

# Mejoría clínica espontánea en 10 años de Leucemia Linfática Crónica: reporte de un caso

Spontaneous clinical remission after ten years follow up  
of Chronic Lymphocytic Leukemia: a case reported

Conte G<sup>1</sup>, Figueroa G<sup>1</sup>, Salech F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago – Chile

gfconte@gmail.com

Fecha de recepción: 05/11/2014  
Fecha de aprobación: 16/03/2015



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA: 29–33  
Volumen 19 n° 1  
Enero-Abril 2015

## Resumen

La leucemia linfática crónica es la leucemia más frecuente en el mundo occidental. Es una enfermedad proliferativa de linfocitos B más frecuente en personas de edad avanzada. En algunos pacientes su curso es lento, con una sobrevida media de 10 a 15 años, en cambio en otros es de curso rápido y progresivo. En este artículo se reporta un paciente con leucemia linfática crónica seguido durante 10 años y que evoluciona a una mejoría clínica espontánea.

**Palabras Claves:** Leucemia Linfocítica Crónica

## Abstract

Chronic lymphocytic leukemia, the most common type of leukemia in the western world, is a B lymphocyte proliferative disorder whose development is closely related to aging. Some patients have a slow course with a median survival of 10-15 years, while others suffer from a rapidly progressive and refractory disease. In this article we report the ten-year prospective follow-up of a patient with chronic lymphocytic leukemia in which a spontaneous clinical remission was observed.

**Keywords:** Chronic Lymphocytic Leukemia

## Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es un trastorno proliferativo clonal de células linfoides de estirpe B. Es el tipo más frecuente de leucemia en países occidentales, con una incidencia de aproximadamente 4.1 por 100.000 habitantes/año<sup>(1)</sup>. Un estudio prospectivo en Chile mostró que la LLC representa cerca del 40% de los síndromes linfoproliferativos crónicos del adulto<sup>(2)</sup>. Es una enfermedad asociada principalmente al envejecimiento, con una edad media de presentación de 70 años<sup>(1)</sup>.

Estudios recientes sugieren que más del 4% de la población sobre 40 años presenta una población de linfocitos B monoclonales en sangre periférica con un inmunofenotipo de LLC, condición denominada Linfocitosis B Monoclonal (LBM). Al parecer todos los casos de LLC son precedidos por LBM, sin embargo no todos los casos de LBM evolucionan a LLC. La relación patogénica entre LBM y LLC no es clara y dado el buen pronóstico a 10 años de los pacientes con estadios iniciales de LLC hace difícil la diferencia entre estas dos entidades<sup>(3)</sup>.

Un 30% de los casos de LLC tiene un curso lento y progresivo, con aparición de complicaciones asociadas, principalmente infecciones, fenómenos autoinmunitarios y otras neoplasias<sup>(1)</sup>. En el resto de los casos la enfermedad tiene un comportamiento clínico variable e incluso en algunos pacientes tiene un comportamiento muy agresivo.

La sobrevida de los pacientes con estadios precoces de la enfermedad es comparable con el de la población general, y ocasionalmente se han reportado aislados casos de remisión clínica espontánea<sup>(4, 5)</sup>.

En el siguiente artículo comunicamos el caso de un paciente con LLC que evoluciona a una remisión clínica espontánea en el curso de 10 años.

## Caso Clínico

Paciente de sexo masculino, de 61 años de edad al momento de su primera consulta hace 10 años. Estando asintomático decide realizarse exámenes de control, donde como hallazgo se encuentra en el hemograma una leucocitosis de 19.600 por mm<sup>3</sup> con recuento absoluto de linfocitos de 12.740 por mm<sup>3</sup> y de neutrófilos de 5.488 por mm<sup>3</sup>.

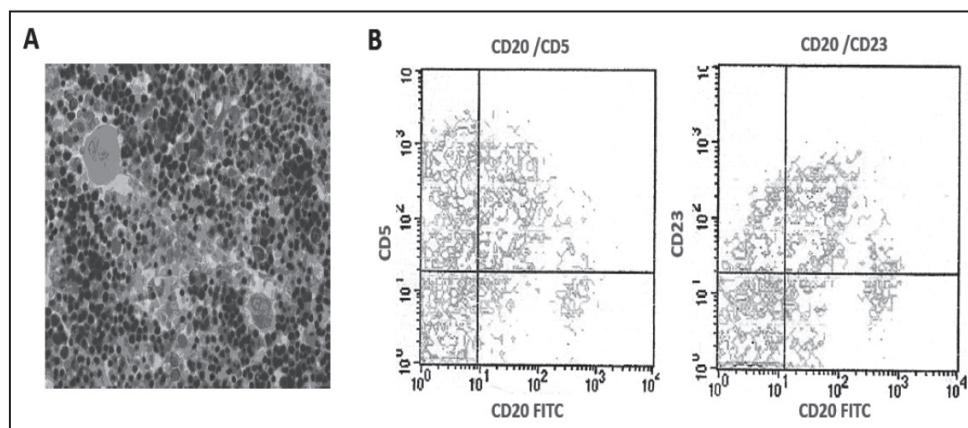
A la anamnesis dirigida, paciente asintomático, sin historia de fiebre, sudoración nocturna, baja de peso, ni de infecciones importantes. Al examen físico sin adenopatías, ni visceromegalias, ni otros hallazgos relevantes.

