

Leucemia mieloide crónica atípica *BCR-ABL1* negativa: reporte de 2 casos

FERNANDA FIGUEROA FAÚNDEZ¹, CATALINA VIDAL ROJAS¹,
VANIA BRIONES MUÑOZ¹, MAURICIO CHANDÍA CABAS^{1,2}

BCR-ABL1 negative chronic myeloid leukemia: report of two cases

BCR-ABL1 negative atypical chronic myeloid leukemia (aCML) is a rare type of myeloproliferative / myelodysplastic syndrome characterized by leukocytosis and proliferation of dysplastic neutrophilic precursors in the absence of positivity for the *BCR-ABL1* fusion gene. We report a 66-year-old woman and a 57-year-old man with aCML, who initially presented with general malaise and weight loss, associated with anemia, thrombocytopenia, and leukocytosis with left shift and dysplasia in the neutrophil series. Both evolved unfavorably after admission and died a few days later due to multiple organ failure.

(Rev Med Chile 2022; 150: 397-401)

Key words: Disseminated Intravascular Coagulation; Flow Cytometry, Chile; Leukemia, Myeloid, Chronic, Atypical, BCR-ABL Negative.

¹Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

²Servicio de Hematología Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 27 de diciembre de 2021, aceptado el 22 de junio de 2022.

Correspondencia a:

Dr. Mauricio Chandía Cabas

Servicio de Hematología

Hospital Guillermo Grant

Benavente.

San Martín 1436, Concepción, Chile.

mchcabas@gmail.com

La Leucemia Mieloide Crónica Atípica *BCR-ABL1* negativa (LMCa), es un tipo poco frecuente de síndrome mieloproliferativo/mielodisplásico (SMP/SMD)¹, caracterizado por la presencia de hiperplasia medular con proliferación y displasia granulocítica, leucocitosis en sangre periférica (SP), aumento del número de neutrófilos y precursores granulocíticos inmaduros que comprenden $\geq 10\%$ de leucocitos. Todo lo anterior en ausencia de basofilia absoluta, monocitosis y positividad para el transcrito *BCR/ABL1*². La LMCa es más común en hombres de raza blanca, con una mediana de edad de 69 años³. Dentro de las características clínicas se incluye la hepatoesplenomegalia, leucocitosis e infiltrados extramedulares⁴. Otros hallazgos pueden ser anemia, trombocitopenia y elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH)⁵.

A continuación, se describen dos casos de LMCa que debutaron en etapas avanzadas de la enfermedad y evolucionaron desfavorablemente. El estudio cuenta con la aprobación del comité ético-científico del Servicio de Salud Concepción.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 66 años, que consultó en urgencias por cuadro de compromiso del estado general y disnea progresiva de pocos días de evolución. Se diagnosticó neumonía y se hospitaliza para estudio y tratamiento. En hemograma de ingreso se describe anemia, trombocitopenia y leucocitosis, con acentuada displasia de neutrófilos.

Se realizó mielograma que demostró 2% de blastos, asociados a displasia granulocítica eritroide y megacariocítica. La citometría de flujo de sangre periférica mostró 4% de células CD34+ mieloides con expresión intensa de CD7, HLA DR, CD117 y CD13 y débil de CD33 y CD38 junto a disminución de side scatter (SSC), ausencia de expresión de CD10 en neutrófilos y heterogeneidad en expresión de CD36 y CD71 en eritroblastos (Figura 1).

La biopsia de médula ósea mostró hiperplasia granulocítica con intensa expresión de CD15,

