

HOSPITAL PROVINCIAL CLINICOQUIRURGICO DOCENTE "JOSE RAMON LOPEZ TABRANE"

## Transformación megacariocítica de la leucemia mieloide crónica. Presentación de un caso

*Dr. Pedro R. Caro Pérez\**

Caro Pérez, P. R.: *Transformación megacariocítica de la leucemia mieloide crónica. Presentación de un caso.*

Se presenta un caso de leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo, que a los 7 años de evolución, desarrolló una transformación megacariocítica con importante grado de diferenciación y maduración de la célula blástica proliferante. Se analizan los conceptos morfológicos y citoquímicos necesarios para diagnosticar como megacarioblástica una leucosis o transformación aguda de un síndrome mieloproliferativo crónico.

### INTRODUCCION

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una hemopatía maligna, que del 75 al 80 % de los casos termina en una fase semejante a una leucemia aguda, denominada crisis o transformación blástica.<sup>1</sup>

Los avances alcanzados en los estudios de las características morfológicas celulares observadas a través del microscopio óptico y electrónico y en los marcadores celulares inmunológicos, enzimáticos citoquímicos y citogenéticos, permitieron confirmar que la célula blástica proliferante en la LMC tiene gran heterogeneidad. Basado en lo anterior se describieron crisis o transformaciones blásticas, donde la célula predominante en la médula ósea o en la sangre periférica, se asemeja a las pertenecientes a las series mieloide, linfoide y menos frecuente a las eritroide o megacariocíticas; estas crisis se han denominado: mieloblásticas, promielocíticas, mielomonocíticas, monoblásticas, eritoblásticas, megacarioblásticas, linfoblásticas y mixtas con doble población linfoide y mieloide.<sup>2-6</sup>

El diagnóstico adecuado del tipo de transformación blástica, no sólo tiene valor diagnóstico y terapéutico, sirve también para sustentar la hipótesis de que la LMC es una enfermedad de la célula madre pluri- potencial.<sup>2-7</sup>

El propósito de este trabajo es presentar un caso de transformación blástica megacariocítica, diagnosticado y tratado en el Hospital Provincial

\* Especialista de I Grado en Hematología Clínica.

Clinicoquirúrgico Docente "José Ramón López Tabrane" de Matanzas, cuya publicación se considera necesaria dada la poca frecuencia de esta forma de terminación de la LMC.

#### *Presentación del caso*

Paciente del sexo masculino, de la raza blanca, de 37 años de edad, con antecedentes de habersele diagnosticado una LMC, con cromosoma Philadelphia positivo hacía 7 años y que se esplenectomizó 6 meses antes del cuadro clínico actual, por presentar dolor en el hipocondrio izquierdo y esplenomegalia que rebasaba 3 cm el reborde costal, a pesar de haber normalizado la cifra, de leucocitos y de llevar tratamiento con 8 mg de mylerán diarios.

Se ingresó por presentar fiebre de 2 meses de evolución, acompañada de astenia marcada, anorexia y dolores osteoarticulares. Al examen físico, como datos positivos, se encontró: palidez de las mucosas, ritmo de galope con frecuencia central de 140/min, estertores crepitantes en la mitad inferior de ambos hemitórax y hepatomegalia de 8 cm, dura y dolorosa.

Los exámenes complementarios realizados al ingreso, mostraron: hemoglobina 5,6 g %, eritrosedimentación 140 mm a la hora, leucocitos 124 000/mm<sup>3</sup>. El examen de la extensión de sangre periférica (figuras 1 y 2), mostró el 15% de segmentados, el 15% de linfocitos, el 53% de células de 15 a 25/x con núcleo redondo, generalmente excéntrico, con cromatina compacta, citoplasma moderado con proyección unilateral y color rosado con finas granulaciones y el 17% de células de 20 a 30p con núcleo generalmente redondo, cromatina de aspecto reticular, citoplasma abundante, color rosado y de aspecto granular. Estas dos células predominantes en sangre periférica tenían la reacción del PAS positiva, de forma difusa en su citoplasma y en el interior del mismo se observaban plaquetas en formación. Fueron negativas a las reacciones del sudán y peroxidadas.

