

Leucemia micromegacariocítica. Forma terminal de un caso con mielofibrosis aguda

Por los Dres.:

PORFIRIO HERNANDEZ¹¹, ELVIRA DORTICOS¹¹ y DOLORES SUAREZ*

Hernández, P. y otros. *Leucemia micromegacariocítica. Forma terminal de un caso con mielofibrosis aguda*. Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Se describe un paciente que presentó leucemia de tipo megacariopoyética como rase terminal de una mielofibrosis de evolución acelerada. Se estudió la sangre periférica mediante microscopía óptica y electrónica, y se pudo observar gran cantidad de macroplaquetas dismórficas y células blásticas que por su tamaño, características citoplasmáticas y ausencia de nucléolos, fueron clasificados como micromegacarlocitos. Otro hallazgo sobresaliente fue la elevación de la HbF.

En condiciones normales la observación de megacariocitos en sangre periférica es poco frecuente. Un aumento de megacariocitos y fragmentos megacariocíticos circulantes se han informado en algunos síndromes mieloproliferativos.^{1,7}

El término de leucemia megacariocítica se ha utilizado tomando en consideración el predominio medular de precursores de la serie megacariopoyética y el número de megacariocitos en sangre periférica.^{8,9} En otros casos esta alteración se ha llamado leucemia megacarioblástica.^{10,14} Este proceso hemático constituye una forma muy poco frecuente de leucemia.

La evolución de una metaplasia mioide agnogénica hacia la leucemia megacariocítica se ha comunicado en muy pocas ocasiones.^{3,5}

En este trabajo describimos un enfermo que presentó una leucemia del tipo megacariopoyético en la fase terminal de una mielofibrosis de evolución acelerada.

Informe del caso

Paciente masculino, de la raza negra, de 55 años de edad, que fue ingresado en octubre de 1973 por astenia y pérdida de peso.

Al examen físico, como datos positivos, se encontró: palidez de las mucosas, pulso 96

11 Médico especialista del departamento Clínica Adulto.

por minuto, tensión arterial 120/80 mm Hg, hepatomegalia de 4 cm y esplenomegalia de 5 cm; el resto del examen fue negativo.

A su ingreso se obtuvieron los siguientes resultados: Hb 7,4 g%, reticulocitos 4% 72 000 plaquetas/mm³, y 13 200 leucocitos/mm³ con 11% mieloblastos, 7% mielocitos, 3% stabs, 33% segmentados, 1% monocitos y 45% "lin- focitos". Diez normoblastos por 100 leucocitos. Las constantes corpusculares fueron VCM 79|x_i, HCM 21 nn y CHCM 27%. Eritrosedimentación 78 mm en la primera hora.

El estudio de los hematíes en la extensión de sangre periférica mostró: hipocromía ++. anisocitosis ++, poiquilocitosis +f. policro- matofilia, anillos de Cabot, punteado basófilo y hematíes en lágrima.

Para el medulograma se intentó la punción en el esternón y en ambas crestas ilíacas; no se obtuvo material en ninguna de ellas, por lo que se realizó biopsia medular con el trocar de Vim Silverman. En el estudio histopatológico se observó una mielofibrosis grave.

El estudio eritrocínético demostró una producción eritropoyética en hígado y bazo sin signos de actividad eritropoyética medular. La supervivencia de hematíes marcados con Cr⁵¹ fue de 13 días (normal 27 ± 2,5).

Otras investigaciones realizadas incluyeron: hierro sérico 128 ng%, cobre sérico 156 µg%, vitamina B¹² sérica 1 056 pg/ml, Hba₂ 2,7%, HbF 6%. Las electroforesis de Hb fue normal. Las enzimas eritrocitarias, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, piruvato quinasa, acetil colinoestera- sa y el glutatión reducido presentaron actividad normal. La fosfatasa alcalina leucocitaria estaba elevada a 129. La cifra total de proteínas séricas era de 7 g% con 2,6 g% de albúmina y 4,4 g% de globulinas. La electroforesis de proteínas mostró una hipergammaglobulinemia (2,4 g%), de aspecto policlonal. Las pruebas de Coombs directa e indirecta, de la hemólisis ácida (*Ham* y *Crosby*) y de la sacarosa, así como otros estudios bioquímicos, fueron negativos.