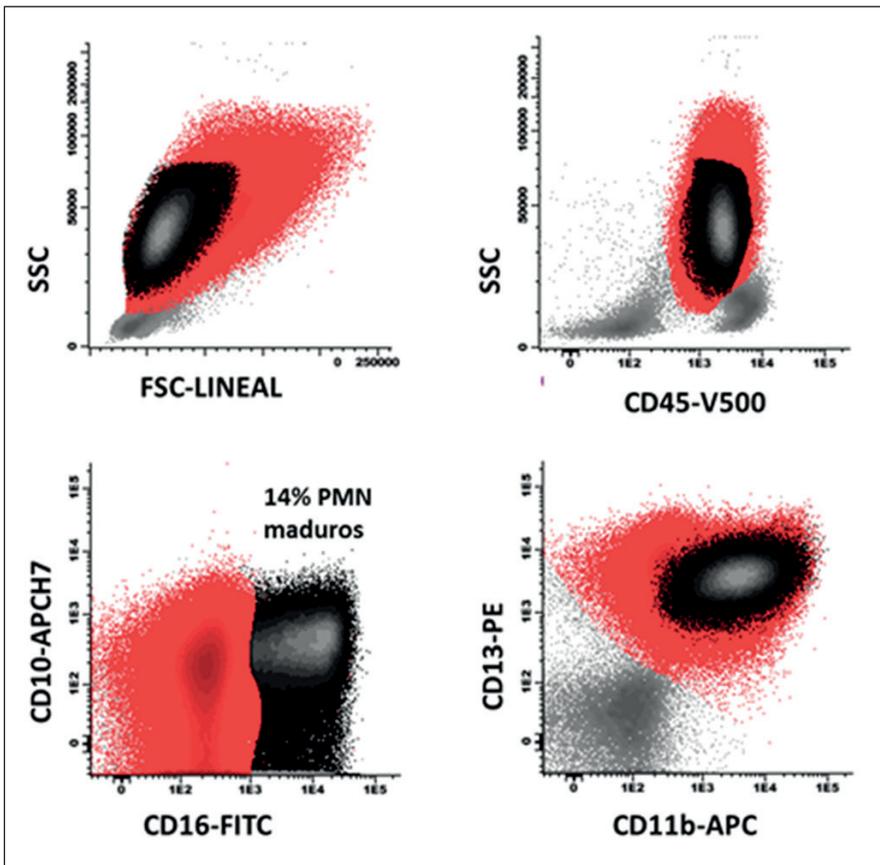


Figura 1. Desviación a izquierda y signos inmunofenotípicos de displasia en serie neutrófilo: hipogranularidad, expresión disminuida de CD10 y maduración anormal en patrón CD11b/CD13.

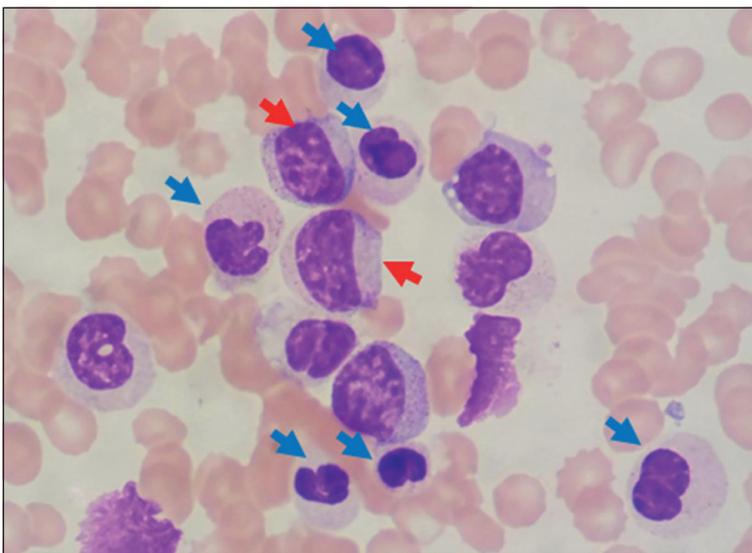


Figura 2. Frotis de sangre periférica con gran cantidad de polimorfonucleares inmaduros hipobulbosos e hipogranulares (flechas azules) y mielocitos/juveniles hipogranulares (flechas rojas).

mieloperoxidasa en blastos y precursores de neutrófilo, sin fibrosis. El cariotipo demostró alteraciones cromosómicas complejas incluyendo del 7q y trisomía 8 en el 20% de las células. El estudio para detección de *BCR-ABL1* por PCR fue negativo.

En los días siguientes al ingreso se produjo insuficiencia respiratoria progresiva y falla multiorgánica, falleciendo a la semana de evolución.

Caso 2

Hombre de 57 años con antecedentes de diabetes mellitus 2 y seminoma testicular clásico tratado con orquiectomía derecha y radioterapia. Consulta por cuadro de 15 días de evolución caracterizado por astenia, adinamia y cefalea asociado a aparición de equimosis en tronco y episodios de hematuria. En los exámenes de ingreso destaca anemia, trombopenia, leucocitosis con 7% de promielocitos en sangre periférica, e hipofibrinogenemia. Por sospecha de leucemia promielocítica aguda se inicia tratamiento con ácido transretinoico (ATRA) en forma profiláctica, dexametasona, soporte transfusional y profilaxis de síndrome de lisis tumoral.

