



CASOS CLÍNICOS

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN NIÑO DE 2 AÑOS. REPORTE DE CASO

CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA IN A 2 YEAR-OLD BOY. CASE REPORT

Dr. Amaru Calzada Ariel*, Dra. Peñaloza Rosario, Dra. Miguez Hortencia, Lic. Patón Daniela, Dra. Oropeza Mabel, Dr. Amaru Ricardo.

RECIBIDO: 14/07/2015

ACEPTADO: 04/05/2016

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica (LMC) representa el 3% de las leucemias pediátricas diagnosticadas y su incidencia es de 0,7 millones por año, extremadamente rara entre las edades de 1 a 14 años y debido a esta inusual presentación existen pocos casos descritos.

La patogénesis molecular de la LMC implica la fusión quimérica de la proteína BCR-ABL, cuyo aumento constitutivo de la actividad tirosina quinasa, contribuido por el componente ABL, parece ser el causante de la alteración molecular en la LMC. La identificación de esta proteína quimérica resultó en el desarrollo exitoso del mesilato de imatinib, fármaco que ha revolucionado el tratamiento de esta enfermedad.

El tratamiento con imatinib en niños ha logrado alcanzar un 90% de remisión completa a los 5 años, sustituyendo de esta manera al trasplante alogénico como primera línea de terapia. A continuación reportamos el caso de un niño de 2 años cuyo hemograma reportó: anemia microcítica moderada (hemoglobina de 11,7 g%), hiperleucocitosis (leucocitos $80,8 \times 10^9/L$), y trombocitosis ($721 \times 10^9/L$). Los estudios de citogenética, FISH y RT-PCR para BCR-ABL1 dieron positivos, confirmando el diagnóstico de LMC en fase crónica. Se inició inmediatamente el tratamiento con imatinib y a 3 años del diagnóstico el paciente se encuentra en remisión completa a nivel molecular, con ausencia del clon neoplásico y sin haber presentado efectos colaterales adversos de importancia.

Palabras Clave: Leucemia Mieloide Crónica, niño, imatinib

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) accounts for 3% of all diagnosed pediatric leukemias. It has an incidence of 0.7 million per year, rarely diagnosed between the ages of 1 to 14 years, so few cases have been reported.

The CML molecular pathogenesis involves a chimeric fusion of the BCR-ABL protein which increased constitutive tyrosine kinase activity contributed by ABL component seems to be the cause of the molecular alteration in CML. The identification of this chimeric protein resulted in the successful development of imatinib mesylate, a drug that has revolutionized the treatment of this disease.

* Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina UMSA, La Paz, Bolivia.

Correspondencia: Ariel Amaru Calzada. Email: a.amaru@icloud.com

Unidad de Biología Celular. Facultad de Medicina. Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia

The use of imatinib in children has reached 90% of complete remission at 5 years, replacing in this way the allogeneic transplant as first-line therapy. This report presents the case of a 2 year old child whose CBC reported: moderate microcytic anemia (hemoglobin 11.7 g%), hyperleukocytosis (leukocytes $80.8 \times 10^9 / L$) and thrombocytosis ($721 \times 10^9 / L$).

Cytogenetic, FISH and RT-PCR Studies for BCR-ABL1 were positive, confirming the diagnosis of CML in chronic phase. Treatment with imatinib was initiated immediately and 3 years after diagnosis the patient is in complete molecular remission with the absence of neoplastic clone and without having presented significant side effects.

Keywords: Chronic Myelogenous Leukemia, child, imatinib

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad de las células estaminales hematopoyéticas, como consecuencia de la translocación t(9,22)(q34;q11) conocida como cromosoma Philadelphia. Esta anomalía lleva a una yuxtaposición del gen ABL del cromosoma 9 y del gen BCR del cromosoma 22, dando como resultado al gen de fusión BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukemia virus) que codifica para el transcrito BCR-ABL y su proteína quimérica, la cual está caracterizada por una inusual actividad tirosina quinasa^{1,2}. Esta actividad parece ser la causante de la alteración molecular en la LMC.

La LMC en niños es inusual, su frecuencia es menor al 10% de todos los casos de esta neoplasia y menor al 3% de todas las leucemias pediátricas³. La incidencia es de 0,7 millones/año, poco frecuente entre las edades de 1 a 14 años, y debido a esta inusual presentación existen pocos casos descritos⁴.

