

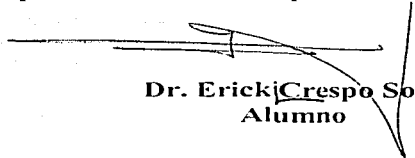
11218  
1

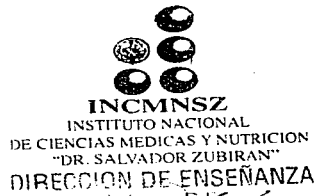
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRAN

SUPERVIVENCIA, CARACTERÍSTICAS CLINICAS Y DE  
LABORATORIO EN LEUCEMIAS  
MEGACARIOBLÁSTICAS *DE NOVO* Y SECUNDARIA

En opción al Título de especialista en Hematología

  
Dr. Erick Crespo Solis  
Alumno



  
Dr. Xavier López Karpovitch  
Tutor

  
Dr. Luis F. Uscanga Domínguez  
Director de Enseñanza

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

SUBDIRECCIÓN  
DIVISIÓN  
REGISTRADO

2003

A



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# La Revista de Investigación Clínica

Organismo Oficial del  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

EDITOR  
Dr. Gerardo Gamba

EDITORES ASOCIADOS  
Dr. Mario Cardiel  
Dr. Miguel Herrera  
Dr. Fernando Larrea  
Dr. Armando Tovar  
Dra. Angelina Villasis

EDITOR FORO CLINICO  
Dr. Eduardo Carrillo

12 de junio de 2003

Dr. Xavier López Karpovitch  
Departamento de Hematología y Oncología  
Instituto

03-027

Estimado Dr. López:

El Comité Editorial ha decidido aceptar para publicación su artículo intitulado: "Supervivencia, características clínicas y de laboratorio en Leucemias Megacarioblásticas de novo y secundaria" el cual aparecerá publicado próximamente.

Gracias por contribuir con *La Revista*. Esperamos contar nuevamente con su valiosa colaboración.

Atentamente,

  
Dr. Gerardo Gamba  
Editor en Jefe.

TESIS CON  
FALSA DE ORIGEN

Vasco de Quiroga 15, Tlalpan 14000, México D.F.  
Tel 5573-1200 ext 2305, Fax 5513-0420 email: ric@quetzal.innsz.mx

B

**SUPERVIVENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO EN LEUCEMIAS  
MEGACARIOBLÁSTICAS DE NOVO Y SECUNDARIA.**

Erick Crespo\*

Xavier López-Karpovitch\*

Jesús Abraham-Simón\*\*

Carmen Lome-Maldonado\*\*\*

Josefa Piedras\*

\*Departamento de Hematología y Oncología, \*\*Departamento de Inmunología y Reumatología y

\*\*\*Departamento de Patología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador  
Zubirán.

**Correspondencia:** Dr Xavier López-Karpovitch. Departamento de Hematología y Oncología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Tlalpan  
14000, México D.F.

**Correo electrónico:** [xlopezk@quetzal.innsz.mx](mailto:xlopezk@quetzal.innsz.mx)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

**Objetivo.** Describir la frecuencia y comparar las características clínicas, respuesta a tratamiento, supervivencia, los hallazgos hematológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos e histológicos en adultos con leucemia aguda megacarioblástica (LAMeg) *de novo* y fase blástica megacariocítica de la leucemia mieloide crónica (FBM-LMC). **Material y métodos.** Se revisaron los expedientes de los pacientes con LAMeg y FBM-LMC atendidos en nuestro Instituto entre julio de 1993 y diciembre de 2000. El linaje megacariocítico se estableció por la presencia de uno o más de los antígenos asociados a megacariocitos y/o plaquetas (CD41, CD42b y CD61) en >20% de los blastos. **Resultados.** En 90 meses ingresaron 277 enfermos con diagnóstico de leucemia aguda *de novo* y se identificaron 25 pacientes con fase blástica (FB) de leucemia mieloide crónica (LMC). La LAMeg correspondió al 9.6% de las LA mieloides (12 de 125 casos) y la FBM-LMC representó el 32% de las FB-LMC. Los blastos de los enfermos con LAMeg expresaron con mayor frecuencia el antígeno CD15 que los blastos de aquellos con FBM-LMC (83% y 37.5%;  $p < 0.05$ ) y lo contrario ocurrió con la mieloperoxidasa que fue positiva en el 50% y 10% de los casos con FBM-LMC y LAMeg, respectivamente ( $p < 0.05$ ). Sólo un paciente de cada grupo alcanzó remisión. Aún cuando la mediana de supervivencia fue menor en los enfermos con LAMeg (70 días) que en aquellos con FBM-LMC (175 días) la diferencia no alcanzó significación estadística. **Conclusión.** La LAMeg y FBM-LMC difieren en algunas características clínicas y de laboratorio y son padecimientos con pobre respuesta a tratamiento y supervivencia corta.