Se encontró el 15% de células nucleadas de la serie roja por cada 100 leucocitos, algunas con cambios megajoblastoides y cariorrexis atípicas. Otras alteraciones de la serie roja fueron: anillos de Cabot, cuerpos de Howell Holly, anisocitosis y policromatofilia moderada.

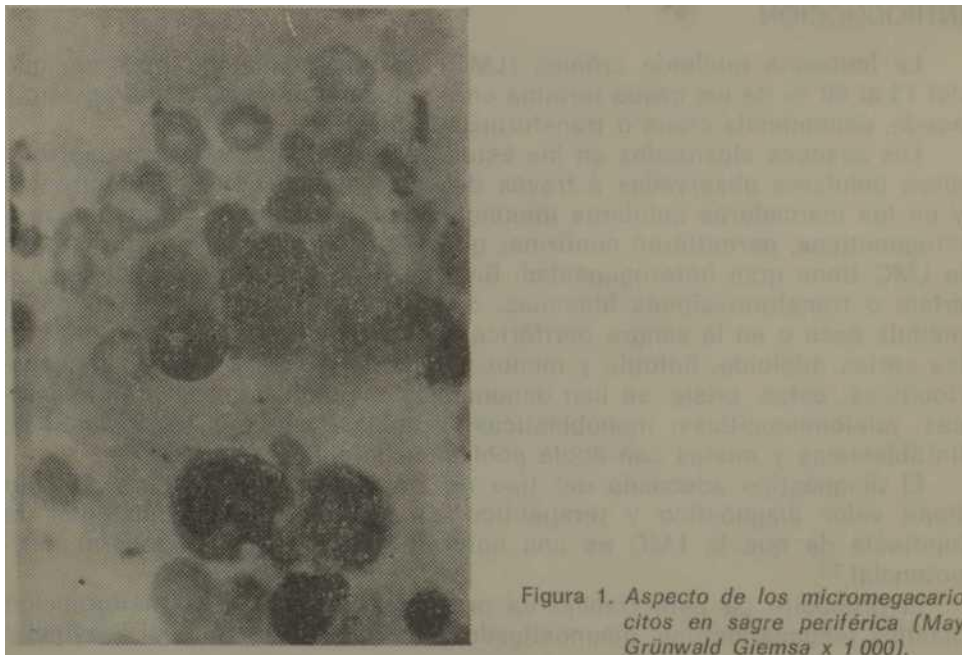


Figura 1. Aspecto de los micromegacario-citos en sangre periférica (May-Grünwald Giemsa x 1 000).

Se halló 560 000 plaquetas  $mm^3$  y una gran dismorfia plaquetaria, donde se destacaban las plaquetas gigantes de mas de 5p los megatrombocitos de color gris, el aspecto linfocitoide, las formas nucleadas y anilladas, los bordes festoneados, el color rosado homogéneo en algunas y la tendencia a agruparse entre si y alrededor de las células antes descritas, las cuales estaban unidas en ocasiones, por prolongaciones citoplasmáticas. (figura 3).

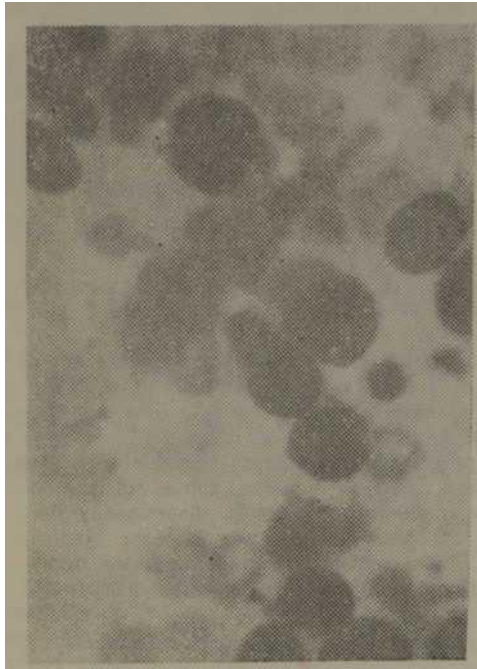


Figure. 2. Aspecto de los micromegacario- citos en sangre periférica (May- Grünwald Giemsa x 1 000).

