

Transformación leucémica en paciente con linfoma folicular e hiperleucocitosis al diagnóstico

Leukemic transformation in a patient with follicular lymphoma and hyperleukocytosis at diagnosis

Sebastián Burgos Canales,^{1,2} Alejandro Avilés-Salas,^{1,2} Olga Gutiérrez Hernández,² Mayra Ponce Hernández,² Myrna Candelaria²

¹ Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

² Instituto Nacional de Cancerología México, Ciudad de México, México.

RESUMEN

La fase leucémica como presentación de un linfoma folicular es rara y debe ser considerada factor de mal pronóstico. Por otra parte, la asociación entre linfoma folicular y síndrome mielodisplásico no se ha descrito. Se presenta el caso de una paciente en la que se detectó marcada leucocitosis y a la que se diagnosticó un linfoma folicular. Recibió quimioterapia con R-CHOP y FCR cuando recayó. Meses después, se realizó un aspirado medular en el cual se observaron cambios compatibles con mielodisplasia, únicamente recibió terapia de soporte y finalmente evolucionó a leucemia mieloide aguda. Aunque se conoce que la mielodisplasia puede ser secundaria al uso de quimioterapia, la paciente presentó además trisomía del cromosoma 11, descrita previamente en mielodisplasia y linfoma tipo Burkitt, la cual pudiera estar en relación con la evolución a leucemia mieloide aguda.

Palabras clave: hiperleucocitosis; linfoma folicular; fase leucémica; mielodisplasia secundaria; trisomía 11.

ABSTRACT

Follicular lymphoma rarely presents with a leukemic phase and this should be considered a negative prognostic factor. Also, follicular lymphoma and myelodysplastic syndrome association has not been previously reported. Herein we

present a patient who debuted with marked hyperleukocytosis and was diagnosed with follicular lymphoma, receiving CHOP-R and FCR after she relapsed. Several months later, secondary myelodysplastic changes were observed in her bone marrow. She received supportive therapy and finally progressed into acute myeloid leukemia. Although secondary myelodysplasia is known to be produced by chemotherapy, this patient additionally had trisomy 11, previously described in myelodysplasia and Burkitt's lymphoma, which could be linked to progression to acute myeloid leukemia.

Keywords: hyperleukocytosis; follicular lymphoma; leukemic phase; secondary myelodysplasia; trisomy 11.

INTRODUCCIÓN

El 10 % de los pacientes con linfoma folicular (LF) presenta linfocitosis periférica. La fase leucémica (LEU) inicial es rara y el conteo de leucocitos mayor que $2 \times 10^9/L$ constituye reporte de caso.^{1,2} La mielodisplasia (MDS) secundaria es una complicación tardía ya conocida del uso de quimioterapia; sin embargo, su desarrollo en pacientes con linfoma folicular en fase leucémica (LF-LEU) no ha sido reportada previamente. Se presenta un caso de LF-LEU que respondió a quimioterapia de inducción y posteriormente desarrolló cambios compatibles con displasia, que finalmente se transformó en leucemia mieloide aguda (LMA).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 47 años que asistió a consulta por dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, de tipo visceral, acompañado de diaforesis nocturna, pérdida ponderal >10 %, crecimiento ganglionar cervical bilateral, otalgia y cefalea, de tres meses de evolución. La citometría hemática inicial mostró anemia (Hb 6,7 mg/dL), trombocitopenia (107×10^3 céls/ μL) e hiperleucocitosis ($2,5 \times 10^9/L$).

Presentó además aumento del lactato deshidrogenasa (LDH 357 UI/L), β_2 -microglobulina (β_2 -M 3,84 mg/L) y velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE 36 mm/h). En la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) se observó hepatoesplenomegalia y linfadenopatías cervicales bilaterales, retroperitoneales y mediastinales. En la biopsia de ganglio se diagnosticó linfoma folicular grado 2, con la siguiente inmunohistoquímica: CD10⁺, CD20⁺, BCL-2⁺, BCL-6⁺, Ki-67 (60 %), ciclina-D1⁻, CD5⁻ y CD23⁻ (Fig.). Además, se documentó mediante hibridación *in situ* (FISH), la t(14;18) (q32q21). En el aspirado de médula ósea (AMO) se observó infiltración del 80 % por linfocitos maduros CD10⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD79a⁺, sIgM⁺. De acuerdo con lo anterior, se estadió como etapa IV-B (según la clasificación de Ann-Harbor y la presencia de síntomas B), de alto riesgo [según el índice pronóstico internacional para LF (FLIPI)(3)].