**Palabras clave.** Leucemia megacarioblástica. Fase blástica leucemia mieloide crónica.

Inmunofenotipo. Tratamiento. Supervivencia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**SURVIVAL, CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS IN *DE NOVO* AND  
SECONDARY MEGAKARYOBLASTIC LEUKEMIAS**

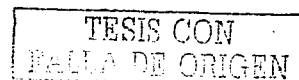
**ABSTRACT**

**Objective.** To describe the frequency and compare the clinical characteristics, treatment response, survival and hematologic, immunophenotypic, cytogenetic, and histologic findings in adult patients with acute megakaryoblastic leukemia (AMegL) and megakaryocytic blast crisis of chronic myeloid leukemia (MegBC-CML). **Material and methods.** The records of patients with AMegL and MegBC-CML attended in our institution between July 1993 and December 2000 were revised.

Megakaryocytic lineage was established by the presence of one or more megakaryocyte/platelet associated antigens (CD41, CD42b, and CD61) in >20% blast cells. **Results.** In 90 months, 277 patients with acute leukemia were admitted and 25 with chronic myeloid leukemia (CML) in blast crisis (BC) were identified. Twelve of 125 patients (9.6%) with acute myeloid leukemia were AMegL and 32% of cases with CML-BC were MegBC-CML. Leukemic cells of patients with AMegL expressed more frequently CD15 antigen than blast cells of those with MegBC-CML (83% and 37.5%;  $p < 0.05$ ). In contrast, blast cells expressing myeloperoxidase were present in 50% and 10% of cases with MegBC-CML and AMegL, respectively ( $p < 0.05$ ). Only one patient in each group obtained remission. Although median survival in patients with AMegL was lower (70 days) than in those with MegBC-CML (175 days) the difference did not reach statistical significance.

**Conclusion.** AMegL and MegBC-CML differ in some clinical and laboratory characteristics and are diseases with poor treatment response and short survival.

**Key words.** Megakaryoblastic leukemia. Chronic myeloid leukemia in blast crisis. Immunophenotype. Treatment. Survival.



## INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda megacarioblástica (LAMEg) es una enfermedad neoplásica maligna de la serie megacariocítica y constituye un subtipo de la leucemia aguda mieloblástica (LAM). La LAMEg fué integrada a la clasificación del Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) hasta 1985 y se le ha designado como la variante M7 de las LAM (1).

El origen de esta leucemia es heterogéneo, ya que acompaña a síndromes mielodisplásicos, síndromes mieloproliferativos crónicos, o bien, se presenta como leucemia aguda *de novo* o secundaria (2). Además, la LAMEg se asocia con síndrome de Down y se reconoce como la forma más frecuente de LAM en niños con este síndrome (3-7). La presentación clínica de la LAMEg es variable, sin embargo, cuando en un paciente se conjuntan cuenta plaquetaria normal o elevada, leucopenia y mielofibrosis, se establece sospecha clínica de LAMEg (8).

La LAMEg es una entidad de difícil diagnóstico debido a que no existen características citomorfológicas distintivas. No obstante, se han descrito algunos rasgos citomorfológicos que orientan al diagnóstico de LAMEg, tales como, células grandes de aspecto linfóide con citoplasma basófilo y evaginaciones de la membrana celular, o bien, blastos rodeados de plaquetas y acompañados de micromegacariocitos. Estas últimas características morfológicas se han relacionado con mayor frecuencia a las transformaciones agudas de síndromes mieloproliferativos crónicos (2, 8). Los blastos de LAMEg también se han clasificado como indiferenciados, monocíticos e incluso eritroides (8). Como consecuencia de los problemas para el diagnóstico de la LAMEg, ha sido difícil establecer con precisión la prevalencia de esta enfermedad. Se estima que 1% a 10% de los casos de LAM en adultos corresponden a LAMEg (8, 9) y en población infantil esta proporción es de 3.1% a 10% de los casos de LAM (4, 10).

Debido a que resulta imposible establecer el diagnóstico de LAMEg únicamente con base en los hallazgos citomorfológicos, el inmunofenotipo es la piedra angular del diagnóstico y para

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ello se han designado anticuerpos monoclonales (AcMo) que reconocen antígenos megacariocíticos-plaquetarios, tales como el CD41 (gpIIb/IIIa), CD42b (gpIb) y el CD61 (gpIIIa) (2). Otro dato relevante del inmunofenotipo de esta estirpe celular, es la baja frecuencia de casos con expresión de mieloperoxidasa (MPO), un marcador común en el resto de las LAM (11). Por otro lado, si no es posible obtener el inmunofenotipo, el diagnóstico de LAMeg se confirma al identificar actividad de peroxidasa plaquetaria, de factor VIII o de ambos mediante microscopía electrónica de las células malignas (2).

Las anomalías citogenéticas son múltiples en LAMeg; en niños, se ha descrito la translocación t(1;22) como característica de esta leucemia y restringida a este grupo de edad. Otras anomalías incluyen aneuploidia +3, +8, +19, +21 y monosomía 7, así como, cariotipo complejo y aberraciones en la banda q23 del cromosoma 11 (2, 12). En adultos se ha informado con frecuencia alteraciones del cromosoma 3: translocaciones t(3;3) (q21;q26) y t(3;12) (q25;p11.2) y la inv 3 (q21;q26), ésta última anomalía hasta en el 20% de los casos (9). Otros autores han informado la presencia de cariotipo complejo, monosomía 7, deleciones del cromosoma 5 y trisomía 8 (9, 13).