Se repite el hemograma, que confirma la existencia de linfocitosis en base a linfocitos maduros con restos de Gümprrecht, con series roja y plaquetas normales.

Se amplía el estudio con pruebas hepáticas normales, LDH normal, y serología viral negativa para Citomegalovirus y Virus Epstein-Barr. Se realiza TAC contrastado de tórax, abdomen y pelvis que no muestra evidencia de linfadenopatías ni visceromegalia, ni otros hallazgos significativos.

Se realizó una biopsia de médula ósea que mostró una celularidad del 60%, con las tres series representadas en la muestra, destacando la presencia de acúmulos linfoides que constituyen aproximadamente el 5% del tejido. El examen fue informado como compatible con LNH de bajo grado, de células pequeñas. (**Figura 1a**)

La citometría de flujo de sangre periférica evidencia una población de células que expresa marcadores linfoides de estirpe B, que co-expresan CD5/CD20 y CD20/CD23, y que no expresa Ig de superficie, todos estos hallazgos compatibles un síndrome linfoproliferativo de estirpe B del tipo LLC. (**Figura 1b**)



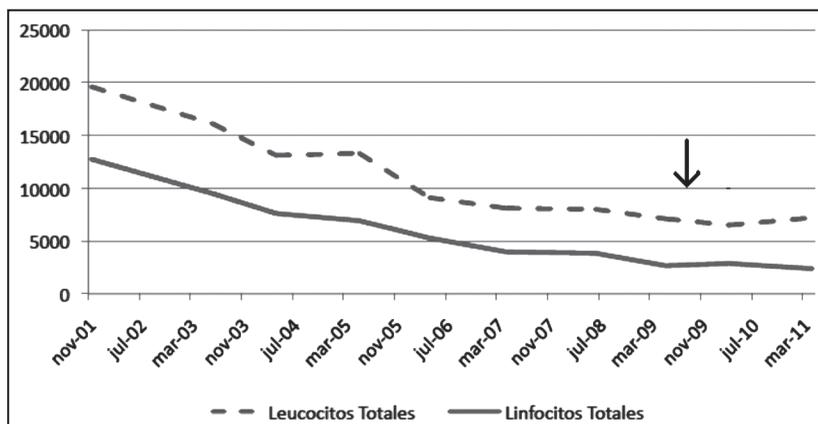
**Figura 1:**

(A) Microscopía óptica, Hematoxilina Eosina, 600X de biopsia de médula ósea que muestra un infiltrado linfocitario atípico de ubicación central. (B) Citometría de flujo de sangre periférica al momento del diagnóstico que muestra co-expresión de CD20/CD5 y CD20/CD23. Ambos compatibles con el diagnóstico de LLC.

Con estos antecedentes se diagnostica una LLC, clasificándose al paciente como una etapa 0 de Rai. En este escenario se decide no iniciar terapia específica, manteniendo un control seriado estricto de la evolución clínica del paciente.

Durante los meses siguientes el paciente se mantiene asintomático, con examen físico normal, sin

desarrollar adenopatías ni visceromegalias, con pruebas hepáticas y LDH normales. Al hemograma se observa una disminución progresiva del recuento de leucocitos y linfocitos hasta alcanzar, al quinto año de seguimiento, recuentos en rangos normales manteniendo al frotis algunas sombras de Gümprcht (**Figura 2**)



**Figura 2:** Evolución del recuento leucocitario y del recuento total de linfocitos durante el seguimiento. La flecha indica el momento del tratamiento con quimioterapia por el cáncer de páncreas.

