangre periférica, el aspirado medular y la biopsia de médula ósea, el inmunofenotipaje y el estudio molecular de las anomalías que se presentan. El pronóstico de la enfermedad es malo. El tratamiento de elección es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con régimen de acondicionamiento de toxicidad reducida. En alrededor del 30 % de los pacientes la enfermedad se transforma en una leucemia mieloide aguda.

Palabras clave : leucemia mielomonocítica crónica, neoplasia mielodisplásica mieloproliferativa.

ABSTRACT

Chronic myelomonocytic leukemia is a clonal hematopoietic stem cell disorder classified as a myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm. It is characterized by absolute monocytosis ($>1.0 \times 10^9/L$) in the peripheral blood that persists for at least 3 months, with dysplastic and myeloproliferation in the bone marrow. Patients may show symptoms related to cytopenias and hypercatabolic state with splenomegaly. The diagnosis is established by combination of complete blood count, peripheral blood smear, bone marrow aspirate, bone marrow biopsy, immunophenotypic profile and study of molecular abnormalities. The prognosis is bad. The treatment of election is the hematopoietic allogeneic stem cell transplantation with regimen of reduced toxicity. In around 30 % of these patients the disease transforms to acute myeloid leukemia.

Keywords : chronic myelomonocytic leukemia, myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm.

INTRODUCCIÓN

En la década de los años 80 del siglo pasado, el grupo Franco Británico Americano (FAB) clasificó a la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) en la categoría de síndrome mielodisplásico (SMD).¹ En los años 1993 -1994, ante la interrogante de si la entidad era parte de un SMD o de un síndrome mieloproliferativo crónico (SMPc), el grupo FAB propone dividir a la LMMC según su tipo de expresión, mieloproliferativo o mielodisplásico; para ello se tiene en cuenta el conteo de leucocitos $< 13 \times 10^9/L$ para la variedad mielodisplásica y $> 13 \times 10^9/L$ para la mieloproliferativa.^{1,2} Posteriormente, en el año 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye a la LMMC en una forma mieloproliferativa dentro de los SMPc,² y en 2001 quedaron bien definidas dos categorías de LMMC que están en relación con el porcentaje de células blásticas en la médula ósea: la LMMC-1, donde existe $< 5\%$ de células blásticas en sangre periférica, incluidos promonocitos, o $< 10\%$ de células blásticas en la médula ósea; y la LMMC-2, con la presencia de $5 - 19\%$ de células blásticas en sangre periférica, incluidos los promonocitos, o del $10 - 19\%$ de células blásticas en la médula ósea, incluidos promonocitos, o presencia de bastones de Auer.^{3,4} En 2008, la OMS clasifica la entidad dentro de las neoplasias mieloides y la define como un desorden hematopoyético clonal de las células progenitoras hematopoyéticas, que se caracteriza por la presencia de monocitosis absoluta persistente en sangre periférica $> 1.0 \times 10^9/L$, con la presencia de mielodisplasia en al menos una línea hematopoyética y mieloproliferación en la médula ósea con $< 20\%$ de mieloblastos y promonocitos en sangre periférica y médula ósea, donde existe un estudio citogenético y molecular negativo para el gen bcr-abl.⁴

INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de la LMMC es desconocida. Según estudios realizados, constituyen el 10% de todos los casos de SMD, con una media de edad al diagnóstico

entre los 65 y 75 años y un predominio del sexo masculino sobre el femenino, con una relación 2: 1.⁵ Es una entidad clínica heterogénea con una sobrevida global muy corta y la más agresiva de las neoplasias mieloides malignas, con una sobrevida en el 20 % de los casos, de alrededor de 3 años después de hecho el diagnóstico.^{5,6}

La etiología puede ser idiopática en más del 90 % de los pacientes o secundaria a radiaciones ionizantes, uso de quimioterápicos, como los agentes alquilantes, epipodofilotoxinas, antraciclinas y a la exposición al benceno.⁶