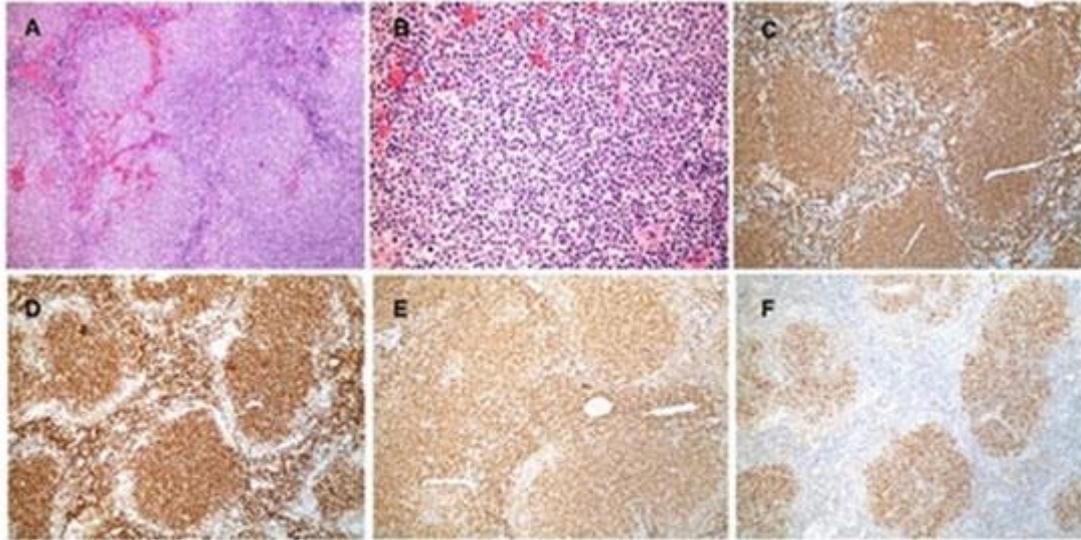


Fig. Biopsia de ganglio linfático con linfoma folicular (hematoxilina-eosina, $\times 100$) (A), constituido predominantemente por centrocitos y menos de 5 centroblastos por campo de gran aumento (hematoxilina-eosina, $\times 400$) (B); las células neoplásicas son intensamente positivas para CD20 (C), CD10 (D), Bcl-2 (E) y Bcl-6 (técnica de inmunohistoquímica, $\times 400$) (F).

Inicialmente se administraron cuatro dosis de dexametasona de 40 mg/día, seguida de 8 ciclos de R-CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m², día 1; doxorrubicina 50 mg/m², día 1; vincristina 2 mg dosis total, día 1; prednisona 100 mg/d por 5 días; y rituximab 375 mg/m², día 1). Después del segundo ciclo se normalizó la cuenta de leucocitos y se documentó la respuesta parcial al término del tratamiento. Cuatro meses más tarde presentó recaída a nivel ganglionar cervical, por lo que se indicó FCR (fludarabina 25 mg/m²/día días 1-3; ciclofosfamida 250 mg/m²/día, días 1-3; rituximab 375 mg/m², día 1) por 6 ciclos.

Debido a la presencia de citopenias persistentes se realizó un nuevo AMO, en el cual se observaron cambios compatibles con displasia; el análisis citogenético reveló trisomía del cromosoma 11 (+11). Con lo anterior, se estableció el diagnóstico de displasia multilinaje de riesgo intermedio-1 e intermedio, según el sistema pronóstico internacional, original y revisado (IPSS, e IPSS-R), respectivamente. No se tuvo donante para trasplante alogénico y tampoco se administró tratamiento hipometilante, por falta de recursos económicos. Recibió únicamente tratamiento de soporte.