Generalmente los niños afectados por este tipo de neoplasia son diagnosticados a una edad media de 12 años, y los principales síntomas son: astenia (45%-60%), dolor esplénico (20%-30%), pérdida de peso (15%-20%), y hemorragias (10%). En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza por medio del hemograma, el cual permite evidenciar un incremento de los leucocitos ($10-720 \times 10^6/ml$), anemia y trombocitosis en 60% de los casos⁵.

Independientemente de la edad, el curso natural de la enfermedad es la

progresión de la fase crónica a la fase acelerada y posteriormente a la fase blástica; el diagnóstico en la fase blástica es poco común, en estos casos suele realizarse un diagnóstico diferencial entre la LMC fase blástica y la leucemia aguda con el cromosoma Philadelphia positivo (Ph+)^{6,7,8}.

La identificación de la proteína quimérica BCR/ABL promovió el desarrollo exitoso del mesilato de imatinib (nombre comercial Glivec®, Novartis Pharmaceuticals), fármaco que ha revolucionado el tratamiento de esta enfermedad. El imatinib es un potente inhibidor competitivo de la tirosina quinasa de la proteína Abelson (ABL), que inhibe también otras proteínas como el c-kit y el PDGF-R (Platelet Derived Growth Factor Receptor)^{9,10}. La inhibición de la tirosina quinasa ha sido evaluada en varios estudios, demostrando una notable mejoría en la perspectiva de vida de los pacientes con LMC, y gracias a los resultados del ensayo clínico de fase III IRIS (International Randomized Study of Interferon versus STI571) se confirmó la seguridad y la eficacia a largo plazo del imatinib, convirtiéndolo actualmente en el tratamiento de primera línea recomendado por la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y la ELN (Europa Leukemia Net)^{11,12}.

Después de 15 años de uso clínico, los resultados satisfactorios del imatinib lograron un 87% de remisión completa e hicieron de la LMC el primer cáncer en el cual el tratamiento médico puede dar al paciente una expectativa de vida normal, cambiando así el curso natural de esta enfermedad. Considerando

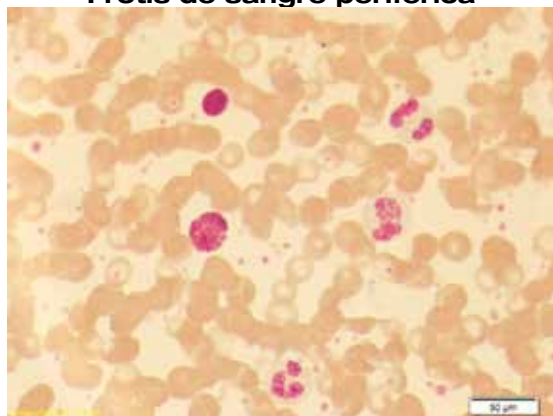
que la expectativa de sobrevivida en pacientes con LMC era de 2-3 años en la así llamada “era pre-imatinib”, estos resultados han sido posibles gracias a la combinación de dos características del medicamento, su alta especificidad contra la proteína quimérica y su alta seguridad clínica¹³.

Es por todos estos resultados, que el rol del trasplante hematopoyético alogénico en primera remisión de las LMC es cada vez menos utilizada¹⁴.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Un niño de 2 años de edad sin antecedentes patológicos de importancia presentó, 2 meses antes del diagnóstico, astenia, dolor óseo generalizado y pérdida de apetito; al examen físico, presentó palidez y aumento de las dimensiones del bazo. El hemograma reportó anemia microcítica (hemoglobina de 11,7 g/dl), hiperleucocitosis ($80,8 \times 10^9/L$) y trombocitosis ($721 \times 10^9/L$). El frotis de la sangre periférica (Figura N° 1) evidenció eritrocitos maduros microcíticos e hipocrómicos, neutrofilia asociada a basofilia y blastos (1%). El estudio de biopsia osteomedular reflejó una marcada hiperplasia mieloide (100% de celularidad); megacariocitos aumentados en número con frecuentes formas pequeñas monolobuladas y blastos menos del 3% de la población total.