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La presencia de síntomas en la LMMC es variable; los pacientes que debutan con la prevalencia a tipo SMD, la anemia, infecciones y sangramientos son las manifestaciones más frecuentes. Sin embargo, para el tipo neoplasia mieloproliferativa se caracteriza por síntomas B, como pérdida de peso, sudoraciones nocturnas y molestias abdominales causadas por la visceromegalia, fundamentalmente esplenomegalia. En algunos pacientes se detecta la enfermedad de manera accidental tras un examen fortuito del hemograma; se pueden encontrar lesiones cutáneas por infiltración de la piel por los monocitos, denominada leucemia cutis. Algunos pacientes debutan en crisis blástica por una transformación de la LMMC a una leucemia mieloide aguda.⁴⁻⁶

En el diagnóstico de LMMC hay que descartar las causas de monocitosis reactiva atribuibles a procesos no malignos, como los de etiología infecciosa, por ejemplo, tuberculosis, micosis, endocarditis, infecciones virales y por protozoos; enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, y la sarcoidosis, principalmente, y plantearla teniendo en cuenta los siguientes criterios:^{4,7}

1. Monocitosis en sangre periférica $> 1.0 \times 10^9 /L$
2. No presencia de cromosoma Philadelphia o gen de fusión bcr-abl.
3. No reordenamiento para factor de crecimiento derivado de plaquetas A (*PDGFRA*) y factor de crecimiento derivado de plaquetas B (*PDGFRB*).
4. Menos del 20 % de células blásticas (incluye mieloblastos, monoblastos y promonocitos) en sangre periférica y en médula ósea.
5. Displasia presente en una o más líneas hematopoyéticas. Si la mielodisplasia es ligera o ausente, puede diagnosticarse la enfermedad si se demuestra anomalía citogenética o molecular en las células progenitoras hematopoyéticas, o la existencia de monocitosis persistente por más de 3 meses, donde se hayan excluido las causas secundarias.

INMUNOFENOTIPO Y ALTERACIONES MOLECULARES

Existe expresión de los antígenos CD33 y CD13, que son antígenos típicos mieloides y que se expresan en los monocitos, tanto en sangre periférica como en médula ósea; además, puede haber expresión variable de CD68, CD14 y CD64, ocasionalmente sobreexpresión de CD56 y expresión aberrante de CD2.^{8,9} Las alteraciones moleculares más frecuentes reportadas incluyen la monosomía del

cromosoma 7, la trisomía del 8, cariotipos complejos que incluyen anormalidades del cromosoma 3, trisomía del 21, isocromosoma 17 y delección del 5q y 20q.⁹ Numerosos estudios moleculares evidencian la presencia de mutaciones del oncogen RAS en el 40 % de los pacientes,^{10,12} mutaciones del JAK2V617F¹¹ y de la nucleofosmina (NPM1), mutaciones en los genes de transcripción TET2, UTX, EZH2, y DNMT3A, que confiere mal pronóstico en caso de presentarse estas alteraciones.¹²⁻¹⁴

FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico de la enfermedad es malo en general y la sobrevida estimada se encuentra entre los 16 a 18 meses.¹⁵ Ha existido variación respecto al índice pronóstico de la enfermedad; inicialmente se utilizaba el sistema de escala pronóstico internacional (*IPSS* por sus siglas en inglés) cuando estaba incluida como un SMD y se clasificaba en 4 categorías: bajo riesgo, riesgo intermedio 1, riesgo intermedio 2 y alto riesgo.^{1,15} Al incluirse dentro de las neoplasias proliferativas mieloides este sistema dejó de ser útil y se ha usado una propuesta del centro MD Anderson de escala pronóstica, conocido por sus siglas en inglés como *MDAPS*, que utiliza 4 variables: hemoglobina < 12 g/dL, presencia de células inmaduras mieloides en la circulación, conteo absoluto de linfocitos > 2.5 x 10⁹/L y células blásticas en la médula ósea > 10 %.¹⁶ Otros estudios añaden variables independientes como son los niveles elevados de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) y el sexo masculino. También las alteraciones citogenéticas y moleculares son de valor para establecer el pronóstico y se utiliza la categoría de bajo riesgo para el cariotipo normal o pérdida del cromosoma Y; alto riesgo para la trisomía del 8, anomalías del cromosoma 7 y cariotipos complejos; y riesgo intermedio para el resto de las alteraciones citogenéticas.^{16,17} En el caso de las alteraciones moleculares se establecen como factor pronóstico desfavorable las alteraciones del oncogen RAS,^{10,12} de la P53 como gen de resistencia multidroga¹⁸ y metilación de la P15.¹⁹

