Caso clínico
Rev Hematol Mex 2023; 24 (2): 106-111.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8371

Leucemia linfoblástica secundaria a linfoma linfoblástico con aparición de aplasia medular posinducción de Hyper-CVAD

Lymphoblastic leukemia secondary to lymphoblastic lymphoma with development of bone marrow aplasia post-induction of Hyper-CVAD.

Jonathan de Jesús Ulloa Peregrina, Lourdes Esthela Juan Lien Chang

Resumen

ANTECEDENTES: Las leucemias secundarias se definen ampliamente como un grupo de cánceres que surgen posterior a la existencia de una neoplasia maligna previa o en pacientes tratados previamente con terapia citotóxica, es decir, quimioterapia o radioterapia.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 32 años de edad con linfoma linfoblástico que recibió 8 ciclos de quimioterapia con posterior aparición de leucemia linfoblástica aguda secundaria que ameritó inicio de esquema quimioterápico de inducción a la remisión a base de Hyper-CVAD, con lo que mostró aplasia medular secundaria.

CONCLUSIONES: Las leucemias linfoblásticas secundarias son una afección poco caracterizada debido a la escasa bibliografía y ausencia de protocolos terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: Linfoma linfoblástico; leucemia linfoblástica aguda; quimioterapia de inducción.

Abstract

BACKGROUND: Secondary leukemias are broadly defined as a group of cancers that arise after the existence of a previous malignant neoplasm or in patients previously treated with cytotoxic therapy, that is, chemotherapy or radiotherapy.

CLINICAL CASE: A 32-year-old male patient with lymphoblastic lymphoma who received 8 cycles of chemotherapy with subsequent development of secondary acute lymphoblastic leukemia, requiring initiation of a remission induction chemotherapy scheme based on Hyper-CVAD, developing secondary bone marrow aplasia.

CONCLUSIONS: Secondary lymphoblastic leukemias are a poorly characterized condition due to limited literature and the absence of therapeutic protocols.

KEYWORDS: Lymphoblastic lymphoma; Acute lymphoblastic leukemia; Induction chemotherapy.

Hospital General Eduardo Vázquez N, Puebla, Puebla, México.

Recibido: marzo 2023

Aceptado: mayo 2023

Correspondencia
Jonathan de Jesús Ulloa Peregrina
jona_1328@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Ulloa-Peregrina JJ, Juan-Lien Chang LE. Leucemia linfoblástica secundaria a linfoma linfoblástico con aparición de aplasia medular posinducción de Hyper-CVAD. Hematol Méx 2023; 24 (2): 106-111.

ANTECEDENTES

Las leucemias secundarias se definen ampliamente como un grupo de cánceres que surgen posterior a la existencia de una neoplasia maligna previa o en pacientes tratados previamente con terapia citotóxica, es decir, quimioterapia o radioterapia.[1,2]

El grupo más importante de leucemias relacionadas con la terapia es el asociado con agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II, como etopósido, doxorrubicina y mitoxantrona, que se han asociado con anomalías citogenéticas específicas en los cromosomas 5 o 7 y en el gen MLL (11q23).[2,3,4]

El curso y el pronóstico dependen de las características clínicas citogenéticas y moleculares al momento del diagnóstico.

Si bien la leucemia mieloide aguda secundaria (LMA-s) se ha descrito ampliamente, se sabe muy poco acerca de la leucemia linfoblástica aguda secundaria (LLA-s).

Las series de casos aislados informan una tasa de leucemia linfoblástica aguda secundaria menor del 1% de todas las leucemias agudas;[5] su patogenia se atribuye principalmente al efecto de las terapias citotóxicas en las células progenitoras hematopoyéticas.[2]

Normalmente, la topoisomerasa II desempeña múltiples funciones para la supervivencia celular, así como replicación, transcripción, condensación y segregación cromosómica, permitiendo que un segmento de ADN de doble hebra pase a través de otro logrando así alterar su topología.

