

## **Leucemia Mieloide Crónica (LMC) Juvenil. A Propósito de un Caso**

### **Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia. A Case Report.**

Rivas, Juan José<sup>1</sup>., Castro, Esteban<sup>2</sup>., Vindas, Luisa<sup>3</sup>., Solano, Mariela<sup>4</sup>., Calvo, Lilliana<sup>5</sup>., Sánchez María Fernanda<sup>6</sup>., Monge, Claudio<sup>7</sup>.

<sup>1</sup>MQC, especialista en Hematología y Gerencia de Salud. Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social.

<sup>2</sup>MQC, especialista en Hematología. Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense del Seguro Social.

<sup>3</sup>MQC, especialista en Hematología. Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

<sup>4</sup>MQC, especialista en Hematología. CIHATA, Universidad de Costa Rica.

<sup>5</sup>MQC, especialista en Hematología. Laboratorio Clínico, Universidad de Costa Rica

<sup>6</sup>MQC, especialista en Hematología. Hospital de las Mujeres Adolfo Carit Eva, Caja Costarricense del Seguro Social.

<sup>7</sup>MQC, especialista en Gerencia de Salud. Área de Salud de Goicoechea, Caja Costarricense del Seguro Social.

#### **Resumen**

La leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica, caracterizada por un gen de fusión t(9,22). El curso normal de la enfermedad consta de 3 fases: crónica, acelerada y blástica. En su gran mayoría los pacientes son diagnosticados en fase crónica y por un hallazgo incidental. Es común en pacientes mayores de 60 años, y poco frecuentes en niños y adolescentes, de ahí la importancia del reporte de este caso. Caso clínico: Paciente diagnosticado con LMC que progresó a fase acelerada, debido a falla terapéutica a primera línea de tratamiento con imatinib y segunda línea con nilotinib. Dicha falla se justifica por poca adherencia al tratamiento. La importancia de este reporte recae en la baja incidencia de casos de LMC juvenil y las diferencias reportadas en la literatura en cuanto a una progresión clínica más agresiva.

**Palabras clave:** Leucemia Mielógena Crónica BCR-ABL Positiva, Cromosoma Filadelfia, Mesilato de Imatinib

## Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a chronic myeloproliferative neoplasm, characterized by a fusion gene  $t(9;22)$ . The normal course of the disease consists in 3 phases: chronic, accelerated and blastic. The vast majority of patients are diagnosed in the chronic phase by an incidental finding. It is common in patients older than 60 years, and infrequent in children and adolescents, hence the importance of this case report. Clinical case: Patient with a diagnosis of CML that progresses to an accelerated phase, due to therapeutic failure in the first line of treatment with imatinib and second line with nilotinib. This failure is justified by poor adherence to treatment. This report is important due to the low incidence of cases of juvenile CML and the differences reported in the literature, since it has a more aggressive clinical progression than in adults.

**Keywords:** Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive, Philadelphia Chromosome Positive, Imatinib Mesylate

## Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un desorden clonal de la célula madre hematopoyética caracterizado por una translocación recíproca de los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 ( $t(9;22)$ ) (1,2). Comúnmente se le conoce como cromosoma filadelfia (Ph), debido a que el defecto en el cromosoma 22 fue descrito por primera vez en Filadelfia, Estados Unidos, y es hasta 1973 que se reconoció la reciprocidad de la traslocación con el cromosoma 9. La  $t(9;22)$  produce la yuxtaposición del oncogén  $v$ -ABL con el gen *BCR*, produciendo la proteína de fusión BCR/ABL1 (3,4)

Según la OMS, la LMC es una neoplasia mieloproliferativa crónica (5) en la que los granulocitos son el componente proliferativo mayoritario y cuyo curso natural de la enfermedad puede presentarse en dos o tres fases, una inicial indolente y crónica, seguida de una fase acelerada y/o una fase blástica (6).

La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la fase crónica y cerca de un 50% son asintomáticos, el hallazgo ocurre de manera accidental en un examen de rutina (6). Los hallazgos clínicos más comunes en la presentación de la enfermedad son fatiga, malestar, pérdida de peso, sudoración nocturna, anemia y un 50% de los pacientes presentan esplenomegalia palpable. (4,6). En pacientes que desarrollan la enfermedad antes de los 20 años, la hiperleucocitosis, y los signos y síntomas suelen estar presentes y ser más agresivos (7). En estos pacientes al momento del diagnóstico, el conteo leucocitario es en promedio más del doble que en adultos, y las fracciones de blastos, promielocitos y mielocitos en sangre suelen ser más altas (4).