MODALIDADES TERAPEÚTICAS

Desde la primera descripción de esta enfermedad en los años ochenta del siglo XX, las opciones estuvieron encaminadas al tratamiento de sostén y observación. Entre el 25 - 30 % de los pacientes se presentan en progresión y desarrollan una leucemia mieloide aguda, para lo cual se realiza tratamiento de inducción con esquemas que utilizan citarabina y una antraciclina.^{20,21}

Sin embargo, con el refinamiento en la definición y desarrollo de la historia natural de la enfermedad se usan varias estrategias de tratamiento que incluyen: agentes citotóxicos, como la hidroxiurea y el etopósido, con los que se alcanza entre el 60 % y el 36 % de respuesta completa, y del 25 % al 22 % de respuesta parcial;^{5,22} agentes hipometilantes, como azacitidina y decitabine, entre el 7 % y el 8 % de respuesta completa; ²³inhibidores de histonas deacetiladas (vorinostat y panabinostat) solos o en combinación con los agentes hipometilantes, alrededor del 7 % de respuesta completa; inhibidores de la farnesiltransferasa que actúan bloqueando la proteína RAS¹⁰ los inhibidores de la topoisomerasa I, como el topotecan; los antiangiogénicos e inmunomoduladores como la talidomida y lenalidomida.⁵ Más recientemente se investiga con novedosos agentes como los análogos de las purinas, entre ellos el , que se encuentra en estudio y ensayos clínicos.²²

Con la introducción del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en régimen de acondicionamiento de toxicidad reducida, se ha logrado una opción

atractiva para el tratamiento de pacientes con LMMC. Esta es la terapéutica de elección en caso de ser posible, sobre todo para aquellos que tienen factores pronósticos de bajo riesgo y pacientes jóvenes.^{5,24} En edades más avanzadas, el pronóstico es muy desfavorable, aun con las diferentes alternativas terapéuticas.

El apoyo con glóbulos rojos, concentrado de plaquetas y factores estimuladores de colonias de granulocitos ayuda a mejorar las citopenias y la antibióticoterapia de amplio espectro será útil en la prevención y manejo de la sepsis a la cual está especialmente predispuesto este grupo de pacientes.^{24, 25}

La presencia absoluta de monocitosis en sangre periférica, asociada a citopenias, displasias, vísceromegalias, fundamentalmente esplénica, debe hacer sospechar el diagnóstico de LMMC que ha de confirmarse con el aspirado y biopsia de médula ósea, los estudios de inmunofenotipaje y de biología molecular. Esta leucemia es una enfermedad que afecta fundamentalmente al adulto mayor entre la sexta y séptima décadas de la vida.

El pronóstico de la enfermedad es muy malo con una sobrevida corta. Aunque el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas es el tratamiento de elección con el que debe obtenerse una mejor respuesta, actualmente se estudian nuevas estrategias de tratamiento para elevar el nivel de sobrevida, teniendo en cuenta que la enfermedad aparece frecuentemente en edades avanzadas de la vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias: French-American British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976;33:451-8.
2. Germing U, Strupp C, Knipp S, Kuendgen A, Giagounidis A, Hildebrandt B, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. *Haematologica.* 2007;92:974-7.
3. Parikh SA, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012;87:610-9.
4. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood.* 2009;114:937-51.
5. Sameer A, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2013;88:968-74
6. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2011;118:1723-35.
7. Padron E, Lee H, Wahab O. Importance of Genetics in the Clinical Management of Chronic Myelomonocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2013;31:2428.