Los inhibidores de la topoisomerasa II generan ruptura de la doble cadena del ADN ocasionando muerte celular, por ello sus efectos secundarios generan alteraciones genéticas, principalmente MLL, PML, RARA y AML1 (RUNX1), y traslocaciones cromosómicas, como 11q23, siendo el tipo más frecuente de translocación en t-AML y las leucemias agudas.[6]

Se ha descrito que la latencia desde el primer diagnóstico de neoplasia maligna hasta el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda secundaria es de 60 a 77 meses; los pacientes con antecedentes de neoplasias hematológicas, así como portadores del reordenamiento del gen MLL en comparación con otros subgrupos citogenéticos, muestran un periodo de latencia más corto.[1,5,7]

El cáncer de mama ha sido el diagnóstico previo mayormente reportado, seguido de neoplasias linfoproliferativas (linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple) y de tiroides, pulmón, cerebro, ovario y próstata;[2,8,9,10] asimismo, los antecedentes familiares de linfomas parecen aumentar cinco veces el riesgo de leucemia aguda secundaria.[7]

Es escasa la bibliografía del tratamiento de las leucemias secundarias por la ausencia de estudios prospectivos que comparen directamente los resultados, además de una preocupación respecto a una mayor morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento dada la exposición previa a terapias citotóxicas.

Puede esperarse que los pacientes con leucemia secundaria tengan una tasa de respuesta completa inicial de poco más del 50%, la mayoría de ellos recaen y los estudios sugieren que pese a continuar con quimioterapia intensiva posterior a la remisión, solo alrededor del 10% pueden ser supervivientes a largo plazo.

El esquema de quimioterapia de Hyper-CVAD con o sin inhibidores de tirosina cinasa, ha sido uno de los regímenes mayormente prescritos para inducir a la remisión a estos pacientes aun sin lograr definirse como esquema de primera

línea, y particularmente cuando un paciente con leucemia linfoblástica aguda secundaria se está considerando para trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TaCPH).

En los adultos más jóvenes, si se dispone de un hermano donante HLA compatible, el TaCPH puede ser la opción preferida y, probablemente, represente la única posibilidad de curación, aunque no existen datos de estudios prospectivos que lo establezcan de manera absoluta.

Los adultos mayores, que no toleren los efectos secundarios de quimioterapia intensiva, podrían ser incluidos en ensayos clínicos de terapias dirigidas. Esta área de terapéutica continúa siendo insatisfactoria y se necesitan mayores estudios que demuestren efectividad en los esquemas de tratamiento.[2,3]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 32 años de edad que inició su padecimiento actual en diciembre de 2018 con inflamación y crecimiento de la glándula parótida izquierda, de rápida evolución; acudió con un médico particular quien decidió tratarla como parotiditis, con medicamentos no especificados, sin alivio de los síntomas. En marzo de 2019 tuvo nuevo aumento de tamaño de la tumoración del cuello, acudiendo a hospital particular, donde le solicitaron tomografía que evidenció una tumoración en el lado izquierdo del cuello de 10 cm en su diámetro mayor (no se cuenta con estudio, ni reporte), por lo que fue programado para biopsia de parótida izquierda y de tejido periparotideo, que se realizó el 7 de junio de 2019, reportando linfoma linfoblástico con inmunohistoquímica positiva para Bcl2, CD3 y TdT (**Figuras 1, 2 y 3**). El paciente fue valorado por un hematólogo externo, quien inició quimioterapia de primera línea CHOP-*like* (sin prednisona ni antraciclina por aparente cardiotoxicidad temprana) por ocho ciclos, inició el 15 de junio de 2019 y finalizó el 29 de noviembre de 2019, disminuyendo la

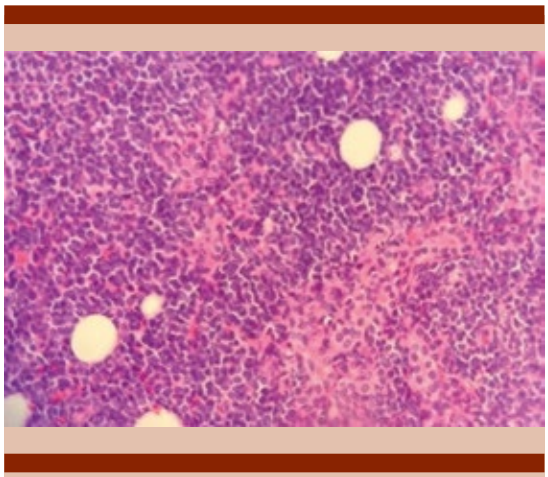

Figura 1. Hematoxilina y eosina (ganglio linfático).