La LMC posee una incidencia anual en el mundo de 1 a 2 casos por cada 100 000 personas y corresponde al 15% de las leucemias en adultos del hemisferio Oeste. Existe predominio de afectación en hombres y la edad media de presentación es a los 60 años (8), siendo una enfermedad rara en niños y adolescentes. Constituye el 9% de todas las leucemias en adolescentes entre 15 y 19 años, con una incidencia anual de 2.2 casos por millón de personas en este grupo de edad (7).

En los años 90 se determinó que la proteína BCR/ABL1 constituía un blanco terapéutico, al producir la activación constitutiva de tirosinas quinasas que a su vez activan vías de señalización relacionadas con la división celular, reparación del ADN, supervivencia y proliferación. Todos estos procesos llevan al desarrollo de la leucemia; por tanto, se inició el desarrollo de los inhibidores de tirosín quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) (8), que actualmente son un tratamiento muy efectivo de la LMC (9).

El imatinib (Gleevec, Glivec o STI-571) fue el primer TKI desarrollado con éxito, y desde el 2002 es la primera línea de terapia para los pacientes recién diagnosticados con LMC. Posteriormente se descubrieron mutaciones en el dominio tirosín quinasa *ABL1* que producen resistencia al Imatinib, por lo que se desarrollaron TKI más potentes y con eficacia específica contra ciertas mutaciones; estos incluyen el dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib (8). En Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), utiliza Imatinib como primera línea de tratamiento, y eventualmente se puede solicitar autorización para emplear nilotinib y dasatinib como medicamentos de segunda línea para pacientes con intolerancia al medicamento o enfermedad refractaria (10).

La respuesta a los TKI es el factor pronóstico más importante de la enfermedad (11). En Costa Rica el diagnóstico y la monitorización del tratamiento de la LMC de adultos y niños se realiza en el Hospital Nacional de Niños (HNN) (10). De acuerdo con las recomendaciones de la European Leukemia Net (ELN por sus siglas en inglés) dicho monitoreo debe ser molecular (10,11) por lo que se utiliza la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) (12). La respuesta molecular se evalúa de acuerdo con la Escala Internacional (IS por sus siglas en inglés) como la razón de transcritos BCR-ABL1 con respecto a los transcritos de ABL1, y se reporta como BCR-ABL1 % (11,12).

La ELN recomienda los niveles de respuesta que se deben alcanzar con el TKI utilizado de primera línea. Las respuestas se definen como “óptima” o “fallo al tratamiento”; en el segundo caso el paciente debería recibir un tratamiento diferente para limitar el riesgo de progresión y muerte. Una respuesta intermedia entre estas dos, o “alarma”, sugiere que es necesario el monitoreo más frecuente para que en caso de alcanzar el fallo terapéutico se puedan realizar los ajustes necesarios a tiempo (6). La falla terapéutica se debe diferenciar a su vez como primaria, donde no se logra alcanzar una respuesta dada en un momento dado, o secundaria, donde hay pérdida de respuesta (11,13).

El seguimiento se debe hacer cada 3 meses durante el primer año y una vez alcanzada la respuesta molecular mayor (BCR-ABL1 <0.1%) se recomienda una evaluación al menos cada 6 meses, según criterio médico (10,11).

Para el TKI utilizado como primera línea la respuesta óptima por monitoreo molecular corresponde a BCR-ABL1  $\leq$ 10% a los tres meses, BCR-ABL1 <1% a los seis meses y BCR-ABL1  $\leq$ 0.1% a los doce meses. Luego del primer año, el nivel de BCR-ABL1 debe ser  $\leq$ 0.1% en cualquier momento que se mida. Por su parte, el fallo terapéutico por monitoreo molecular se define como BCR-ABL1 >10% a los seis meses y/o BCR-ABL1 >1% a los doce meses (11,12).

La respuesta óptima para la terapia de segunda línea en caso de fallo con imatinib se define como BCR-ABL1  $\leq$ 10% a los tres meses y a los seis meses, BCR-ABL1 <1% a los doce meses y luego del primer año BCR-ABL1  $\leq$ 0.1% en cualquier momento. El fallo terapéutico se define como BCR-ABL1 >10% a los seis o a los doce meses (11,12).