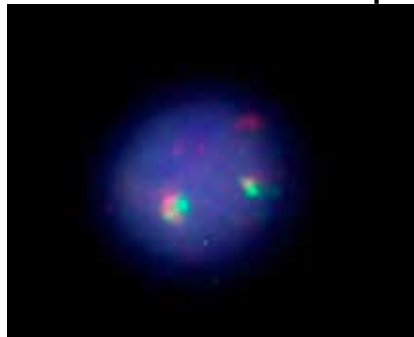
Figura N° 1
Frotis de sangre periférica



El estudio de FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) reportó 46, XY, t(9;22)

(q34;q11.2) con el gen de fusión BCR-ABL1 (Figura N° 2). El test de RT-PCR (*Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction*) para BCR-ABL1 fue positivo. Todos los datos obtenidos confirmaron el diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica.

Figura N° 2
Gen de fusión BCR-ABL1 por



El paciente inició tratamiento ambulatorio con mesilato de imatinib 200 mg/día en agosto de 2010; posteriormente, los estudios de enfermedad mínima residual por RT-PCR para BCR-ABL1 fueron negativos desde el enero 2012 hasta Marzo del 2015.

DISCUSIÓN

La Leucemia Mieloide Crónica es poco frecuente en niños menores de 4 años, los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad aún son desconocidos, aunque hay evidencias de que las radiaciones ionizantes juegan un rol importante, así mismo no existe una predisposición étnica o genética.

La disponibilidad de una terapia molecular dirigida, ha cambiado profundamente el manejo de la LMC y los conceptos generales acerca del tratamiento del cáncer. Actualmente, gracias a su actividad terapéutica y perfil de seguridad, el imatinib es la primera línea de tratamiento para la LMC en fase crónica. El 90% de los niños diagnosticados con LMC sobreviven a los 5 años desde el diagnóstico.

Este caso ilustra un diagnóstico oportuno y un manejo terapéutico exitoso de la LMC en un niño de 2 años, con un clon neoplásico sensible al medicamento inhibidor de la tirosina quinasa (ITK).

REFERENCIAS

1. Hughes TP, Saglio G, s-Cardama AQA, Mauro MJ, Kim DW, Lipton JH, et al. BCR-ABL1 mutation development during first-line treatment with dasatinib or imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2015 Jun 29;:1-36.
2. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Nature Publishing Group*; 2015 May 5;29(6):1336-43.
3. Man L, Rashidi A, Lowe EJ, Fisher SI. Chronic myelogenous leukemia in a 4-year-old boy. *Eur J Haematol*. 2013 Jun 15;91(3):286-6
4. Eskazan AE, Ayer M, Kantarcioglu B, Arica D, Demirel N, Aydin D, et al. First line treatment of chronic phase chronic myeloid leukaemia patients with the generic formulations of imatinib mesylate. *Br J Haematol*. 2014 May 10;167(1):139-41.
5. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):872-84.
6. Sweet K, Zhang L, Pinilla-Ibarz J. Biomarkers for determining the prognosis in chronic myelogenous leukemia. *J Hematol Oncol*. *Journal of Hematology & Oncology*; 2013 Jul 19;6(1):1-1.
7. Gambacorti-Passerini C, Piazza R. How I treat newly diagnosed chronic myeloid leukemia in 2015. *Am J Hematol*. 2014 Nov 24;90(2):156-61.
8. Oehler VG. Update on current monitoring recommendations in chronic myeloid leukemia: practical points for clinical practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. American Society of Hematology; 2013 Jan 1;2013:176-83.
9. Branford S, Kim D-W, Soverini S, Haque A, Shou Y, Woodman RC, et al. Initial molecular response at 3 months may predict both response and event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2012 Dec 10;30(35):4323-9.
10. Rizzieri D, Moore JO. Implementation of management guidelines for chronic myeloid leukemia: perspectives in the United States. *P T*. 2012 Nov;37(11):640-8.
11. Baccarani M, Pileri S, Steegmann J-L, Muller M, Soverini S, Dreyling M, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Oxford University Press; 2012. pp. vii72-7.
12. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2012 Aug 23;87(9):903-14.
13. Maru Y. Molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Cancer Sci*. 2012 Jul 11;103(9):1601-10.
14. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012 Feb 23;119(8):1821-30.