El estudio de la hemostasia fue normal, excepto el tiempo de sangramiento, la retracción del coágulo y la protrombina residual. Estas alteraciones se interpretaron como secundarias a la trombocitopenia.

Los exámenes radiográficos de huesos, tórax, estómago, duodeno y colon, así como el ECG, dieron resultados negativos.

Se inició tratamiento con transfusiones de concentrados de hematíes de acuerdo con la cifra de Hb y metandrostenolona 1,5 mg/kg/día.

Un mes más tarde, la cifra de leucocitos era de 12 000/mm³ con 9% mieloblastos, 7% mielocitos, 23% segmentados y el 51% de células blásticas de 10-25µ, citoplasma basófilo escaso y contorno irregular. Estos blastos tenían un núcleo central o raramente excéntrico, con cromatina compacta

generalmente muy teñida. La presencia de nucléolos era excepcional. En muchos de ellos el citoplasma emitía prolongaciones y se observaban algunos desprendimientos citoplasmáticos. También se observaron algunas células un poco más grandes y con un núcleo no tan intensamente teñido. En estos blastos la única evidencia de su origen megacariopoyético era la existencia de las típicas proyecciones citoplasmáticas. Todas las células con estas características fueron clasificadas como micromegacariocitos (figura 1).

Un examen minucioso de la extensión de sangre periférica realizada al ingreso reveló que la mayoría de las células clasificadas inicialmente como "linfocitos" eran realmente micromegacariocitos.

También se observó una gran dismorfia plaquetaria con predominio de macroplaquetas que variaban de 5-12µ. Las plaquetas se caracterizaban por presentar un color azulado, aunque habían algunas grisáceas o con la coloración habitual, y por la emisión de prolongaciones periféricas. En varios trombocitos se observó una zona central más densa (figura 2).

Para el estudio ultraestructural la capa celular se obtuvo mediante centrifugación de sangre venosa heparinizada. La fijación se realizó en glutaraldehído al 3,2% en amortiguador de cacodilato 0,1 M (pH 7,4) y la postfixación en tetróxido de osmio al 2% en el mismo amortiguador. Posteriormente la muestra se deshidrató en etanol a diferentes graduaciones y se hizo la inclusión en epón¹⁵. Las secciones se realizaron con un LKB ultratome III y se contrastaron con uranil acetato y citrato de plomo. El examen se realizó en un microscopio electrónico Hitachi HS7.

En la mayoría de las plaquetas el detalle más importante era la gran disminución o ausencia de granulaciones. En todas había un aumento del sistema de membranas con formación de vacuolas. Algunas plaquetas gigantes presentaban estructuras semejantes a las formaciones de mielina y muchas de ellas mostraban prolongaciones periféricas.

Los micromegacariocitos se presentaban en forma de células mononucleadas en las que sólo excepcionalmente se veían nucléolos. En su citoplasma había un predominio del sistema de membranas y ocasionalmente se observaban algunas mitocondrias. Algunos espacios distendidos contenían un material electrodensito. En varias de estas células la superficie era regular, mientras que en otras había emisión de pseudópodos (figura 3).

El paciente mejoró clínicamente con el tratamiento recibido, fue dado de alta y seguido por consulta externa, donde se mantuvo el tratamiento a base de anabólicos y transfusiones periódicas de concentrados de hematíes.

A principios de marzo de 1974. los leucocitos aumentaron a 86 000/mm³ con 62% de micromegacariocitos.