Un año después, se observó 15 % de blastos en sangre periférica y el AMO mostró progresión a LMA-M6 (M6 en la clasificación morfológica *FAB french-american-british*), recibió citarabina más etopósido (citarabina 200 mg/m²/día por 7 días; etopósido 100 mg/m²/día por 3 días) sin lograr remisión hematológica. Posteriormente, mercaptopurina 50 mg/día más metotrexate 15 mg/semana como paliativo. La paciente murió luego de cuatro meses de la transformación a LMA, por aspergilosis invasiva.

DISCUSIÓN

El LF es el segundo linfoma no hodgkiniano más frecuentemente diagnosticado en Estados Unidos y Europa; representa aproximadamente el 25-30 % de los casos de este tipo de linfoma en el adulto.⁴ Los pacientes con LF habitualmente presentan linfadenopatía generalizada, con crecimiento e involución ganglionar intermitente por años.^{4,5} La presentación inusual de LF-LEU y su asociación con MDS y LMA secundaria ameritan este reporte de caso.

El diagnóstico de LF-LEU es raro, y su verdadera incidencia resulta desconocida, aunque, de acuerdo con la serie de casos de Beltrán et al, varía del 4 al 23 %.⁴ Según los mismos autores, en dichos casos los leucocitos alcanzaron cifras hasta de $5 \times 10^9/L$, y en tales circunstancias, el principal diagnóstico diferencial fue leucemia linfocítica crónica (LLC).⁶ En cuanto a la paciente se registró un recuento linfocitario inicial de $2,35 \times 10^9/L$. Además, la demostración de la t(14;18) por FISH, y la inmunohistoquímica, confirmaron el diagnóstico de LF.

La evolución de la enfermedad en el contexto de LF-LEU es particularmente negativa,⁶ lo cual se ve reflejado en otros factores de mal pronóstico presentes al diagnóstico en el caso de la paciente como son: la presencia de síntomas B, Hb < 12 g/dL, trombocitopenia, aumento de DHL, B2-M, y VSG, un alto índice de proliferación (Ki67), y sobreexpresión de Bcl6. Al respecto, Sarkozy et al. reportaron que el LF-LEU se asoció con una menor supervivencia libre de enfermedad, independientemente del FLIPI.⁷ No se buscaron mutaciones en p53.

Por su parte, las neoplasias mieloides secundarias son secuelas tardías bien conocidas del uso de terapias convencionales anticáncer como quimio y radioterapia y, constituyen aproximadamente 10-20 % de los casos de LMA y MDS.⁸⁻¹⁰ La MDS secundaria se puede inducir por un daño exógeno al ácido desoxirribonucleico (ADN), por agentes alquilantes (ej. ciclofosfamida) e inhibidores de topoisomerasa II (ej. etopósido y antraciclinas), los que promueven la inestabilidad genómica.^{8,9,11} El desarrollo de las neoplasias, asociadas con agentes alquilantes o radioterapia ocurre luego de 3-8 años, con 2/3 de los pacientes presentando MDS. Mientras que aquellas relacionadas con el uso de inhibidores de topoisomerasa II se presentan 0,5-3 años después con LMA de predominio monocítico, translocaciones balanceadas y rearrreglo frecuente del gen MLL en el cromosoma 11q23.^{8,11,12} Las neoplasias mieloides secundarias a tratamiento son altamente resistentes a quimioterapia estándar por lo que el trasplante alogénico es el abordaje de elección; sin embargo, menos del 10 % de los pacientes en este contexto son candidatos.^{8,9,12}

La paciente desarrolló MDS luego de 20 meses del tratamiento inicial, tras haber recibido ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido y fludarabina. Ni el tratamiento con azacitidina, ni el trasplante alogénico estuvieron disponibles debido a su situación económica y a la ausencia de donante, respectivamente.