### **Caso clínico**

Paciente masculino, 13 años y con un peso de 58 kilos. Consultó en un hospital de segundo nivel de complejidad de la Caja Costarricense de Seguro Social por síntomas de gripe y epistaxis. Es remitido al Hospital Nacional de referencia de la Red Noroeste de la Caja Costarricense de Seguro Social por presentar leucocitosis. Se diagnosticó con LMC Ph positivo el 30/07/2009 sin hepatoesplenomegalia. Se le inició tratamiento con hidroxiurea y luego en octubre con imatinib. Alcanzó remisión completa en setiembre del 2010.

En 2013 el paciente abandonó el tratamiento y regresó con pérdida de la respuesta terapéutica, según criterios de biología molecular (ver cuadro 1). Sin embargo, recuperó la adherencia al tratamiento, posterior a la consulta médica. En setiembre de 2016 se determinó un resultado genético de BCR-ABL con 93.8% IS indicativo de falla terapéutica (ver cuadro 1). Como respuesta a esto, se aumentó la dosis del imatinib a 800 mg, pero el paciente indicó intolerancia a la dosis, por lo cual se restableció a 400 mg.

Desde el inicio del tratamiento en octubre del 2016 con imatinib el paciente presentó el resultado de BCR-ABL p210 de 56.11% el 21/03/2017. Esto confirmó la falla persistente al tratamiento. En enero del 2017 se aprobó el medicamento de Nilotinib, pero debido a dificultades para contactar al paciente se inició en octubre del 2017.

Posterior a los 8 meses de tratamiento evolucionó a LMC en fase acelerada con 107 570 leucocitos/ $\mu$ L y 4% de blastos en sangre periférica sin presencia de mutaciones del gen ABL. El 18/06/18 el paciente presentó secuestro esplénico (bazo grado III por ecografía) por lo cual se le realizó una esplenectomía y además presentó herpes labial. En esta ocasión se le suministró Citarabina (ARA-C), hidroxiurea y aciclovir. El 6/11/18 en consulta médica reportó náuseas, vómitos y se observó pálido e icterico. Por lo que se estableció medicar con Kytril, hidroxiurea y ARA-C.

En la última consulta (20/03/2019), por su condición de LMC en fase acelerada y fallo terapéutico se remitió a manejo paliativo. Para este momento se reportó pálido, icterico sin adenopatías ni visceromegalias y los estudios cardiopulmonares estaban normales. Al finalizar este estudio reporte de caso clínico el paciente no había fallecido.

**Cuadro 1** Historial de biología Molecular para la determinación de BCR-ABL *p210* (reportes emitidos por el Hospital Nacional de Niños)

Fecha	Valor	Mutación <i>BCR-ABL p210</i>
22/07/2009	Sin datos	Positiva por PCR cualitativa
05/03/2010	Sin datos	Positiva por PCR cualitativa
18/02/2011	<30 NCN	Negativa
10/06/2011	121 NCN	Positiva
24/08/2012	334 NCN	Positiva
12/04/2013	1 611 NCN	Positiva
18/02/2014	5 028 NCN	Positiva
06/05/2016	52.891 % IS	Positiva
20/09/2016	93.892% IS	Positiva
20/12/2016	35,232 % IS	Positiva
21/03/2017	56,113 % IS	Positiva
12/01/2018	44,864 % IS	Positiva
02/05/2018	68,852 % IS	Positiva: Falló terapéutico

## Discusión

La edad media de diagnóstico para LMC es entre 60 y 65 años, siendo poco común en niños y adolescentes (14). La LMC constituye el 2% de las leucemias en niños menores de 15 años y el 9% de las leucemias en adolescentes entre 15 y 19 años, con una incidencia de 1 y 2.2 por millón respectivamente (9) (15). La baja incidencia de la enfermedad en estas poblaciones ha llevado a un faltante de estudios clínicos robustos para estandarizar en la práctica el manejo de estos pacientes (7).

El paciente en estudio se presentó con problemas de coagulación y fiebre, con una marcada leucocitosis. Cabe destacar que los niños y adolescentes suelen tener una presentación

clínica y progresión de la enfermedad diferente, con características más agresivas (14). La proporción de adolescentes diagnosticados con estados avanzados de la enfermedad es más alta que en adultos. En cuanto a la leucocitosis, en aproximadamente 200 niños y adolescentes se encontró una media de  $250 \text{ leucocitos} \times 10^3/\mu\text{L}$  en una población con un rango de edad de 8 meses a 18 años, mientras que en adultos generalmente el valor de leucocitos al diagnóstico es de  $80 \times 10^3/\mu\text{L}$  a  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$  (11).