En general, 25% a 50% de los pacientes con LAMeg responden al tratamiento con quimioterapia lo que representa un índice de remisión completa (RC) inferior al resto de las LAM (9, 14-16). Sin embargo, es importante enfatizar que la mayoría de las series publicadas han incluido un número reducido de casos y además los esquemas de quimioterapia empleados han sido diferentes, ya que no en todos los pacientes se administró quimioterapia estándar con citarabina y antraciclénos. Sólo un estudio ha informado índices de RC de 73% y 84% con quimioterapia agresiva o dosis bajas de citarabina, respectivamente, aunque cabe señalar que en este trabajo se eliminaron a los pacientes con muerte temprana (17). La mayoría de las publicaciones informan que la supervivencia global de los adultos con LAMeg es corta, entre 5 meses a 10.4 meses (8, 9, 17).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Los objetivos del presente estudio incluyen describir la frecuencia y comparar las características demográficas y clínicas, la respuesta a tratamiento y supervivencia, así como, los hallazgos hematológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos e histológicos en adultos con LAMeg *de novo* y con fase blástica megacariocítica de la leucemia mieloide crónica (FBM-LMC).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MATERIAL Y MÉTODOS

De manera retrospectiva se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de LAMeg *de novo* y FBM-LMC, atendidos en el Departamento de Hematología y Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el periodo comprendido entre 1993 y 2000.

### *Estudio de aspirado de médula ósea*

El diagnóstico de LAM se hizo con base en los criterios de la FAB (18), cuando la cuenta de blastos en médula ósea (MO) fué igual o superior a 30%, posteriormente, a partir del año 2000, se adoptaron las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (19), que establece el diagnóstico de leucemia aguda con una cuenta de blastos >20% en MO. Cuando la muestra de aspirado de MO fue insuficiente, el diagnóstico se apoyó en la cuenta de blastos realizada en la impronta de la biopsia de hueso.

### *Diagnóstico mediante citometría de flujo*

La asignación de linaje megacariocítico se estableció por la presencia de uno o más de los antígenos relacionados con los megacariocitos-plaquetas: CD41 (gpIIb/IIIa, Pharmingen), CD61 (gpIIIa, Becton Dickinson) y CD42b (gpIb, Dako Glostrup) en > 20% de los blastos. Se consideró este punto de corte dado que, sólo en el 3% de las LAM diferentes a las megacarioblásticas, la expresión de los antígenos megacariocíticos-plaquetarios en los blastos osciló entre 15 y 18%; el 9% de los casos tuvieron entre 10 y 15% de blastos positivos y en el 88% de los casos la reactividad de estos antígenos estuvo presente en 0 a 9% de los blastos.

Las células leucémicas de la MO o de la sangre periférica, identificadas por la intensidad de expresión del antígeno CD45 junto con el patrón de dispersión lateral de luz, se analizaron mediante inmunofluorescencia directa después de lisar los eritrocitos. Se emplearon los siguientes AcMo conjugados con FITC, PE o PerCP, que identifican antígenos relacionados con linaje linfóide B: CD10, CD19, CD20, CD22 y CD79ac (c = citoplásmico); linfóide T: CD2, CD3c, CD5, CD7;

mieloide: CD13, CD14, CD15, CD33, CD64, MPOc; megacariocítico-plaquetario: CD41, CD61, CD42b y eritroide: CD71, glicoforina A. La positividad de un antígeno en particular se definió cuando >20% de blastos en ventana marcaron para el AcMo correspondiente.

#### *Cuadro clínico y características demográficas*

En todos los enfermos se registró el género, la edad, la presencia de organomegalias y adenopatía, síndrome anémico, fiebre, síndrome hemorragiparo y los datos de la citometría hemática al momento del diagnóstico. En los pacientes con FBM-LMC, se calculó el tiempo en días transcurrido entre el diagnóstico de LMC y la fase blástica.

#### *Evaluación de mielofibrosis y citogenética*

Se tomaron los bloques de parafina de las biopsias de hueso disponibles en el archivo del Departamento de Patología y se realizó tinción de retículo para evaluar mielofibrosis. La mielofibrosis se clasificó en grados I – IV (20), siempre por la misma hematopatóloga. Se analizaron los resultados del cariotipo realizados mediante citogenética convencional.

#### *Respuesta al tratamiento*

Se revisó el esquema de quimioterapia empleado y la respuesta a tratamiento. Se definió RC cuando se obtuvo una cuenta de blastos en MO <5%, además de recuperación de los parámetros hematológicos en sangre periférica (Hb >10 g/dL, neutrófilos totales >1 x 10<sup>9</sup>/L y plaquetas >100 x 10<sup>9</sup>/L). También se registraron los pacientes que recibieron más de un esquema de quimioterapia para inducir primera remisión. Se estimó la supervivencia libre de enfermedad como los días transcurridos entre la primera RC y la primera recaída. La supervivencia global se calculó como los días transcurridos desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la muerte o de la última consulta, anotando la causa de fallecimiento.