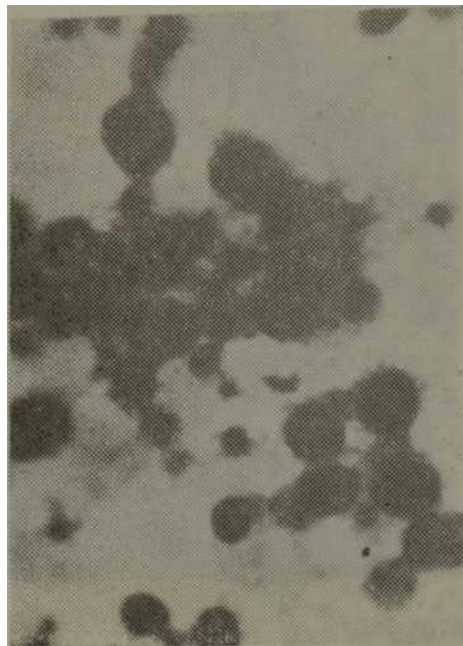


Figura 3. Alteraciones morfológicas de las plaquetas y micromegacariocitos en sangre periférica (May-Grün- wald Giemsa x 1 000).

### Otros exámenes realizados

Glicemia 80 mg %, creatinina 0,2 mg %, serología no reactiva, timol 1,6 U, transaminasa glutámico pirúvica 3,8 U/l, bromosulftaleína 17,5 % de retención a los 45 minutos, hemoglobina fetal 2,5 %, hemoglobina A<sub>2</sub> 1,8

El estudio de la hemostasia tenía las siguientes alteraciones: tiempo de protrombina y de sangramiento prolongados y protrombina residual acortada.

Se intentó realizar medulograma pero no se obtuvo material al puncionar el esternón y las crestas ilíacas, por lo que se realizó biopsia de médula ósea con aguja de Vim Silverman, que mostró (figuras 4 y 5) aumento moderado de fibras reticulares, disminución marcada de las células pertenecientes a la serie granulopoyética con gran aumento de células de aspecto semejante a las observadas en sangre periférica. El resto de las células pertenecían a la serie eritropoyética.

En el cariotipo de sangre periférica no se observaron mitosis a pesar de haber crecimiento celular.

Los estudios bacteriológicos y micológicos fueron normales excepto el exudado faríngeo que tenía un cultivo puro a *Klebsiella*.

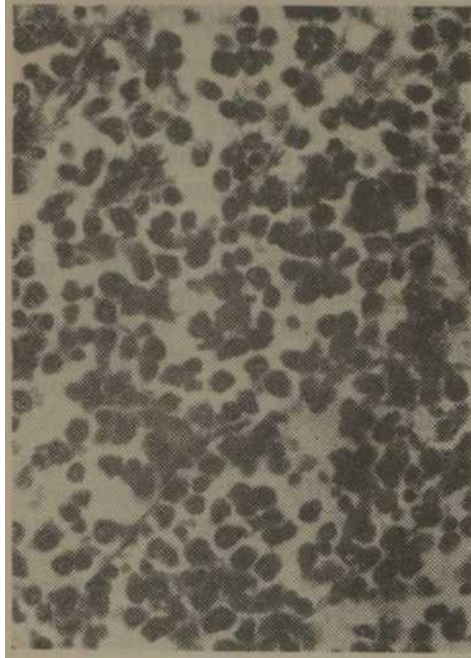
El examen radiológico del tórax mostró signos congestivos parahiliares y crecimiento del diámetro transversal cardíaco. La impresión diagnóstica fue insuficiencia cardíaca descompensada.

Después de cumplir las medidas previas para inducir la remisión de una leucosis aguda, se inició el tratamiento citotóxico con el siguiente esquema: vincristina 2 mg el primer día, rubidomicina 80 mg diarios del primero al tercer día y arabinósido de citosina 400 mg diarios del cuarto al sexto día.

Desde el inicio del tratamiento el paciente presentó sangramiento abundante en los sitios de las punciones venosas, fiebre, vómitos, diarreas líquidas, toma del estado general, ictericia, ulceraciones de la mucosa oral, disnea, crepitantes diseminados por ambos hemitórax y por último falleció a los 22 días del ingreso, a pesar de las medidas indicadas para estas complicaciones. Los exámenes complementarios realizados el día antes del fallecimiento mostraron hemoglobina 8,4 g%, leucocitos 2 000/mm<sup>3</sup> y plaquetas 40 000/mm<sup>3</sup>.