8. Itzykson R, Solary E. An evolutionary perspective on chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 2013;27:1441–50.
9. Such E, Cervera J, Costa D, Sole F, Vallespi T, Luno E, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2011;96:375–83.
10. Ricci C, Fermo E, Corti S, Molteni M, Faricciotti A, Cortelezzi A, et al. RAS mutations contribute to evolution of chronic myelomonocytic leukemia to the proliferative variant. *Clin Cancer Res*. 2010;16:2246–56.
11. James C, Mazurier F, Dupont S, Chaligne R, Lamrissi-Garcia I, Tulliez M, et al. The hematopoietic stem cell compartment of JAK2V617F-positive myeloproliferative disorders is a reflection of disease heterogeneity. *Blood*. 2008;112:2429–38.
12. Kohlmann A, Grossmann V, Klein HU. Next-generation sequencing technology reveals a characteristic pattern of molecular mutations in 72.8% of chronic myelomonocytic leukemia by detecting frequent alterations in TET2, CBL, RAS, and RUNX1. *J Clin Oncol*. 2010;28:3858–65.
13. Smith AE, Mohamedali AM, Kulasekararaj A, Lim Z, Gaken J, Lea NC, et al. Next-generation sequencing of the TET2 gene in 355 MDS and CMML patients reveals low-abundance mutant clones with early origins, but indicates no definite prognostic value. *Blood*. 2010;116:3923–32.
14. Jankowska A, Makishima H, Tiu R, Szpurka H, Traina F, Visconte V, et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. *Blood*. 2011;118:3932–41.
15. Germing U, Strupp C, Aivado M, Gattermann N. New prognostic parameters for myelomonocytic leukemia? *Blood*. 2002;100:731–3.
16. Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013;121:3005–15.
17. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, Gelsi-Boyer V, Meggendorfer M, Morabito M, et al. A prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2428–36. doi: 10.1200/JCO.2012.47.3314.
18. Bondar T, Medzhitov R. p53-mediated hematopoietic stem and progenitor cell competition. *Cell Stem Cell*. 2010;6:309–22.
19. Tessema M, Langer F, Dingemans J, Ganter A, Kreipe H, Lehmann U. Aberrant methylation and impaired expression of the p15(INK4b) cell cycle regulatory gene in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Leukemia*. 2003;17:910–8.
20. Takahashi K, Pemmaraju N, Strati P, Nogueras G, Ning J, Bueso C, et al. Clinical characteristics and outcomes of therapy-related chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013;122:2807–11.

21. Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Roquain J, Adelaide J, Carbuccia N, Esterni B, et al. ASXL1 mutation is associated with poor prognosis and acute transformation in chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2010;151:365–75.
22. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, Morabito M, Preudhomme C, Berthon C, et al. Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias. *Blood*. 2013;121:2186–98.
23. Braun T, Itzykson R, Renneville A, de Renzis B, Dreyfus F, Laribi K, et al. Molecular predictors of response to decitabine in advanced chronic myelomonocytic leukemia: a phase 2 trial. *Blood*. 2011;118:3824–31.
24. Cheng H, Kirtani VG, Gergis U. Current status of allogeneic HST for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:535–41.
25. Itzykson R, Droin N, Solary E. Current insights in the cellular and molecular biology of chronic myelomonocytic leukemia. *Int J Hematol Oncol* .2012;1:147–58.

Recibido : Marzo 28, 2014.

Aceptado : Mayo 31, 2014.

Dra. Yamilé Quintero Sierra . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA.
Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334.
Email: rchematologia@infomed.sld.cu