Asimismo, las anomalías cromosómicas aisladas más frecuentes en MDS son del(5q), (+8), -Y, del(20q), (7-); y mutaciones en p53 en 27-50 % de los casos.^{8,15} Al diagnóstico de MDS, el estudio citogenético de la paciente mostró trisomía aislada del cromosoma 11 (+11). Respecto a esta aberración, Wang et al. reportaron una frecuencia global aproximada de 0.3 % en MDS.¹³ En esta misma serie, todos los pacientes con MDS con (+11) mostraron un patrón clínico agresivo con un alto porcentaje de blastos inicial, una elevada tendencia a la transformación aguda (69 %) en un intervalo corto de tiempo (mediana 5 meses) y menor supervivencia global (mediana 14 meses).¹³ De forma similar, la paciente desarrolló LMA FAB-M6 y murió 4 meses después. Por tanto, es conveniente considerar la trisomía del cromosoma 11 como una anomalía cromosómica de alto riesgo que predice

resistencia a quimioterapia convencional y menor supervivencia global.¹³ Asimismo, es posible que exista un vínculo entre MDS y su progresión a LMA cuando se gana una copia del cromosoma 11.

El caso aquí expuesto confirma que los pacientes a los que se ha diagnosticado LF-LEU deben ser considerados como una enfermedad poco habitual de evolución tórpida,⁷ que tal vez cierto comportamiento biológico diferente repercute en el pronóstico de su padecimiento y que en estudios futuros resultará necesario evaluar si en ciertos casos, una quimioterapia más agresiva es necesaria como primera línea de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Inaba T, Okamoto A, Tatsumi T, Fujita N, Shimazaki C. Hyperleukocytosis in patients with leukemic follicular lymphoma. *Ann Hematol.* 2007;86(4):299-300.
2. Chubachi A, Miura I, Hashimoto K, Hamanaka SC, Saitoh M, Watanuki T, et al. High incidence of leukemic phase in follicular lymphoma in Akita, Japan: Clinicopathologic, immunological and cytogenetic studies. *Eur J Haematol.* 1993;50(2):103-9.
3. Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 2004 Sep;104(5):1258-65.
4. Beltran BE, Quiñones P, Morales D, Alva JC, Miranda RN, Lu G, et al. Follicular lymphoma with leukemic phase at diagnosis: A series of seven cases and review of the literature. *Leuk Res.* 2013;37(9):1116-9.
5. Freedman A. CME Information: Follicular lymphoma: 2015 update on management. *Am J Hematol.* 2015 Dec;90(12):1171-8. doi: 10.1002/ajh.24200.
6. Melo JV, Robinson DS, De Oliveira MP, Thompson IW, Lampert IA, NG JP, et al. Morphology and immunology of circulating cells in leukemic phase of follicular lymphoma. *J Clin Pathol.* 1988;41(9):951-9.
7. Sarkozy C, Baseggio L, Feugier P, Callet-Bauchu E, Karlin L, Seymour JF, et al. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: A rare disease manifestation associated with poor prognosis. *Br J Haematol.* 2014;164(5):659-67.
8. Zahid MF, Parnes A, Savani BN, Litzow MR, Hashmi SK. Therapy-related myeloid neoplasms - what have we learned so far? *World J Stem Cells.* 2016;8(8):231.
9. Steensma DP. Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(7):969-83.
10. Candelaria M, Dueñas-Gonzalez A. Therapy-related myelodysplastic syndrome. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(5):655-65.
11. Yang D, Fu X, Zhang X, Li W, Zhang M. Therapy-related acute myeloid leukemia in patients with lymphoma: A report of four cases and review of the literature. *Oncol Lett.* 2015;10(5):3261-5.

12. Quintás-Cardama A, Daver N, Kim H, Dinardo C, Jabbour E, Kadia T, et al. A prognostic model of therapy-related myelodysplastic syndrome for predicting survival and transformation to acute myeloid leukemia. *Clin Lymph Myeloma Leuk*. 2014;14(5):401-10.

13. Wang SA, Jabbar K, Lu G, Chen SS, Galili N, Vega F, et al. Trisomy 11 in myelodysplastic syndromes defines a unique group of disease with aggressive clinicopathologic features. *Leukemia*. 2010;24(4):740-7.

14. Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2014;124(18):2793-804.

15. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. 2016;91(1):76-89.

Recibido: 28 de junio de 2017.

Aprobado: 18 de diciembre de 2017.

Dra. Myrna Candelaria. Instituto Nacional de Cancerología México. Av. San Fernando 22, Sección XVI. Tlalpan, CP 14080, Ciudad de México.
Correo electrónico: candelariahmgloria@gmail.com