

Panmielosis aguda con mielofibrosis

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Yusaima Rodríguez Fraga^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9517-8685>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia: yusaima@infomed.sld.cu

RESUMEN

La panmielosis aguda con mielofibrosis (PMAF) es un raro desorden hematológico, definido como un subtipo de leucemia aguda. Se reporta un paciente masculino de 31 años de edad con historia de decaimiento marcado, fiebre vespertina y gingivorragia. El examen físico muestra palidez cutáneo mucosas, esplenomegalia ligera y en exámenes complementarios pancitopenia con 5 % de blastos. En el medulograma no se obtuvo material y la impronta sugiere leucemia mielóide aguda no promielocítica. El estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo confirma incremento de mieloblastos positivo para (CD34, CD13, CD17, CD117, CD38) y disminuidos en (CD11c y HLA-DR), con una mielofibrosis marcada en biopsia de médula ósea sin la presencia de blastos. Recibe tratamiento de inducción con esquema 3 + 7 (Citosar + Rubidomicina) después del cual el paciente se encuentra en remisión hematológica con persistencia de la fibrosis medular. Posteriormente inicia tratamiento con lenalidomida, Bifosfonatos (Ácido Zoledronico) y se encuentra en remisión hematológica 11 meses después del diagnóstico, hasta marzo 2020. Se realizan estudios de histocompatibilidad (HLA) para trasplante alogénico.

Palabras clave: panmielosis aguda con mielofibrosis; leucemia mielóide aguda; enfermedades mieloproliferativas; mielofibrosis.

ABSTRACT

Acute panmyelosis with myelofibrosis (PMAF) is a rare hematologic disorder, defined as a subtype of acute leukemia. A 31-year-old male patient with a history of marked decay, evening fever, and gingivorragia is reported. The physical examination showed mucous skin paleness, slight splenomegaly and the complementary examinations showed pancytopenia with 5% blasts. In the medullogram no material was obtained and the imprint suggests non-promyelocytic acute myeloid leukemia. Immunophenotype study by flow cytometry confirmed an increase in myeloblasts positive for (CD34, CD13, CD17, CD117, CD38) and decreased in (CD11c and HLA-DR), with marked myelofibrosis in bone marrow biopsy without the presence of blasts. He received induction treatment with a 3 + 7 scheme (Citosar + Rubidomycin) after which the patient was in hematological remission with persistence of spinal fibrosis. Later, he started treatment with lenalidomide, bisphosphonates (Zoledronic Acid) and was in hematological remission 11 months after diagnosis, until March 2020. Histocompatibility studies (HLA) were performed for allogeneic transplantation.

Keywords: acute panmyelosis with myelofibrosis; AML; myeloproliferative diseases; myelofibrosis.

Recibido: 31/05/2020

Aprobado: 08/06/2020

Introducción

La panmielosis aguda con mielofibrosis (PMAF) es un raro desorden hematológico, definido como un subtipo de leucemia aguda según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de las enfermedades mieloproliferativas. Se caracteriza por un inicio abrupto con una pancitopenia en sangre periférica, escasos mieloblastos, < del 5 % y una ligera esplenomegalia.^(1,2) La biopsia de medula ósea muestra diferentes grados de fibrosis reticulínica y/o colágeno incremento del número de células inmaduras de las tres series desviación izquierda con algunos neutrófilos inmaduros. La presencia de normoblastos, basófila o monocitosis es rara, la serie eritroide no muestra alteraciones. Se caracteriza por una pobre respuesta y una sobrevida muy corta de alrededor de 6 meses o 1 año. Actualmente no existe una terapia estándar.^(3,4,5) Se presenta un paciente con el diagnóstico de una leucemia mieloide aguda no promielocítica por medulograma y inmunofenotipo con extensa mielofibrosis con esclerosis en biopsia de medula ósea, el cual recibió tratamiento con esquema 3+7 (Citosar+Rubidomicina) presentando múltiples complicaciones, así como una aplasia medular severa postquimioterapia, logrando la recuperación hematológica. Posteriormente inicia tratamiento con lenalidomida, ácido zoledrónico como factor estimulante de colonias eritroides y se encuentra en remisión hematológica completa hasta marzo 2020.