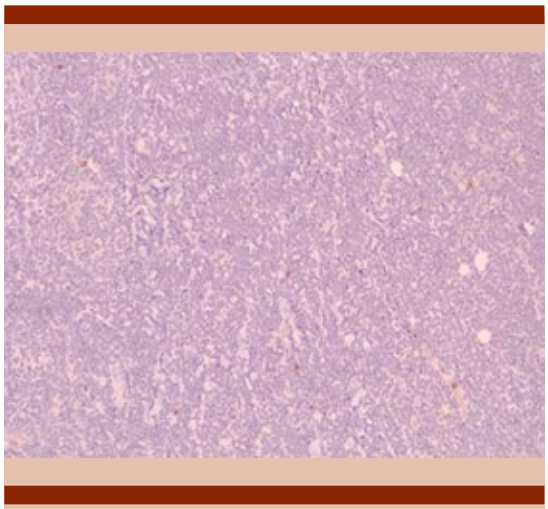

Figura 2. Mieloperoxidasa (ganglio linfático).

lesión tumoral a 18 mm en su diámetro mayor y ganglios aislados de 14 y 15 mm en el cuello, con reducción del 53% respecto al basal, lo que se catalogó como respuesta parcial de acuerdo con RECIST 1.1. Fue valorado por el servicio de Radiooncología, donde se decidió aplicar radioterapia 3600 cGy en 18 sesiones finalizando el 31 de julio de 2020. Se documentó remisión completa con nuevo estudio tomográfico. Fue valorado por primera vez en nuestro servicio el

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8371

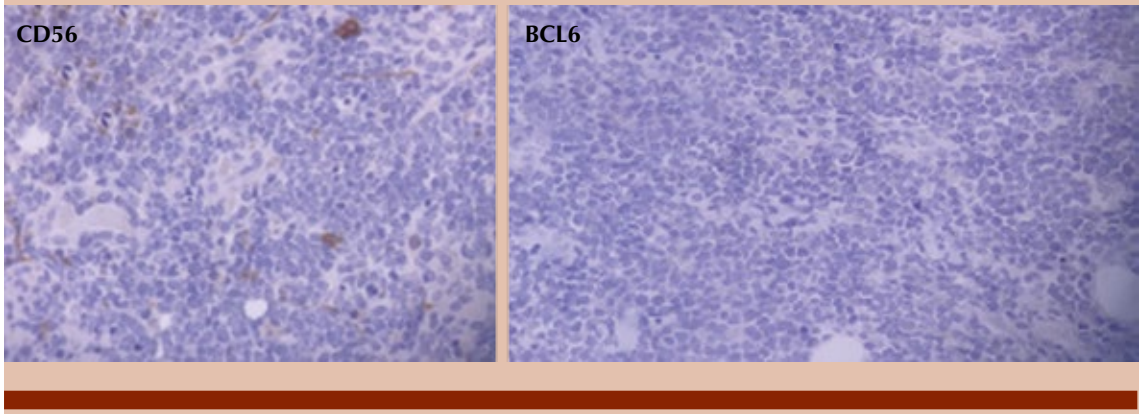

Figura 3. CD56, BCL6 (ganglio linfático).