#### *Método estadístico*

Las variables continuas se expresaron en medias, medianas y desviación estandar; las dicotómicas en frecuencias y porcentajes. El análisis bivariado se realizó con la prueba de X<sup>2</sup> con

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

corrección de Yates para las variables dicotómicas y la prueba de *U-Mann Whitney* para variables continuas. Para evaluar la probabilidad de supervivencia en los pacientes con LAMeg y FBM-LMC se utilizaron curvas de Kaplan y Meier, y las diferencias se establecieron con la prueba de Log-Rank. El valor significativo de  $p$  se estableció en 0.05.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Entre julio de 1993 y diciembre de 2000 ingresaron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán 277 pacientes con diagnóstico de LA *de novo* y en este mismo periodo se estudiaron 25 pacientes con fase blástica de leucemia mieloide crónica (FB-LMC). De los pacientes con LA *de novo* y con FB-LMC, en 125 (45.1%) y 19 casos (76%), respectivamente, se estableció mediante inmunofenotipo la presencia de blastos de linaje mieloide.

El análisis de los marcadores megacariocíticos-plaquetarios mostró que 12 de los 125 pacientes con LAM *de novo* fueron LAMeg (9.6%) y 8 de los 19 pacientes con FB-LMC de linaje mieloide correspondieron a FBM-LMC (42%). El inmunofenotipo se realizó en MO en 7 pacientes con LAMeg y en 4 con FBM-LMC y en sangre periférica en 5 y 4 pacientes, respectivamente.

Como se muestra en las tablas 1 y 2, el CD13 fue el antígeno mieloide que se expresó con mayor frecuencia tanto en los pacientes con LAMeg (100%) como en aquellos con FBM-LMC (87.5%). El porcentaje de pacientes con expresión CD15 fue significativamente más alto en el grupo con LAMeg que en el de FBM-LMC (83% vs 37.5%;  $p < 0.05$ ) y lo contrario ocurrió con la MPOc que fue positiva en el 50% de los pacientes con FBM-LMC y en 10% de aquellos con LAMeg ( $p < 0.05$ ). En dos casos se identificaron marcadores linfoides B; un paciente con LAMeg cuyos blastos mostraron reactividad al CD22 y el otro con FBM-LMC quien mostró blastos positivos al CD10. De los marcadores empleados para identificar linaje linfóide T, se identificaron dos pacientes con blastos positivos al CD2, uno del grupo LAMeg y otro del FBM-LMC.

En general, la proporción de células positivas a los marcadores CD41 y CD61 no fue muy alto: en 11 casos osciló entre 20% y 39% y en 9 casos fue mayor de 30%. De los 3 casos en los que se estudiaron los 3 antígenos megacariocíticos, el porcentaje de células positivas al CD42b siempre fue inferior al obtenido cuando se empleó el CD41 o el CD61. No se observaron

TESIS CON  
FALLA EN ORIGEN

diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de blastos positivos para los antígenos CD7, CD14, CD33 y CD34 entre los pacientes con LAMeg y FBM-LMC.

Por morfología, en todos los enfermos con LAMeg se estableció diagnóstico de LAM; un caso con subtipo M1, un paciente con M2, uno con M3v, un enfermo con M4, tres con M7 y en 5 casos no se logró establecer el subtipo de LAM de acuerdo a la clasificación FAB (Tabla 1). De los pacientes con FBM-LMC, en un caso los blastos por morfología se identificaron como linfoides, en dos enfermos no se lograron clasificar los blastos y en 5 pacientes las células blásticas correspondieron a mieloblastos (Tabla 2).

En la tabla 3 se muestran algunas características demográficas, de laboratorio y clínicas en los dos grupos de pacientes estudiados. No se observaron diferencias significativas en edad y género en ambos grupos. Los enfermos con FBM-LMC presentaron con mayor frecuencia hepatomegalia en comparación con aquellos con LAMeg ( $p = 0.014$ ) y sólo una tendencia para mayor frecuencia de esplenomegalia en el grupo de FBM-LMC ( $p = 0.65$ ). Únicamente un paciente con LAMeg y otro con FBM-LMC presentaron enfermedad extramedular, manifestada como sarcoma granulocítico en tejidos blandos, y síndrome de lisis tumoral, respectivamente. El promedio de Hb fue exactamente el mismo en los dos grupos de enfermos, sin embargo, los pacientes con LAMeg presentaron con mayor frecuencia síndrome anémico ( $p = 0.042$ ). El número de plaquetas fue significativamente menor en los pacientes con LAMeg ( $p = 0.039$ ) y lógicamente este grupo mostró mayor tendencia a sangrado ( $p = 0.055$ ). En los enfermos con FBM-LCM el tiempo transcurrido entre la fase crónica y la primera fase blástica fue de  $3 \pm 2$  años (promedio  $\pm$  desviación estándar). Respecto a la respuesta a tratamiento, sólo un paciente de cada grupo alcanzó RC. La supervivencia a los 100 y 200 días en los grupos LAMeg y FBM-LMC fue de 30% y 70% ( $p = 0.18$ ) y de 22% y 38% ( $p = 0.41$ ), respectivamente. La mediana de supervivencia en los enfermos con LAMeg y FBM-LMC fue de 70 días y 175 días, respectivamente ( $p > 0.05$ ) (Figura 1).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La tinción de retículo para la evaluación de la mielofibrosis sólo se pudo practicar en 4 de los 12 pacientes con LAMeg y en 4 de los 8 casos con FBM-LMC. En el primer grupo se encontró algún grado de mielofibrosis en 3 de ellos: uno con grado I y dos con grado III, mientras que en los enfermos con FBM-LMC en todos se observó algún grado de mielofibrosis, uno con grado I, uno con grado II y dos con grado III.