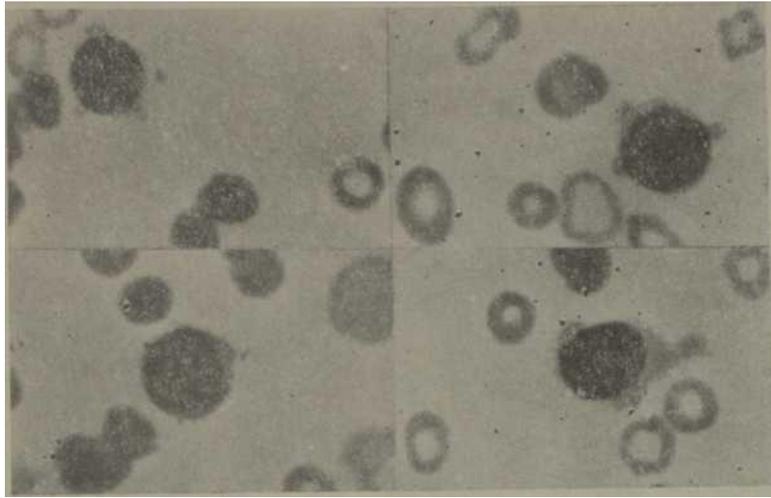


Figura 1. Aspecto de los micromegacariocitos en sangre periférica (May-Grünwald Giemsa X 1000).

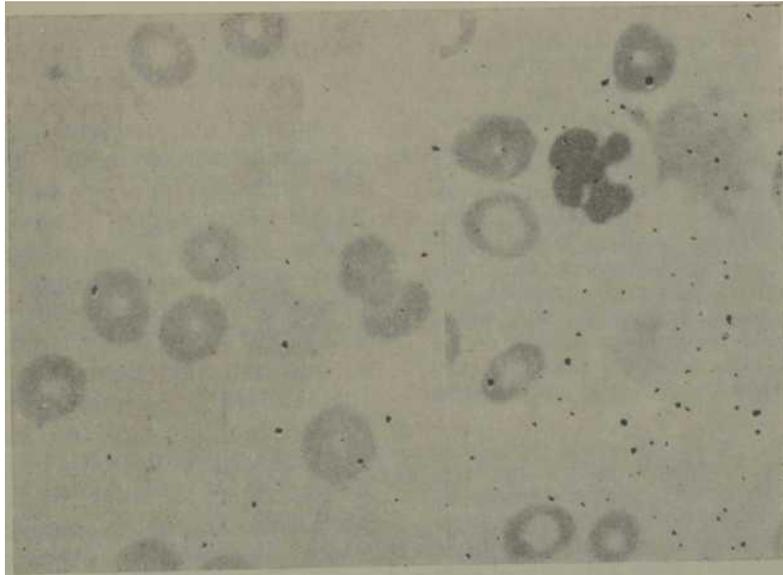


Figura 2. Plaquetas gigantes con formación de pseudópodos en su superficie (May-Grünwald Giemsa X 1000).