5 de octubre de 2020 con una nueva tomografía simple y contrastada de cuello, tórax, abdomen y pelvis con fase venosa tardía negativa a lesiones medibles y no medibles. En noviembre de 2020 acudió a consulta de Hematología de nuestra unidad con mal estado general, palidez tegumentaria y diaforesis profusa con el siguiente resultado de citometría hemática: leucocitos 3.7/µL, neutrófilos 0.9/µL, linfocitos 2.4/µL, hemoglobina 11.9 g/dL, plaquetas 30,000/µL, química sanguínea DHL 884 U/L, realizándose aspirado de médula ósea con reporte del 100% de blastos, los cuales medían 12 a 16 micras de diámetro, con citoplasma escaso y vacuolas en su interior, núcleos abigarrados la mayor parte cerebriformes, con 0 a 1 nucleolo evidente en su interior. Inmunofenotipo con detección del 74% de blastos, CD45+, HLA-DR+, CD34-, TdT+, CD10+, CD19+, CD79+, CD33+, concluyendo leucemia aguda linfoblástica B común con aberrante CD33 secundaria a linfoma linfoblástico de células T, decidiéndose inicio de quimioterapia de inducción a la remisión con esquema Hyper-CVAD invertido fase B el día 11 de noviembre de 2020 aplicando cada fase con intervalos de 28 días; recibió última fase el 23 de junio de 2021, completándose los cuatro ciclos y documentando no detección de la clona maligna por citometría de flujo (enfermedad mínima residual de médula ósea negativa).

El 18 de agosto de 2021 ingresó el paciente al servicio de Urgencias con síndrome hemorragíparo por gingivorragia, documentando citometría hemática con leucocitos 320/µL, neutrófilos 144/µL, hemoglobina 4.8 g/dL, plaquetas 27,000/µL. Ante la sospecha de recaída medular se realizó biopsia de médula ósea con reporte de celularidad 30% (**Figura 4**), presencia de las 3 series celulares, TdT negativo, CD3 negativo, descartando infiltración leucémica o linfomatosa. Se concluyó aplasia medular secundaria y continuó con quimioterapia de mantenimiento con esquema POMP ajustada (mercaptopurina 50% y metotrexato 44%), sin reinducciones para mantener cifras celulares aceptables en sangre periférica. El 7 de junio de 2022 el paciente mostró citometría hemática con leucocitos 2.6/µL, neutrófilos 0.9/µL, hemoglobina 14 g/dL, plaquetas 58,000/µL, por lo que se realizó aspirado de médula ósea con enfermedad mínima residual negativa a fenotipo neoplásico; nuevamente se ajustó la dosis de quimioterapia de mantenimiento POMP (metotrexato 20% y mertaptopurina 50%). En el seguimiento el 18 de agosto de 2022 el paciente continuaba con

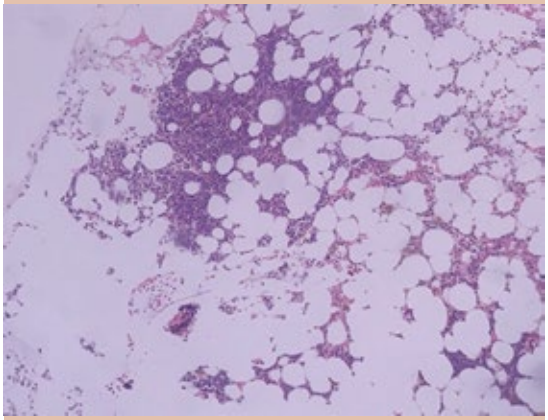

Figura 4. Médula ósea 10 x.

esquema de quimioterapia POMP ajustada a dichas dosis; la citometría hemática de control mostró leucocitos 2.8/µL, neutrófilos 1.6/µL, plaquetas 113,000/µL, hemoglobina 13.6 g/dL.

DISCUSIÓN

Las leucemias linfoblásticas secundarias son una afección poco caracterizada debido a la escasa bibliografía y ausencia de protocolos terapéuticos, no siendo posible estimar la supervivencia ni elegir entre un esquema quimioterápico u otro. Probablemente sea una afección infradiagnosticada debido a la alta mortalidad a corto y mediano plazo, enmascarando síntomas con la neoplasia maligna de base. Se asocia principalmente con agentes quimioterápicos, como los inhibidores de la topoisomerasa II y los agentes alquilantes, que son prescritos frecuentemente en la mayor parte de regímenes quimioterápicos para tratar distintos tipos de cáncer, principalmente de mama y linfomas. Nuestro paciente tenía el antecedente de haber recibido ciclofosfamida desconociéndose la dosis, que pudo ser el desencadenante de la leucemia.