De los pacientes con LAMeg el análisis citogenético fue exitoso sólo en 3 casos y todos presentaron cariotipos complejos, en dos de ellos se observaron pérdidas de los cromosomas 5 y 7, además de alteraciones en el brazo largo del cromosoma 11. En el grupo de enfermos con FBM-LMC, de 6 casos analizados, 4 de ellos sólo presentaron el cromosoma Filadelfia (translocación 9;22) sin otras anomalías en el cariotipo, un caso, además del Filadelfia presentó cariotipo complejo con múltiples pérdidas al azar y el otro paciente duplicó el cromosoma Filadelfia.

Todos los pacientes con LAMeg recibieron quimioterapia que consistió en arabinósido de citosina y daunorrubicina. A 10 enfermos se les aplicó esquema de quimioterapia 7+3 (arabinósido de citosina 100 mg/m<sup>2</sup>/día, en infusión continua de 24 horas por 7 días, y daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup> al día, en infusión de 30 minutos, los días 1 a 3. Un paciente recibió esquema de 7+3+3, que consistió en 3 días adicionales de dosis altas de arabinósido de citosina y al otro enfermo se le administró esquema de 7+3 con dosis modificadas de arabinósido de citosina (2 g/m<sup>2</sup>/día, durante 7 días). Solamente un paciente (8.3%) alcanzó RC con el esquema de 7+3 convencional, sin embargo estuvo un mes con mielosupresión grave y murió a los 19 días de haber logrado la RC. La muerte fue a consecuencia de sepsis por *candida tropical* y hemorragia pulmonar y su supervivencia global fue de 54 días. Los 11 enfermos restantes no alcanzaron RC con el primer ciclo de quimioterapia: a 8 de ellos se les administró un segundo ciclo de quimioterapia para intentar inducir remisión, sin embargo ninguno respondió al segundo esquema de tratamiento, que básicamente consistió en otra dosis de arabinósido de citosina/daunorrubicina, *v. gr.*, un segundo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

7+3 en tres casos, dosis altas de arabinósido de citosina con daunorrubicina en 4 pacientes y esquema de 5+2 en un caso. Al momento del análisis 11 de los 12 pacientes habían muerto, 7 de ellos por sepsis y 4 por progresión de la enfermedad. El promedio de supervivencia global de este grupo fue de 107.6 días, mediana 69.5 días (intervalo 19 a 291 días).

Respecto al tratamiento de los pacientes con FBM-LMC, se intentó inducir segunda fase crónica sólo en 3 enfermos y los esquemas empleados fueron 7+3 ó 5+2. En ellos, sólo uno alcanzó segunda fase crónica y permaneció en este estado 168 días para finalmente recaer con 70% de blastos en MO; el enfermo no respondió a dosis altas de arabinósido de citosina/mitoxantrona y falleció a consecuencia de progresión de la enfermedad 291 días después de haberse diagnosticado la primera fase blástica. Los otros dos pacientes en quienes se intentó inducir segunda fase crónica no entraron en remisión y murieron también de progresión de la enfermedad a los 119 y 135 días después del diagnóstico de fase blástica megacariocítica. Los otros 5 casos de FBM-LMC se trataron de manera paliativa. Al momento del análisis habían muerto 6 pacientes, 4 por progresión de la leucemia y 2 por sepsis. El promedio de supervivencia global de este grupo fue de 127.4 días, mediana 127 días (intervalo 1 a 291 días).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## DISCUSIÓN

Esta serie de casos de LAMeg y FBM-LMC es representativa de la enfermedad en un centro de concentración de pacientes con enfermedades hematológicas. Desde 1993 se ha realizado de manera sistemática la clasificación de las LA mediante inmunofenotipo celular por citometría de flujo, por lo que la frecuencia informada de 9.6% de LAMeg en nuestra serie es un reflejo confiable de la proporción que representa esta leucemia entre los otros tipos de LAM. Este dato concuerda con lo informado en otras series (8, 9). Respecto a la frecuencia con la que las FB-LMC son de linaje megacariocítico, ésta ha variado entre el 10% y 51% en diversos trabajos (21-24). En el presente estudio se encontró que 32% de las FB-LMC expresaron antígenos megacariocíticos-plaquetarios.