Figura 4. Biopsia de médula ósea que muestra mielofibrosis moderada. (Reticulo de Gomori x 400).



**Figura 5. Biopsia de médula ósea que muestra la infiltración por células de la serie megacariopoyética de aspecto semejante a los observados en sangre periférica. El resto de las células pertenecen a la serie erytropoyética (hematoxilina-eosina x 400).**

El informe de la necropsia señaló bronconeumonía bilateral severa, nefrosis colémica, ateromatosis ligera. Al nivel del hígado se halló un infiltrado masivo pericentrolobulillar y zonal, con sustitución de los hepatocitos por las células de la serie megacariocíticas antes señaladas. La médula ósea mostró mielofibrosis con aumento de células blásticas.

## DISCUSION

Las leucemias agudas y las transformaciones blásticas de la serie megacariopoyética se han denominado megacarioblásticas o micromegacarioblásticas, según el tamaño de la célula blástica proliferante. El grado de diferenciación y maduración de éstas es variable.<sup>28,12</sup> En las formas poco diferenciadas, la morfología que se observa a través del microscopio óptico no suele ser concluyente, por lo que es necesario recurrir a las coloraciones citoquímicas y a la microscopía electrónica. Confirman el diagnóstico los siguientes hallazgos: sudán y peroxidasa negativa, PAS positivo de forma difusa, alfa-naftil-acetato-esterasa positiva sin inhibición o con inhibición parcial por el fluoruro de sodio y alfa-naftil-butirato-esterasa negativa,<sup>13</sup> así como la demostración por microscopía electrónica de estructuras citoplasmáticas características de la serie megacariopoyética, tales como la presencia de gránulos alfa del sistema de demarcación de membrana, de microtúbulos del sistema canalicular abierto y de una reacción de peroxidasa positiva en la zona perinuclear y el retículo endoplasmático.<sup>14,15</sup> En la actualidad la aplicación de los anticuerpos monoclonales con especificidad contra las células de la línea megacariopoyé-

tica, facilita la identificación de las células blásticas indiferenciadas, pertenecientes a esta estirpe celular.<sup>10</sup>

Según el criterio de algunos autores,<sup>17</sup> el cual compartimos en las formas en que la célula blástica conserva cierto grado de diferenciación y maduración,<sup>8,18</sup> el diagnóstico puede establecerse por la morfología, observada a través del microscopio óptico y por las coloraciones citoquímicas usuales, tales como el sudán, la peroxidasa y el PAS.

Tanto en la leucemia aguda megacarioblástica, como en la transformación megacarioblástica de la LMC, se han observado frecuentemente fibrosis medular y trombocitosis, acompañadas de anomalías morfológicas y funcionales plaquetarias que constituyen un signo de cierto grado de diferenciación y maduración de la célula blástica proliferante, y que pueden ayudar a definir el origen megacariocítico de éstas.<sup>8,9,11,18</sup>

En la LMC se han informado transformaciones blásticas megacariocíticas, tanto al inicio como en la evolución de la enfermedad, y la morfología de las células blásticas proliferantes ha variado desde formas poco diferenciadas hasta bien diferenciadas, como se comunican en este trabajo,<sup>28,11,16,17</sup> para el cual, teniendo en cuenta esto último, se considera más adecuado denominarla transformación megacariocítica, y dejar el término blástico para los casos poco diferenciados.

Desde el punto de vista terapéutico, los intentos de inducir la remisión en los pocos casos publicados de transformación megacarioblástica, han sido desalentadores,<sup>17</sup> por lo que es necesario, informar un mayor número de casos con vistas a analizar los tratamientos utilizados y buscar nuevos métodos que permitan mejorar el pronóstico de estos pacientes.