Caso clínico

Paciente KOL, masculino, raza negra de 31 años de edad, procedente de Trinidad y Tobago, quien comienza con letargia, decaimiento, fiebre vespertina y en ocasiones gingivorragias. Por esta razón, 3 meses después acude a consulta en donde le realizan estudios y se constata pancitopenia en periferia y escasas células inmaduras. Se le realiza medulograma el cual no fue útil para diagnóstico por escaso material, así como estudios de Inmunofenotipo por citometría de flujo que reporto 30 % de células anormales con incremento de mieloblastos por los marcadores (CD34, CD13, CD17, CD117, CD38) y disminuidos en (CD11c y HLA-DR), desviación izquierda de los granulocitos. Los hallazgos consisten en una leucemia mieloide aguda sin otra especificación. Se remite a nuestro país con el diagnóstico de una leucemia mieloide aguda para tratamiento. Se realiza medulograma donde se observa escaso material, se concluye como una leucemia aguda no promielocítica. La biopsia de medula ósea (BMO) muestra una medula hipocelular global sustituida por tejido fibroconectivo correspondiente a una mielofibrosis. No se observa infiltración tumoral (fig. A). Los estudios Citogenéticos y Moleculares fueron negativos para: Duplicación interna en tándem del gen FLT3, Traslocación (8,21) (FISH), Inversión 16 o gen de fusión CBFβ-MYH11(FISH), BCR-ABL por RT-PCR, Mutación del exón 12 del gen NPM1 por RT-PCR. Cariotipo: Normal. Con estos resultados con el posible diagnóstico de Panmielosis aguda con mielofibrosis se inicia tratamiento de inducción con esquema (3+7) Citosa 100 mg/m² + Rubidomicina 60 mg/m². El día 11 posquimioterapia en aplasia medular severa desarrolla abdomen agudo y con el diagnóstico presuntivo de apendicitis aguda requirió tratamiento quirúrgico de urgencia por posible apendicitis aguda y resultó ser un gran hematoma inter asas. Evolutivamente mejora el cuadro doloroso abdominal, pero presenta hipopotasemia severa con distensión abdominal, enterorragia, se realizó TAC de abdomen observándose masa heterogénea hacia el íleo terminal de 95 x 57 mm, que parece corresponder con hematoma. Asociado a esto presentó sepsis polimicrobiana con el uso de múltiples antibióticos de amplio espectro, hemocomponentes y factores estimulantes de colonias y desarrolló una aplasia medular prolongada, por lo que se decide realizar medulograma y BMO evolutivos el día 28 posquimioterapia debido a la persistencia de la pancitopenia. En el medulograma no se obtuvo material útil para diagnóstico y en la BMO se observa una médula ósea con hipocelularidad marcada a expensas de los tres sistemas, acompañado de mielofibrosis y esclerosis severa correspondiente a una mielofibrosis secundaria severa con abundante pigmento hemosiderínico (fig. B). Evolutivamente mejoría clínica y hematológica, no evidencias de células inmaduras en periferia y medula ósea, Se realiza estudio HLA (histocompatibilidad) para posible trasplante alogénico y se inicia tratamiento de consolidación con Lenalidomida 10 mg diarios y

Zometa 4 mg con frecuencia mensual, así como apoyo con factores estimulantes de colonias (Eritropoyetina y Leukocim). Se egresa luego de 73 días de hospitalización y en la actualidad mantiene tratamiento impuesto con recuperación hematológica, y seguimiento en consulta externa de hematología.