Otras diferencias que podrían explicar lo que se observa clínicamente y la falta de respuesta a tratamiento y recaídas de esta enfermedad en pediatría son sus características biológicas (7). Por ejemplo, se puede deducir que un niño de 8 meses va a tener un factor congénito involucrado comparado a un adulto de 70 años. Es decir, ambas poblaciones poseen la fusión del gen *BCR-ABL1*, con puntos de ruptura en la misma región de clústers (M-BCR) en el cromosoma 22 y dispersado sobre una gran área intrónica dentro del gen *ABL1* (7), lo que molecularmente clasifica la enfermedad como LMC, pero existen algunas particularidades.

Krumbholz et al, demuestra que la distribuciones de las rupturas son diferentes entre la población pediátrica y adulta, por ejemplo, los niños presentan mayor proporción de rupturas dentro de la región de repeticiones *Alu* en la fase crónica comparada a los adultos, siendo el patrón de los niños similar al observado en leucemia linfocítica aguda filadelfia positiva. Se cree que estas diferencias genómicas son las que contribuyen a una LMC más agresiva en pediatría(16).

Se ha descrito también que los niños y adultos jóvenes tienen una menor proporción de tasas de respuestas citogenéticas completas y moleculares mayores comparada con adultos (14).

El paciente evidenció marcada leucocitosis, y logró remisión aproximadamente al año de iniciar tratamiento. En el 2013 se reportó la no adherencia al medicamento, y se generó consecuentemente una falla terapéutica. A pesar de no tener mutaciones comunes en el tamizaje de resistencia al imatinib, la leucocitosis se incrementó a lo largo del tiempo. El paciente no alcanzó una respuesta molecular adecuada, pese al cambio en la línea de tratamiento. Esto coincide con el curso de mal pronóstico que poseen los pacientes pediátricos-adolescentes en esta enfermedad comparados a los adultos.

Después de la introducción de los TKIs como imatinib el paradigma para el tratamiento de LMC cambia considerablemente (17). La segunda generación de inhibidores de tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib produce una respuesta molecular más rápida y más profunda comparada con la provocada por imatinib en adultos (17). No obstante, la cura de la enfermedad se alcanza mediante el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (10).

En el presente caso, se utilizó primero hidroxiurea, y posteriormente como primera línea de tratamiento imatinib con una dosis inicial de  $400 \text{ mg/día}$ , cantidad recomendada por las guías internacionales; alcanzando una remisión completa en el 2010, año posterior a su

diagnóstico. Sin embargo, en el año 2013 el paciente abandonó el tratamiento y regresó con pérdida en la respuesta terapéutica según criterios de biología molecular (obteniendo 121 NCN); esto evidenció la presencia nuevamente de la mutación BCR-ABL1 (la cual era negativa con un resultado  $<30$  NCN de BCR-ABL1).

Para el año 2016 el paciente continuó en falla terapéutica con valores de BCR-ABL1 de hasta un 93.8 % IS, para este momento el paciente ya tenía más de 5 años de estar siendo tratado con imatinib. Como consecuencia a esta falla, se duplicó la dosis a 800 mg/día según lo indican las guías terapéuticas (11,15).

El paciente refirió efectos secundarios a la doble dosis; lo que obliga a retomar la dosis inicial de 400 mg/día. Según la literatura y la experiencia con los novedosos TKIs; la estrategia es cambiar de TKI, esto en pacientes con toxicidad que fomente una adherencia deficiente, o con una reducción de la dosis, incluso por la suspensión del fármaco. La falta de adherencia está asociada con el fracaso de la respuesta molecular completa, el cambio de tratamiento también se justifica ya que, si un paciente tiene un efecto secundario particular ante un TKI, es poco probable que lo tenga en otro TKI. La heterogeneidad de la toxicidad y la tolerancia cruzada puede deberse a polimorfismos genéticos en el tejido normal y al espectro de las quinasas a las que se dirigen (6).

El caso en cuestión continuó con fallo terapéutico principalmente de tipo secundario por pérdida de respuesta al imatinib, se solicitó la aprobación al comité de farmacología para la utilización de nilotinib en el paciente, pero tal y como se mencionó anteriormente por problemas de localización de este, esta nueva línea de tratamiento fue administrada varios meses después. Las guías indican que la dosis recomendada de nilotinib es de 300 mg/día y se debe utilizar como segunda línea de tratamiento solo en caso de intolerancia a al imatinib o por resistencia a este medicamento, en este caso el paciente cumplió ambos requisitos (11).