Se realiza aspirado de médula ósea que demuestra hiperplasia granulocítica y signos de displasia en serie neutrófilo y eritroblasto. El inmunofenotipo de médula ósea demuestra en células CD34 mieloides expresión homogénea de CD34, débil de CD38 y CD33 e intensa de CD13, HLA-DR y CD117, en ausencia de expresión de CD7; parada madurativa en serie neutrófilo; expresión heterogénea de CD71 en serie eritroblasto y disminución de SSC en mastocitos. Se realiza estudio por PCR para *BCR/ABL1* p190 y p210, *PML/RARα*, *JAK2 V617F* y mutación de *CALR* que resultan negativos. La biopsia de médula ósea mostró hiperplasia celular, células mieloides inmaduras y displásicas con hiposegmentación celular en serie neutrófilo, sin fibrosis.

Durante la hospitalización, cursa con falla renal aguda, que se estudia con ecografía abdominal que evidencia signos de nefropatía bilateral sin litiasis, hepatoesplenomegalia y esteatosis hepática difusa.

A los tres días de ingresado presenta cefalea intensa y caída del nivel de conciencia (Glasgow 12 puntos) a lo que más tarde se agrega sopor, anisocoria y postura de decorticación, por lo que se procede a intubación orotraqueal. El TAC ce-

Tabla 1. Exámenes de laboratorio al momento del diagnóstico de 2 pacientes con leucemia mieloide crónica atípica *BCR/ABL1* negativa

Parámetro	Caso 1	Caso 2
Rcto eritrocitos (x10 ⁶ /uL)	3,1	1,84
Hemoglobina (g/dL)	10	5,9
Hematocrito (%)	30,5	18,2
Rcto plaquetas (x10 ³ /uL)	82	42
Rcto leucocitos (x10 ³ /uL)	81,6	94,2
Neutrófilos	35	33
Baciliformes	17	14
Juveniles	4	8
Mielocitos	3	24
Promielocitos	0	7
Eosinófilos	0	0
Basófilos	0	0
Linfocitos	28	5
Monocitos	0	8
Blastos	12	0
Eritroblastos	1	3
PT (%)	72,5	57,5
INR	1,2	1,32
TTPA (s)	30,7	29,6
Fibrinógeno (mg/dL)	609	96,6

rebro evidencia hemorragia intracraneal extensa tèmoro-parieto-occipital derecha con ocupación completa ventricular y desviación de línea media con herniación uncal. En horas siguientes evoluciona en coma y fallece.

Discusión

Los síndromes mieloproliferativo/mielodisplásicos (SMP/SMD) son un grupo de patologías que asocian características clínicas, morfológicas y de laboratorio de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y mieloproliferativos (SMP). Generalmente presentan cariotipo normal o alteraciones consistentes con SMD. Dentro de esta categoría se encuentra la Leucemia Mieloide Crónica Atípica *BCR-ABL1* negativa (LMCa), cuyo hallazgo

característico es la leucocitosis con desviación izquierda, proliferación de precursores neutrofilicos displásicos en sangre periférica y médula ósea sin transcripto *BCR-ABL1*, como se presentó en ambos casos¹. Ambos debutaron con compromiso del estado general junto con complicaciones infecciosas y hemorrágicas derivadas de las citopenias (anemia y trombocitopenia).

Las manifestaciones clínicas y características moleculares de la LMCa no son exclusivas de esta y pueden estar presentes en otras neoplasias mieloides, por lo que la morfología es el principal eje diagnóstico⁶. Las alteraciones moleculares de la LMCa son heterogéneas y, como se mencionó antes, estas mutaciones no son específicas de la enfermedad. Son comunes la fusión de genes o aneuploidías. En alrededor de 50% de los casos se presentan aberraciones cromosómicas como la trisomía 8 o 9, del(20q), -7/7q o isocromosoma 17. En el caso 1 se describió en el cariógrama alteración del cromosoma 7q y trisomía 8, la cual es la más común. A las neoplasias mieloproliferativas suelen asociarse mutaciones conductoras como de *JAK2*, *CALR* y *MPL*, que típicamente están ausentes en la LMCa¹, como ocurre en el caso 2.