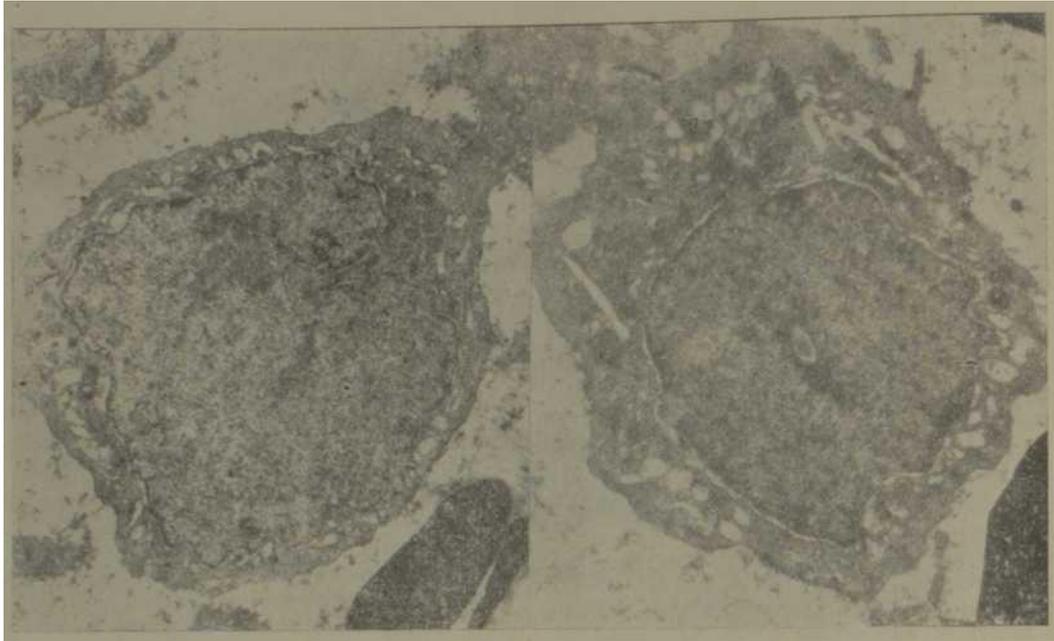


Figura 3. *Micromegacariocitos circulantes que muestran formaciones vacuolares citoplasmáticas. Se observan algunas mitocondrias (izquierda X 9 600). Presencia del nucléolo. Se observa una profunda escotadura nuclear (derecha x 6 600). Se observa en el núcleo una invaginación citoplasmática. La superficie es irregular y con formación de pseudópodos.*

La hemoglobina descendió a 5g% y la cifra de plaquetas a 20 000/mm³. En esta ocasión el paciente ingresó con marcada astenia, hepatomegalia de 6 cm y esplenomegalia de 8 cm. Recibió varias transfusiones y se inició la administración de citosina arabinósido. Evolutivamente el estado del paciente empeoró, tenía fiebre y se comprobó mediante radiografía de tórax un moteado bronconeumónico en ambos campos pulmonares. Los hemocultivos, exudados faríngeos, coprocultivos, urocultivos y esputos bacterianos seriados fueron negativos. No hubo respuesta a ninguno de los antimicrobianos utilizados y el paciente falleció el 25 de marzo de 1974, por sangramiento digestivo.

En la autopsia se encontró infiltración visceral por células inmaduras, bronconeumonía bilateral y hemorragias focales de la mucosa gastrointestinal con áreas concluyentes en yeyuno y ciego. El hígado pesó 3 105 g y el bazo 2 320 g. La médula ósea presentaba una mielofibrosis grave.

DISCUSION

El estudio realizado en este caso confirmó el diagnóstico de mielofibrosis con metaplasia mioelode, que desde el

punto de vista clínico se caracterizó por una evolución acelerada.

Muchos micromegacariocitos fueron confundidos inicialmente con linfocitos. Esta situación ha sido ya planteada y se ha considerado que la confusión se establece debido a la configuración, tamaño y escaso citoplasma de estas células.⁷ Realmente, muchas de ellas se asemejan a linfocitos inmaduros, por lo que han sido llamadas "células linfoblastoides".⁽ⁱ⁾ En muchas ocasiones, la verdadera naturaleza de estas células se sospecha solamente por las típicas proyecciones citoplasmáticas. La comprobación se realiza mediante microscopía electrónica y técnicas citoquímicas.