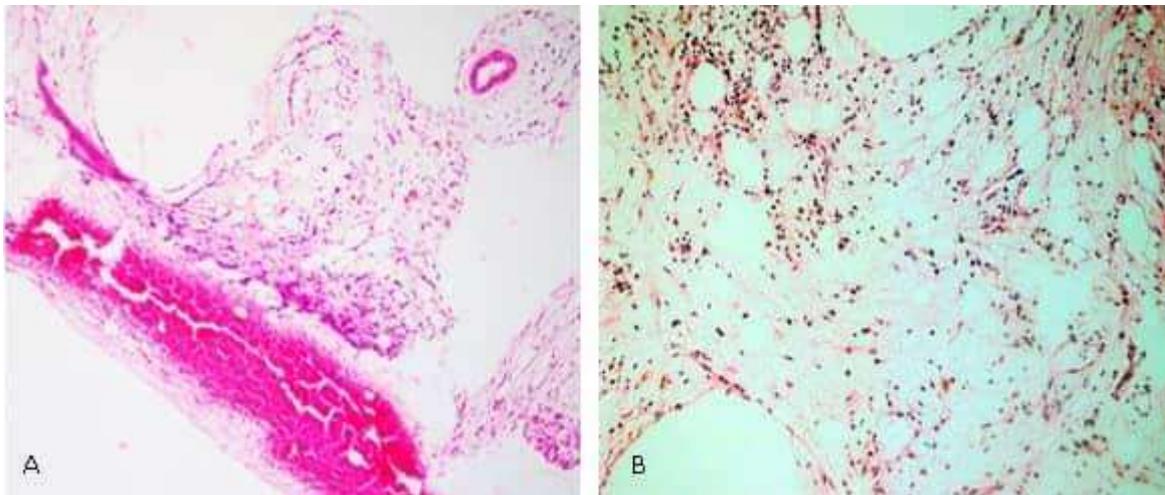


Fig. A - Biopsia de medula ósea al debut con hipocelularidad y sustituida por tejido fibroconectivo correspondiente a una mielofibrosis.
B - Biopsia de medula ósea posquimioterapia muestra hipocelularidad marcada, mielofibrosis y esclerosis severa.

Discusión

La PMAF según la clasificación de la OMS se ha definido como un subtipo raro de leucemia mieloide aguda de las enfermedades mieloproliferativas que representa 2 % de estas.^(1,2,3,4,5) Este desorden se caracteriza por una proliferación panmieloide aguda con una fibrosis a nivel de la medula ósea. Clínicamente se caracteriza por una ligera esplenomegalia y una pancitopenia en sangre periférica, escasos mieloblastos < de 5 %. En la biopsia de médula ósea se pueden encontrar diferentes grados de fibrosis reticulínica o colágena desviación izquierda con algunos neutrófilos inmaduros.^(5,6) Existe un incremento de las células inmaduras hematopoyéticas con focos de escasos blastos. La respuesta es pobre con la quimioterapia y está asociada a una pobre sobrevida.^(4,6) Un desafío de la PAMF resulta el diagnóstico diferencial con síndromes mielodisplásicos asociados a mielofibrosis, leucemia aguda megacarioblástica con mielofibrosis que representa de 3-5 % de la leucemia mieloide aguda, la LMA con displasia multilínea y mielofibrosis y la mielofibrosis primaria, así como la exposición a agentes mielo tóxicos^(7,8,9) por lo que el diagnóstico en la mayoría de los casos es extremadamente difícil.

En la actualidad, no existe un esquema de quimioterapia estándar para el tratamiento de esta entidad se proponen esquemas de inducción 3+7 (Citosar 100 mg/ m² + Rubidomicina 60 mg/ m²) seguidos de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico.^(10,11,12,13) Los reportes acerca del trasplante alogénico en esta entidad no muestran resultados alentadores como lo muestra el estudio japonés de 40 pacientes sometidos a trasplante alogénico, en un periodo de 10 años con una sobrevida global a los 3 años de 24 %.⁽¹⁰⁾ Otros autores plantean luego del tratamiento de inducción iniciar, ácido zoledrónico bifosfonato de tercera generación con buena respuesta clínica y desaparición de la fibrosis y los blastos asociado a lenalidomida y factor estimulantes de colonias granulocíticas y Eritroides. Los bifosfonatos son agentes útiles en la osteoporosis, Enfermedad de Paget, mieloma múltiple e hipercalcemia, también se ha probado con éxito en la mielofibrosis idiopática.⁽¹³⁾