El nilotinib tampoco mostró mejoría, el paciente durante esta segunda línea de tratamiento, se mantuvo con 44.8% y hasta 68.8% IS. Posterior a 8 meses, el paciente evolucionó LMC en fase acelerada con 107 570 leucocitos/ $\mu$ L con 4% de blastos en sangre periférica sin presencia de mutaciones del gen ABL; debido a este nuevo estadio de la enfermedad y al fallo terapéutico, el paciente se remitió a manejo paliativo.

Entre los criterios considerados para la elección de la terapia deben de estar los efectos secundarios, las comorbilidades del paciente y el nivel de comodidad del médico y del paciente con un TKI determinado. Sin embargo, frente a la resistencia al tratamiento, las consideraciones más importantes son el estado de la enfermedad (crónico o avanzado) y la presencia o ausencia de mutaciones puntuales ABL. (12).

Todas estas aristas fueron tomadas en cuenta en el abordaje clínico del paciente. Sin embargo; en casos donde no hay presencia de mutaciones de ABL para relacionarlas con el fallo terapéutico, es necesario considerar variaciones individuales en la respuesta,

intolerancia al medicamento o falta de adherencia (10); donde ésta última; se ha reportado como la primera causa de fallo al tratamiento (6). En el caso presentado, el historial clínico del paciente, el poco apego a las citas médicas, mala adherencia al tratamiento; y la ausencia de mutaciones relacionadas con resistencia al tratamiento; soportan que el fallo terapéutico en este caso se justifique por la no adherencia al tratamiento.

## Referencias

1. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2017;385(9976):1447–59.
2. Xu W, Chen B, Tong X. Chronic myeloid leukemia patient with co-occurrence of BCR - ABL junction and JAK2 V617F mutation. 2014;87–90.
3. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9976):1447–59. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62120-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62120-0)
4. Liesveld J LM. Chronic Myelogenous Leukemia and Related Disorders. In: Kaushansky K, Prchal J, Press O, Lichtman M, Levi M, Burns L CM, editor. *Williams Hematology 9th edition*. New York: McGraw-Hill Education; 2016. p. 1437–90.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz MJ, Beau MM Le, Bloomfield CD, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. 2016;127(20):2391–406.
6. Vardiman JW, Melo JV, Baccharani M, Radich JP KH. Chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1 - positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al, editor. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4ta edición*. Lyon: Internacional Agency for Research on Cancer; 2017. p. 29–59.
7. Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Perspectives Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. 2016;127(4):392–400.
8. Alikian M, Peter R, Apperley JF, Feroni L. Biomolecular Detection and Quantification Molecular techniques for the personalised management of patients with chronic myeloid leukaemia. *Biomol Detect Quantif* [Internet]. 2017;11:4–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bdq.2017.01.001>
9. Ross DM, Arthur C, Burbury K, Ko BS, Mills AK, Shortt J, et al. Chronic myeloid leukaemia and tyrosine kinase inhibitor therapy: assessment and management of cardiovascular risk factors. *Intern Med J* [Internet]. 2018 Feb;48:5–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.13716>

10. Varela-Briceño C, Rodríguez-Pineda M, Jiménez-Morales F, Richmond-, Navarro J, Granada-Barrero A, et al. Situación actual de la leucemia mieloide crónica en Costa Rica. 2018;21–6.
11. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. Review Article European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia : 2013. 2017;122(6):872–85.
12. Je T, Wood J, Prostate FD, Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M, et al. Differences among young adults , adults and elderly. 2014;
13. Lee JW, Chung NG. The treatment of pediatric chronic myelogenous leukemia in the imatinib era. 2011;54(3):111–6.
14. Gugliotta G, Castagnetti F. First-Line Treatment of Newly Diagnosed Elderly Patients with Chronic Myeloid Leukemia : Current and Emerging Strategies. 2014;627–43.
15. Seer Pediatric. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents : United States SEER Program 1975-1995. 1995;
16. Krumbholz M, Karl M, Tauer JT, Thiede C, Rascher W, Suttorp M, et al. Genomic BCR - ABL1 Breakpoints in Pediatric Chronic Myeloid Leukemia. 2012;000(July):1–9.
17. Druker B, Sawyers C, Kantarjian H. ACTIVITY OF A SPECIFIC INHIBITOR OF THE BCR-ABL TYROSINE KINASE IN THE BLAST CRISIS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA AND ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH THE PHILADELPHIA CHROMOSOME. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(14):1038–42.
18. Thompson PA, Kantarjian H, Cortes JE. HHS Public Access. 2017;90(10):1440–54.