La mielofibrosis se ha clasificado dentro del concepto de síndrome mieloproliferativo, desde la introducción de este término por *Dameshek* en 1951.¹⁸ La mayoría de los casos informados se caracterizan por una evolución crónica, aunque algunos presentan una evolu-

ción acelerada. Estos últimos han sido informados bajo los términos de mielofibrosis aguda o mieloesclerosis maligna.^{3,17,20}

El hallazgo ocasional de algunos megacariocitos en la sangre periférica de las mielofibrosis es un hecho bien conocido y que parece ocurrir más frecuentemente en este trastorno hemático que en cualquiera de los otros síndromes mieloproliferativos. En la leucemia mieloblástica y en la fase terminal de la leucemia mieloide crónica se ha informado también el hallazgo de megacariocitos circulantes.^{1-3,7} El desarrollo de una leucemia aguda durante la mielofibrosis es un hecho poco frecuente. En algunos casos se ha informado la aparición masiva de blastos periféricos como expresión de una crisis blástica terminal.³

Los aspectos morfológicos de las células leucémicas de la serie mega-

cariopoyética pueden variar sólo muy ligeramente y el blasto predominante caracterizarse por la presencia o ausencia de nucléolos. Tomando en consideración el tamaño celular y la ausencia de nucléolo en la mayoría de los blastos, creemos que el término empleado de leucemia micromegacariocítica es una designación apropiada en nuestro paciente.

Otro hallazgo sobresaliente en este caso fue la elevación de la HbF. Los niveles elevados de esta hemoglobina han sido informados en diferentes trastornos hemáticos, incluyendo el 44% de los casos con mielofibrosis.²¹ La transformación megacariocítica de la mielofibrosis con metaplasia mieloide, aunque excepcional, es otro ejemplo de la predisposición a presentar transformaciones de los trastornos incluidos bajo el amplio término de síndromes mieloproliferativos.

SUMMARY

Hernández, P. et al. *Micromegakaryocytic leukemia. Terminal form in a case of acute myelofibrosis.* Rev Cub Med 19: 2, 1980.

A patient with a megakaryopoietic leukemia as a terminal stage of a myelofibrosis with an accelerated course is described. Peripheral blood was studied by light microscopy and electronic microscopy, and it was found a high amount of dysmorphic macroplatelets and blast cells which were classified as micromegakaryocytes as a result of their size, cytoplasmic characteristics and nucleolus lack. An increase of HbF was another relevant finding.

RÉSUMÉ

Hernández, P. et al. *Leucémie à micromégacaryocytes. Forme terminale d'un cas avec myélobiose aiguë.* Rev. Cub Med 19: 2, 1980.

Le travail porte sur le cas d'un patient qui a présenté leucémie du type mégacaryo-poïétique comme phase terminale d'une myélobiose d'évolution accélérée. On a réalisé l'étude du sang périphérique au moyen de la microscopie optique et électronique, et on a observé une grande quantité de macroplaquettes dysmorphiques et de cellules blastiques. Étant donné leur taille, les caractéristiques cytoplasmiques et l'absence de nucléoles, elles ont été classifiées comme micromégacaryocytes. Une autre trouvaille remarquable a été l'élévation de la HbF.

FE3JOME

3i)Hawc n a «n ItoK P oMeraKapa n^A^o,SD03a Jlo H@T^E^A KpHe^aH2c()oW0OÄHoro
çuly^aa ocTpofo MHejiogaioposa.

OnHCHBaeTCH naineHT, KOTopüü npejicTMO J^ivSrtno^SSI
püonoieTOTecKoro Tuna.KBK KOHe^iKOii \$a3H KDO-
poü 9BOjnomin. CpoBOAHTCfl H^c/ieÄOEaHK^e ri^pH\$epOTecKOH p bu c
noMomuo onuraecKoro 03^eK^T^p^H^ro M^pocKona, mokho ótuio HaóJuoaTB
óojmnoe KOJiiraecTBO ^CMopipm MaKponJiaiceT h ÓJiacTinecKHx
KJieTOK, KOTopue no CBoeß Be^raHH^e, UHT^on^a3 MaTJi^ecKiiM
xapaKTepHCTHKaM si oTcyTCTBiro HymieoJi, ot-ttH kji _ cfíáiiiyipoEaHH
Kan MHKpOMeraKapHoiwwa. ÁpyriiM sHa^MTejiBH...- oóHapyaceHHem
hbeuiocb noBHmeHiie HbP.