## SUMMARY

*Caro Pérez, P. R. Megakaryocytic transformation of chronic myeloid leukemia. Presentation of a case.*

A case of chronic myeloid leukemia with positive Philadelphia chromosome, that at seven years of evolution, developed a megakaryocytic transformation with important degree of differentiation and maturation of proliferative blastic cell, is presented. Morphological and cytochemical concepts needed to diagnostic as megakaryoblastic a leukosis or acute transformation of a chronic myeloproliferative syndrome, are analyzed.

## RÉSUMÉ

*Caro Pérez, P. R. Transformation mégacaryocytaire de la leucémie myéloïde chronique. A propos d'un cas.*

Il s'agit d'un cas de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif, qui au bout de 7 ans d'évolution a développé une transformation mégacaryocytaire avec un important degré de différenciation et de maturation de la cellule blastique proliférante. Il est analysé les concepts morphologiques et cytochimiques nécessaires pour diagnostiquer comme mégacaryoblastique une leucose ou une transformation aiguë d'un syndrome myéloprolifératif chronique.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Liepman, M. K.*: Las leucemias crónicas. Clin Med North Am 4: 697, 1980.
2. *Peterson, L. C.; C. D. Bloomfield; R. D. Brunning*: Blast crisis as an initial or terminal manifestation of chronic myeloid leukemia. Am J Med 60: 209, 1976.
3. *Rosenthal, S. et al.*: Characteristics of blast crisis in chronic granulocytic leukemia. Blood 49: 705, 1977.
4. *Barton, J.; M. E. Conroy*: Current status of blastic transformation in chronic myelogenous leukemia. Am J Haematol 4: 281, 1978.
5. *Tanzer, J.*: Leucemia mieloide crónica. En: La sangre. Editado por Dreyfus, B., Barcelona, Ed. Spaxs, 1972. P. 304.
6. *Shaw, M. T. et al.*: Heterogeneity of morphological cytochemical and cytogenetic features in the blastic phase of chronic granulocytic leukemia. Cáncer 35: 199, 1975.
7. *Boggs, D. R.*: Hematopoietic stem cell theory in relation to possible lymphoblastic conversion of chronic myeloid leukemia. Blood 44: 449, 1974.
8. *Chan, B. W. B.; R. J. Flemans; G. Z. Binden*: Acute leukemia with megakaryocytic predominance. Cáncer 28: 1343, 1971.
9. *Ottolander, G. J. et al.*: Megakaryoblastic leukemia (Acute myelofibrosis), A report of three cases. Br J Haematol 42: 9, 1981.
10. *Brain, J. B. et al.*: Megakaryoblastic leukemia presenting as acute myelofibrosis. A study of four cases with the platelet-Peroxidase reaction. Blood 58: 206, 1981.
11. *Marie, J. P. et al.*: Ultrastructural localization of peroxidase in "undifferentiated" blasts during the blast crisis of chronic granulocytic leukemia. Br J Haematol 43: 549, 1979.
12. *Hernández, P. y col.*: Leucemia micromegacariocítica. Forma terminal de un caso con mielofibrosis aguda. Rev Cub Med 19: 165, 1980.
13. *Li, C. G.; K. W. Lam; L. T. Gam*: Esterases in human leucocytes. J Histochem Cytochem 21: 1, 1973.
14. *Maldonado, J. E.*: Dysplastic Platelets and circulating megakaryocytes in chronic myeloproliferative diseases II. Ultrastructure of circulating megakaryocytes. Blood 43: 811, 1974.
15. *Briton Gorius, J.*: Megakaryoblastic leukemia. Haematologica 64: 517, 1979.
16. *Vaincherker, I.V. et al.*: Two monoclonal antibodies as markers of human megakaryocyte maturation. Immunofluorescent staining and platelet peroxidase detection in megakaryocyte colonies and in vivo cells from normal and leukaemic patients. Blood 59: 514, 1982.
17. *Williams, W. C.; G. B. Weiss*: Megakaryoblastic Transformation of chronic myelogenous leukemia. Cáncer 49: 921, 1982.
18. *Hossfeld, D. K.; D. Tormey; R. R. Ellison*: pH positive megakaryoblastic leukemia. Cáncer 36: 576, 1975.

Recibido: 14 de junio de 1984

Aprobado: 8 de enero de 1985

Dr. Pedro R. Caro Pérez

Apartado 10

Varadero

Matanzas

Cuba