De los hallazgos relevantes del inmunofenotipo, Linari *et al* (25) encontraron que todos los pacientes con LAMeg expresaron los antígenos mieloides CD13 y el CD33. En nuestros enfermos con LAMeg, la expresión de los antígenos CD13 y CD33 fue de 100% y 83%, respectivamente. La expresión de MPOc constituye un hallazgo poco frecuente en LAMeg, habiéndose encontrado en el 27% de los casos en una serie de 15 pacientes con LAMeg (11). En nuestra serie la expresión de este marcador fue menor identificándose sólo en el 10% de los casos de LAMeg, mientras que los blastos en el 50% de los pacientes con FBM-LMC expresaron MPOc. Otra diferencia encontrada en nuestros enfermos fue la expresión del antígeno CD15 encontrándose significativamente mayor en aquellos con LAMeg (83%) que en los casos con FBM-LMC (37.5%). Estos resultados sugieren que los blastos de los pacientes con LAMeg son menos maduros que los blastos de los enfermos con FBM-LMC ya que el antígeno CD15 tiende a desaparecer con la maduración celular y la MPOc se expresa en células más diferenciadas. Nuestros hallazgos de inmunofenotipo mostraron que el porcentaje de células positivas al CD42b fue siempre inferior al obtenido cuando se empleó el CD41 o el CD61. El AcMo que identifica el complejo gp1b (CD42b) detecta una proporción más baja de blastos de serie megacariocítica en comparación con el AcMo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

que distingue al complejo gpIIb/IIIa (CD41) (26). Esto podría explicarse debido a que el CD42b aparece tardiamente durante la diferenciación megacariocítica, mientras que la gpIIIa (CD61) es el primer antígeno en ser expresado durante la maduración megacariocítica (26, 27). Únicamente el 25% de nuestros pacientes con LAMeg y ninguno con FBM-LMC se logró identificar, mediante morfología, blastos de estirpe megacariocítica lo que confirma que es indispensable emplear otros métodos diagnósticos, como el inmunofenotipo, para establecer de manera inequívoca el linaje megacariocítico en las leucemias.

En cuanto a la presentación clínica, como era de esperarse, los pacientes con FBM-LMC presentaron con mayor frecuencia hepatomegalia y cuentas plaquetarias altas y, los enfermos con LAMeg mostraron más frecuentemente síndrome anémico.

En pocas muestras de nuestros pacientes se pudo analizar el cariotipo, sin embargo llama la atención que no se encontraron anomalías en el cromosoma 3 como se ha informado en LAMeg. No obstante, se encontraron algunas de las aberraciones cromosómicas previamente descritas en esta leucemia tales como -5, -7 y alteración en el brazo largo del cromosoma 11 (9, 13). Como lo podría sugerir la citogenética, en ninguno de los pacientes se documentó síndrome mielodisplásico previo al diagnóstico de LAMeg.

Aunque solo en un tercio de nuestros enfermos se practicó estudio histológico para evaluar la presencia de mielofibrosis, la incidencia de ésta fue alta de 75% en LAMeg y 100% en FBM-LMC. Esto coincide con lo informado por otros autores en LAMeg (65%) y FBM-LMC (90%) (8).

Es importante señalar que nuestros pacientes, tanto aquellos con LAMeg como con FBM-LMC, presentaron respuesta a tratamiento y supervivencia semejantes. Respecto a la respuesta a tratamiento, nuestra serie informa la más baja respuesta (8%) en comparación con otros autores (25-50%) (9, 14-16), lo que podría ser el reflejo de diferencias en los esquemas de quimioterapia o en el diseño de los estudios. El presente trabajo es una cohorte retrospectiva de enfermos con LAMeg que fueron tratados con esquemas estándar de quimioterapia (todos recibieron

arabinósido de citosina/daunorrubicina), lo que lo hace diferente de otros estudios en los se han empleado diversos esquemas de tratamiento incluido el trasplante de células hemopoyéticas. Además, no se puede pasar por alto las diferencias de metodología entre los estudios; nosotros reportamos resultados retrospectivos sobre la experiencia en un grupo de pacientes con LAMeg y FBM-LMC, a diferencia de otros estudios que se diseñaron como protocolos prospectivos de respuesta a tratamiento. A pesar de la gran diferencia en la respuesta a tratamiento, la supervivencia global encontrada por nosotros no difiere en mucho con la informada por otros, lo que apoya que esta enfermedad tiene un comportamiento más agresivo que el resto de las LAM (8, 9, 17).

En base a nuestros resultados se concluye: a) la LAMeg correspondió al 9.6% de las LAM y la FBM-LMC representó el 32% de las FB-LMC, b) los blastos de la LAMeg y FBM-LMC expresaron con mayor frecuencia los antígenos CD41 y CD61 que el antígeno CD42b, c) al parecer las células leucémicas de la LAMeg son menos diferenciadas que los blastos de la FBM-LMC, d) la similitud de las anormalidades citogenéticas encontradas en LAMeg y FBM-LMC sugieren que una proporción de las LAMeg clasificadas como *de novo* sean secundarias a mielodisplasia, e) la LAMeg y FBM-LMC difieren en algunas características clínicas y de laboratorio y son padecimientos con pobre respuesta a tratamiento y supervivencia corta.