La PAMF no es una causa común de pancitopenia; sin embargo, debe ser considerada en adultos jóvenes donde no existe una causa infecciosa o toxica demostrada con pancitopenia y escasos blastos en periferia muchas veces sin esplenomegalia. En el medulograma la aspiración es blanca y la biopsia de médula ósea muestra diferentes grados de fibrosis. La correlación clínica con los elementos anatomopatológicos (biopsia de médula ósea, inmunohistoquímica) y estudio inmunofenotipo expresando la positividad de los blastos para CD34, CD13, CD33, así como CD117, negativo para la mieloperoxidasa y línea megacariocítica, constituyen el Gold estándar en el diagnóstico de esta entidad. El estudio citogenético permite el diagnóstico diferencial fundamentalmente con los síndromes mielodisplásicos y la leucemia megacarioblástica. La PAMF es una entidad muy infrecuente con una sobrevida muy corta y un pronóstico reservado a pesar de los esfuerzos terapéuticos que en la actualidad se llevan a cabo.

Referencias bibliográficas

1. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
2. Miller KB, Pihan G. Chap. 60. Clinical manifestations of Acute Myeloid Leukemia. En: Hoffman R, Benz EJ, Sanford SJ, *et al.*, editors. *Hoffman: Hematology basic principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, Epub; 2009.
3. Zhaodong Xu. AML with myelodysplasia-related changes masquerades as acute panmyelosis with myelofibrosis. *Blood, The Journal of American society of Hematology*. 2017;130(15);1775.
4. Tathagata Ch, Srishti G, Ajay Sh, Sanjeevan Sh, Devika G. Acute Panmyelosis with Myelofibrosis: A Rare Cause of Pancytopenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013[acceso: 15/08/2019];5(1). Disponible en: <http://www.mjhid.org/article/view/11647>
5. Orazi A, O'Malley DP, Jiang J. Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megakaryoblastic leukemia Department of Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University School of Medicine. *Modern Pathology*. 2005;(18):603-14.
6. Thiele H. M, Kvasnicka. G. Zerhusen. J. Vardiman. V. Diehl M. Luebbert. A, *et al.* Acute panmyelosis with myelofibrosis: a clinicopathological study on 46 patients including histochemistry of bone marrow biopsies and follow-up. *Ann Hematol*. 2004;83:513-21.
7. Jurguen T, Hans M. Kvasnicka and Annette S-G. Acute Panmyelosis with Myelofibrosis. *Leukemia & Lymphoma*. 2004;45(4):681-7.
8. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):680-92.
9. Tathagata Ch, Srishti G, Ajay Sh, Sanjeevan Sh. Acute Panmyelosis with Myelofibrosis - A Rare Subtype of Acute Myeloid Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013[acceso: 15/08/2019];5(1). Disponible en: <http://www.mjhid.org/article/view/11647>
10. Konuma T, Kondo T, Kawata T, Iwato K, Sato Y, Mori T, *et al.* Hematopoietic cell transplantation for acute panmyelosis with myelofibrosis: a retrospective study in Japan, Biology of Blood and Marrow Transplantation Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.08.006>
11. Carnot Uria J, Hernández Cruz C, Muñio Perurena J, Torres Yribar W, Diego de la Campa J, Del Castillo Carrillo C, *et al.* Bone Marrow Transplantation in Patients with Acute Leukemia In Cuba: Results from the Last 30 Years and New Opportunities Through International Collaboration. *Journal of Global Oncology*. 2018;4:1-7.
12. Vassilopoulos G, Palassopoulou M, Zisaki K, Befani M, Bouronikou E, Giannakoulas N, *et al.* Successful Control of Acute Myelofibrosis with Lenalidomide. *Case Reports in Medicine*. 2010. <http://doi.org/10.1155/2010/421239>

13. Español I, Romagosa V, Berlanga J. Zoledronate-induced remission of acute panmyelosis with myelofibrosis. Eur J Hematol. 2004;73:1-4.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe conflicto de intereses.