BIBLIOGRAFIA

1. *Bain, B. et al.* Megakaryoblastic transformation of chronic granulocytic leukemia. An electron microscopy and cytochemical study. *J Clin Pathol* 30: 236-242, 1977.
2. *Breton Gorius, J. et al.* Identification of circulating micromegakaryocytes in a case of refractory anemia. An electron microscopic cytochemical study. *Blood* 40: 453- 463, 1972.
3. *Breton Gorius, J. et al.* Fine structure and peroxidase activity of circulating micromegakaryoblasts and platelets in a case of acute myelofibrosis, *Br J Haematol* 25: 331-339, 1973.
4. *Huhn, D.; S. Ascher.* Microkaryoblastens- chub bei chronischer myelose. *Acta Haemat* 53: 183-190, 1975.
5. *Maldonado, J.E. et al.* Dysplastic platelets and circulating megakaryocytes in chronic myeloproliferative diseases. I. The platelets: ultrastructure and peroxidase reaction. *Blood* 43: 797-810, 1974.
6. *Maldonado, J.E.* Dysplastic platelets and circulation megakaryocytes in chronic myeloproliferative diseases. II. Ultrastructure of circulating megakaryocytes. *Blood* 43- 811- 820, 1974.
7. *Udomratn, T. et al.* Circulating micromegakaryocytes signaling blast transformation of chronic myeloid leukemia. *Scand J Haematol* 16: 394-400, 1976.
8. *Chan, B.W. B. et al.* Acute leukemia with megakaryocytic predominance. *Cancer* 28- 1243 1349, 1971.
9. *Me Donald, J.B.; J.W. Hamrik.* Acute megakaryocytic leukemia. *Arch Intern Med* 81- 73-84, 1948.
10. *Boros, J.V.* Über einen fall von akutar megakaryoclastenleukamie, zugleich sinige bemerkungen zum problem der skuten leukä- mic. I. Klinischer Teil. *Z Klin Med* 118: 697-710, 1931.
11. *Breton-Gorius, J. et al.* Megakaryoblastic acute leukemia: Identification by the ultrastructural demonstration of platelet peroxidase. *Blood* 51: 45-60, 1978.
12. *Demmler, K. et al.* Megakaryoblastische myelose. *Klin Wochenschr* 48: 1168-1173, 1970.
13. *Hossfeld, D.K. et al.* Phi-positive megakaryoblastic leukemia. *Cancer* 36: 576 581, 1975.
14. *Popescu, E.R.; M.Gh. Ionescu.* Megacarioblastoza maligna cu megacarioblastemia (asazisa leucemia acuta cu megacarioblastemia) *Viata Med* 7: 773-777, 1960.
15. *Luft, J.M.* Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. Biophys Biochem Cytol* 9: 405-414, 1961.
16. *Dameshek, W.* Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 6: 372-375, 1961.
17. *Bersman, K.L.; E.J. Van Slyck.* Acute myelofibrosis, an accelerated variant of agnogenic myeloid metaplasia. *Ann Intern Med* 74: 232-235, 1971.
18. *Estevez, J.M. et al.* Acute megakaryocytic myelofibrosis. Case report of unusual myeloproliferative syndrome. *Amer J Clin Pathol* 62: 52-59, 1974.
19. *Hernández, P.* Mieloesclerosis maligna. Comentarios sobre un caso. *Rev Clin Esp* 125: 263-266, 1972.
20. *Lewis, S.M.; L. Szur.* Malignant myelosclerosis. *Br Med J* 1: 472-477, 1963.
21. *Sheridan, B.L. et al.* The patterns of fetal haemoglobin production in leukaemia. *Br J Haematol* 32: 487-506, 1976.