Dado que los esquemas estándar de quimioterapia a base de arabinósido de citosina y antraciclenos no parecen ser efectivos en LAMeg y FBM-LMC, es necesario diseñar nuevas estrategias de tratamiento para estos pacientes que incluyan la utilización de nuevos fármacos y trasplante alogénico de células hemopoyéticas tan pronto se logre la remisión.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, *et al.* Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7): a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:460-2
2. Athale UH, Razzouk BI, Raimondi SC, Tong X, Behm FG, Head DR, *et al.* Biology and outcome of childhood acute megakaryoblastic leukemia: a single institution experience. *Blood* 2001;97:3727-32
3. Lange BJ, Kobrinsky N, Bernard DR, Arthur DC, Buckley JD, Howells WB, *et al.* Distinctive demography, biology and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood* 1998;91:608-15.
4. Ravindranath Y, Abella E, Krischer JP, Wiley J, Inoue S, Harris M, *et al.* Acute myeloid leukemia (AML) in Down's syndrome is highly responsive to chemotherapy: experience on Pediatric Oncology Group AML Study 8498. *Blood* 1992;80:2210-4.
5. Zipursky A, Brown E, Christensen H, Sutherland R, Doyle J. Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Semin Perinatol* 1997;21:97-101.
6. Zubizarreta P, Felice MS, Alfaro E, Fraquelli L, Casak S, Quinteros R, *et al.* Acute myelogenous leukemia in Down's syndrome: report of a single pediatric institution using BFM treatment strategy. *Leuk Res* 1998; 22: 465-72.
7. Zipursky A, Peeters M, Poon A. Megakaryoblastic leukemia and Down's syndrome- a review. *Prog Clin Biol Res* 1987; 246: 33-56.
8. San Miguel JF, Gonzalez M, Cañizo MC, Ojeda E, Orfao A, Caballero MJ, *et al.* Leukemias with megakaryoblastic involvement: Clinical, hematologic and immunologic characteristics. *Blood* 1988;72:402-7.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

9. Tallman MS, Neuberg D, Bennet JM, Francois CJ, Paietta E, Wiernik PH, *et al.* Acute megakaryocytic leukemia: Eastern Cooperative Oncology Group Experience. *Blood* 2000;96:2405-11.
10. Creutzig U, Ritter J, Schellong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. AML-BFM Study Group. *Blood* 1990;75:1932-40.
11. Cuneo A, Mecucci C, Kerim S, Vandenberghe E, Dal Cin P, Van Orshoven A, *et al.* Multipotent stem cell involvement in megacaryoblastic leukemia: Cytologic and cytogenetic evidence in 15 patients. *Blood* 1989; 74:1781-90.
12. Carrol A, Civin C, Schneider N, Dahl G, Pappo A, Bowman P, *et al.* The t(1;22) (p13;q13) is nonrandom and restricted to infants with acute megacarioblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1991;78:748-52.
13. Glassman W, Loeffler H. Acute megakaryoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1995;18:69-73.
14. Bain BJ, Catovsky D, O'Brien M, Prentice HG, Lawlor E, Kumaran TO, *et al.* Megakaryoblastic leukemia presenting as acute myelofibrosis: a study of four cases with the platelet myeloperoxidase reaction. *Blood* 1981;58:206-13
15. Innes DJ, Mills SE, Walker GK. Megakaryocytic leukemia: identification utilizing anti-factor VIII immunoperoxidase. *Am J Clin Pathol* 1982;77:107-10.
16. Bird T, Proctor SJ. Malignant myeloesclerosis: myeloproliferative disorder or leukemia? *Am J Clin Pathol* 1977;67: 512-20.
17. Ruiz-Arguelles GJ, Lobato-Mendizabal E, San Miguel JF, González M, Caballero MD, Ruiz-Arguelles A, *et al.* Long-term results for acute megakaryoblastic leukemia patients: a multicentre study. *Br J Haematol* 1992;82: 671-5.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

18. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, *et al.* Proposals for the classification of acute leukemias: French-American-British (FAB) Cooperative group. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
19. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink K, Vardiman J, *et al.* World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.
20. Ward HP, Block MH: The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. *Medicine* 1971;50:357-420.
21. San Miguel JF, Tavares de Castro J, Matutes E, Rodriguez B, Polli N, Zola H, *et al.*: Characterization of blast cells in chronic granulocytic leukaemia in transformation, acute myelofibrosis and undifferentiated leukemia. II. Studies with monoclonal antibodies and terminal transferase. *Br J Haematol* 1985;59:297-309.
22. López-Karpovitch X, Cárdenas R, Piedras J. Immunophenotypic characteristics of the blast crisis in chronic myeloid leukemia. *Rev Invest Clin* 1997;49:31-6
23. Bethelheim P, Lutz D, Majdic O, Paietta E, Linkesch W, Neumann E, *et al.* Cell lineage heterogeneity in blast cell crisis of chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1985;59:395-409.
24. Griffin JD, Todd RF III, Ritz J, Nadler LM, Canellos GP, Rosenthal D, *et al.* Differentiation patterns in the blastic phase of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1983;61:85-91.
25. Linari S, Vannuchii AM, Ciolli S, Leoni F, Caporale R, Grossi A, *et al.* Coexpression of erythroid and megakaryoblastic genes in acute erythroblastic (FAB M6) and megakaryoblastic (FAB M7) leukemias. *Br J Haematol* 1998;102:1335-37.
26. Vinci G, Tabillo A, Deschamps JP, Van Haeke D, Henri A, Guichard J, *et al.* Immunological study of in vitro maturation of human megakaryocytes. *Br J Haematol* 1984;56:589-605.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