Se decidió iniciar quimioterapia con esquema Hyper-CVAD, que ha sido el mayormente prescrito, con lo que manifestó múltiples cuadros de neutropenia febril con alivio de la misma al mostrar recuperación de la serie granulocítica, con adecuada respuesta en cada ciclo, con enfermedad mínima residual negativa a células neoplásicas al finalizar el primero y cuarto ciclo de quimioterapia documentando líquido cefalorraquídeo negativo a infiltración leucémica, lo que mejora el pronóstico. Al evidenciarse aplasia medular secundaria, lo que podría estar asociado con las altas dosis de quimioterápicos, decidió ajustarse la dosis de quimioterapia de POMP para mantener cifras aceptables en líneas celulares periféricas. Actualmente, el paciente está terminando mantenimiento vía oral y se ha reintegrado completamente a las actividades de la vida diaria.

REFERENCIAS

1. Ferraro F, Gao F, Stockerl-Goldstein K, Westervelt P, DiPersio JF, Ghobadi A. Secondary acute lymphoblastic leukemia, a retrospective analysis from Washington University and meta-analysis of published data. Leuk Res 2018 ; 72: 86-91. doi: 10.1016/j.leukres.2018.07.024.
2. Aldoss I, Stiller T, Tsai NC, Song JY, Cao T, Bandara NA, Salhotra A, Khaled S, Aribi A, Al Malki MM, Mei M, Ali H, Spielberger R, O'Donnell M, Snyder D, Slavin T, Nakamura R, Stein AS, Forman SJ, Marcucci G, Pullarkat V. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia has distinct clinical and cytogenetic features compared to *de novo* acute lymphoblastic leukemia, but outcomes are comparable in transplanted patients. Haematologica 2018; 103 (10): 1662-1668. doi: 10.3324/haematol.2018.193599.
3. Rowe JM. Therapy of secondary leukemia. Leukemia 2002; 16 (4): 748-750. doi: 10.1038/sj.leu.2402456.
4. Piszcz J, Bolkun L, Cichocka E, Kloczko J. Secondary acute lymphoblastic leukaemia in a multiple myeloma patient. Contemporary oncology (Poznan, Poland) 2012; 16 (6): 593-595. doi: 10.5114/wo.2012.32497.
5. Ganzel C, Devlin S, Douer D, Rowe JM, Stein EM, Tallman MS. Secondary acute lymphoblastic leukaemia is constitutional and probably not related to prior therapy. Br J Haematology 2015; 170 (1): 50-55. doi: 10.1111/bjh.13386.
6. Cowell IG, Austin CA. Mechanism of generation of therapy related leukemia in response to anti-topoisomerase II agents. Int J Environ Res Public Health 2012; 9 (6): 2075-2091. doi: 10.3390/ijerph9062075.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8371

7. Pagano L, Pulsoni A, Tosti ME, Annino L, et al. Acute lymphoblastic leukaemia occurring as second malignancy: report of the GIMEMA Archive of Adult Acute Leukaemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. Br J Haematol 2001; 106 (4): 1037-1040. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01636.x

8. Swaika A, Frank RD, Yang D, Finn L, et al. Second primary acute lymphoblastic leukemia in adults: a SEER analysis of incidence and outcomes. Cancer Med 2018; *7* (2): 499-507. doi: 10.1002/cam4.1266.

9. Rosenberg AS, Brunson A, Paulus JK, Tuscano J, et al. Secondary acute lymphoblastic leukemia is a distinct clinical entity with prognostic significance. Blood Cancer J 2017; 7 (9): e605. doi: 10.1038/bcj.2017.81.

10. Shivakumar R, Tan W, Wilding GE, Wang ES, et al. Biologic features and treatment outcome of secondary acute lymphoblastic leukemia--a review of 101 cases. Ann Oncol 2008; 19 (9): 1634-1638. doi: 10.1093/annonc/mdn182.