Para el diagnóstico de LMCa se utilizan los criterios OMS del 2016. Dentro de los diagnósticos diferenciales de LMCa se encuentran la leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofilica crónica (LNC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), mielofibrosis prefibrótica (PreMF) y reacción leucemoide⁴. El cuadro clínico puede ser similar a la LMC, pero LMCa presenta disgranulopoyesis marcada, ausencia de basofilia y de transcripto *BCR-ABL1*. Con respecto a la LNC, esta presenta marcada leucocitosis con predominio de formas maduras de neutrófilos sin marcada displasia. La LMMC también se presenta con leucocitosis, pero hay monocitosis persistente en sangre periférica, mientras que en la LMCa típicamente los monocitos constituyen menos de 10% de leucocitos. La PreMF se caracteriza por proliferación de megacariocitos con marcada atipia y disminución de la eritropoyesis. Por último, la reacción leucemoide se caracteriza por ausencia de dismielopoyesis y una aparente causa de la neutrofilia al examen físico y anamnesis.

La presentación al diagnóstico con una coagulación intravascular diseminada (CID), como ocurrió en nuestro segundo caso, es poco frecuente, pero ha sido descrita por algunos autores

como Fujita et al. En estas situaciones puede ser necesario iniciar empíricamente ATRA en espera del descarte de una leucemia aguda promielocítica, como ocurrió en nuestro caso. Algunos signos clínicos como la hepatomegalia y la hiperplasia medular orientan hacia un SMP/SMD⁷. La CID puede evolucionar a complicaciones de elevada mortalidad como la hemorragia intracraneana⁸.

La LMCa es una patología de mal pronóstico, con un tiempo medio de supervivencia de 1 a 2 años. Factores que indican un peor desenlace son edad mayor a 65 años, hemoglobina menor a 10 g/dL, leucocitosis mayor a $50 \times 10^9/L$ y precursores inmaduros en sangre periférica⁴. En nuestros casos la evolución fue desfavorable por un diagnóstico tardío, pudiendo ser la leucocitosis progresiva o complicaciones de citopenias causas de muerte incluso en ausencia de transformación en leucemia aguda.

La terapia óptima de la LMCa no está estandarizada, y su manejo puede ir desde la monitorización al trasplante de células madre.⁴ El trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas, sería la única opción potencialmente curativa para pacientes con LMCa, con una tasa de supervivencia general a 2-5 años de alrededor de 45%. La identificación de mutaciones tales como *RAS*, *MEK*, *CSF3R*, *JAK2* en pacientes con LMCa ha permitido investigar sobre el uso de terapias diana tales como dasatinib, inhibidor oral de las quinasas *TNK2* de la familia *SRC*, que ha mostrado actividad in-vitro, trametinib, inhibidor *MEK 1-2* que registra un sólo reporte de caso exitosamente tratado y ruxolitinib, un inhibidor *JAK1/2*, cuyo uso muestra resultados clínicos significativos en varios casos reportados, sin claridad a la fecha sobre su utilidad en LMCa, ya que la heterogeneidad de mutaciones en esta patología, complica el diseño de ensayos clínicos con mayor cantidad de pacientes⁹.

Referencias

1. Arber DA, 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 (20): 2391-405.
2. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, Masarova L, Naqvi K, Jabbour E et al. *Clinicopatho-*

- logic correlates and natural history of atypical chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2021;127(17): 3041-267.
3. Giri S, Pathak R, Martin MG, Bhatt VR. Characteristics and survival of BCR/ABL negative chronic myeloid leukemia: a retrospective analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Ther. Adv. Hematol*. 2015; 6(6): 308-12.
 4. Dhakal P, Gundabolu K, Amador C, Rayamajhi S, Bhatt VR. Atypical chronic myeloid leukemia: a rare entity with management challenges. *Future Oncol*. 2018; 14(2): 177-85.
 5. Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS, Rogers HJ, Geyer JT, Chabot-Richards D et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014; 123(17): 2645-51.
 6. Crisà E, Nicolosi M, Ferri V, Favini C, Gaidano G, Patriarca A. Atypical Chronic Myeloid Leukemia: Where Are We Now? *Int J Mol Sci*. 2020;21(18): 6862.
 7. Dayyani F, Mougalian SS, Naqvi K, Shan J, Ravandi F, Cortes J, et al. Prediction model for mortality after intracranial hemorrhage in patients with leukemia. *Am J Hematol*. 2011; 86 (7): 546-9.
 8. Fujita M, Kamachi K, Yokoo M, Kidoguchi K, Kusaba K, Kizuka-Sano H, et al. Accelerated Phase of Atypical Chronic Myeloid Leukemia with Severe Disseminated Intravascular Coagulation at Initial Presentation. *Intern Med*. 2020; 59 (12): 1549-53.
 9. Castellino A, Santambrogio E, Rapezzi D, Massaia M. Atypical Myloid Chronic Leukemia: New Developments from Molecular Diagnosis to Treatment. *Medicina*. 2021; 57 (10): 1104.