27. Vainchenker W, Deschamps JL, Bastin JM, Guichard J, Titeux M, Breton-Gorius J, et al. Two monoclonal anti-platelet antibodies as markers of human megakaryocytic maturation. Immunofluorescent staining and platelet peroxidase detection in megakaryocyte colonies and in vivo cells from normal and leukemic patients. *Blood* 1982;59:514-21.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Porcentaje de expresión de cada uno de los antígenos en los blastos de los pacientes con leucemia aguda megacarioblástica.

Paciente	FAB	CD13	CD14	CD15	CD33	CD7	CD34	MPO	CD41	CD61	CD42b
1	M7	38	7	4	48	17	58	0	27	NP	20
2	M1	37	12	44	22	NP	57	0	25	NP	NP
3	NC	36	33	25	60	16	3	NP	26	NP	NP
4	M4	35	4	74	12	6	45	5	30	NP	NP
5	M2	73	23	52	70	15	25	17	42	NP	NP
6	M7	76	7	22	88	49	91	NP	44	33	12
7	NC	69	1	31	1	16	74	12	28	23	14
8	M3v	81	1	20	65	6	86	57	NP	36	NP
9	M7	70	2	22	30	23	67	4	NP	25	NP
10	NC	48	11	31	39	25	96	4	32	14	NP
11	NC	85	15	5	29	10	73	5	21	NP	NP
12	NC	96	24	65	87	9	87	13	76	46	NP
Proporción de casos positivos		100%	25%	83%	83%	27%	92%	10%	100%	83%	33%

En negrillas valores positivos. FAB; clasificación morfológica grupo Franco-Americano-Británico. M1; mieloblástica sin diferenciación. M2; mieloblástica con diferenciación. M3v; variante promielocítica. M4; mielomonoblástica. M7; megacarioblástica. NC; no clasificable. NP; no practicado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Tabla 2. Porcentaje de expresión de cada uno de los antígenos en los blastos de los pacientes con fase blástica megacariocítica de leucemia mieloide crónica.

Paciente	Blastos	CD13	CD14	CD15	CD33	CD7	CD34	MPO	CD41	CD61	CD42b
1	NC	31	2	25	66	3	69	NP	NP	21	4
2	Linfoides	50	7	12	17	97	85	NP	20	NP	NP
3	Mieloides	58	18	47	57	19	42	37	27	NP	NP
4	Mieloides	17	2	8	41	5	54	35	21	NP	NP
5	NC	21	1	2	63	56	21	88	29	NP	NP
6	Mieloides	64	NP	6	2	11	44	11	38	NP	NP
7	Mieloides	90	0	13	89	76	80	13	57	60	NP
8	Mieloides	62	0	33	32	43	55	5	42	45	24

Proporción de

casos positivos                      87.5%   0%    37.5%   75%   50%    100%   50%    100%   100%   50%

En negrillas valores positivos. Blastos; clasificados por morfología. NC; no clasificables. NP; no practicado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con leucemia aguda megacarioblástica (LAMeg) y fase blástica megacariocítica de leucemia mieloide crónica (FBM-LMC).

Característica	LAMeg (n = 12)	FBM-LMC (n = 8)	Valor de p
Mujeres/hombres	7/5	3/5	NS
Mediana (oscilación) edad diagnóstico, años	37.5(20-77)	38(26-76)	NS
No. (%) pacientes con esplenomegalia	3(25)	6(75)	NS
No. (%) pacientes con hepatomegalia	0	4(50)	0.014
No. (%) pacientes con leucemia extramedular	1(8)	0	NS
No. (%) pacientes con hemorragia	5(41)	0	NS
No. (%) pacientes con síndrome anémico	6(50)	0	0.042
No. (%) pacientes con SLT	0	1(12)	NS
Hemoglobina, g/dL	8.2±2.6 <sup>a</sup>	8.2±2.7	NS
Leucocitos, 10 <sup>9</sup> /L	12±19 <sup>a</sup>	35±44	NS
Plaquetas, 10 <sup>9</sup> /L	157±256 <sup>a</sup>	368±228	0.039
No. (%) pacientes en remisión completa	1(8)	1(12)	NS

N; número. NS; no significativo. SLT; síndrome de lisis tumoral. <sup>a</sup> promedio±desviación estándar.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**PIE DE FIGURA**

**Figura 1. Supervivencia de los pacientes con leucemia aguda megacarioblástica (LAMeg) y fase blástica megacariocítica de la leucemia mieloide crónica (FBM-LMC).**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