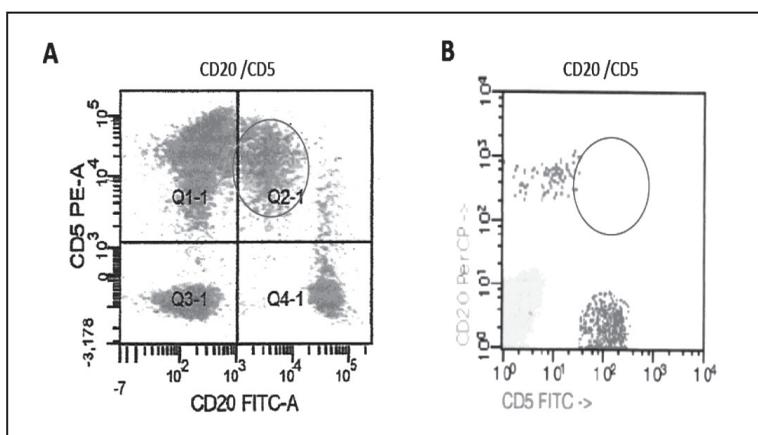
Al sexto año de seguimiento, estando con un recuento de leucocitos de 8100, (Recuento absoluto de linfocitos de 3969), se realiza una nueva citometría de flujo en sangre periférica, donde se observa nuevamente la población linfoide de estirpe B que coexpresa CD5/CD20 y CD20/CD23, sin expresión de inmunoglobulinas de superficie, compatible con la persistencia de células LLC.

Dos años después, manteniendo recuentos hematológicos en rango normal, cursa con una pancreatitis aguda grave de etiología biliar, demostrando la imagenología un tumor de páncreas. Se realiza una pancreatectomía distal, cuya biopsia mostró un adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado del páncreas sin compromiso ganglionar.

Recibe 6 ciclos de quimioterapia con gemcitabina y radio-quimioterapia (capecitabina (Xeloda®) y 4500cGy en lecho tumoral y regiones ganglionares adyacentes) con intención curativa.

Evoluciona en forma favorable y en sus controles persisten los recuentos leucocitarios y linfocitarios en rangos normales.

Actualmente, tras 10 años de seguimiento el paciente se mantiene asintomático, con examen físico normal, sin adenopatías ni visceromegalias, hemograma normal, sin sombras de Gümprcht, con LDH y perfil hepático normales, con estudio imagenológico normal, sin evidencia de adenopatías ni visceromegalias, ni otros hallazgos relevantes. En estas condiciones, se realiza una citometría de flujo en sangre periférica que resulta normal. (**Figura 3a y b**).



**Figura 3:**  
**(A)** Citometría de flujo en sangre periférica al sexto año de seguimiento que muestra la persistencia de la población linfocitaria patológica a pesar de la normalización de los recuentos linfocitarios en el hemograma.  
**(B)** Citometría de flujo en sangre periférica al décimo año de seguimiento donde no se observa la población linfocitaria patológica.

El paciente ha continuado en remisión completa tanto de su LLC como del cáncer de páncreas llevando actualmente (Marzo de 2011) una vida normal.

### Discusión

El diagnóstico de LLC de este paciente está bien documentado. Los elevados recuentos linfocitarios que llegaron a ser mayores que 12000 por  $\text{mm}^3$  excede el valor definido para LBM ( $< 5000/\text{mm}^3$ ). La gran duración en el tiempo de la linfocitosis (más de 6 años), la presencia de infiltrado linfocitoide en medula ósea, con evidencia de una estirpe clonal en la citometría de flujo y la negatividad de la serología viral descartan por su parte la posibilidad de una linfocitosis reactiva. La evidencia de expresión de CD23 en las células neoplásicas con ausencia de expresión de inmunoglobulinas de superficie descartan además el diagnóstico de linfoma de células del manto y de linfoma linfoplasmoblástico. Finalmente la morfología celular, y la expresión de CD5 descartan el diagnóstico de leucemia de células velludas.

En este caso, durante los primeros 6 años de evolución se observa una progresiva reducción en el recuento de linfocitos llegando a valores normales, logrando una remisión clínica y hematológica, con persistencia de una mínima población de linfocitos clonales demostrada solo por citometría de flujo. Esta remisión clínica se mantiene hasta llegar a los 10 años, momento es que se demuestra la ausencia de esta población anormal. El haber recibido quimioterapia dos años antes de la última evaluación plantea una duda en cuanto pudo haber influido en desaparición de la linfocitosis clonal en sangre periférica.

La remisión espontánea es rara en la historia natural de este cuadro<sup>(4,5)</sup>. Es importante destacar que en la mayoría de estos trabajos se definió la remisión clínica basada en la ausencia de linfadenopatías, anemia y trombocitopenia, con una disminución del número de linfocitos a menos de 4000, como es en este caso reportado. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes no tienen estudio de medula ósea y en los que se realizó estudio con citometría de flujo se observó la presencia de células LLC (entre 1 y 50%) en sangre periférica. Solo en aislados casos se encontró la desaparición del clon de LLC por esta técnica (4,5).

Se ha intentado identificar factores pronósticos para esta evolución favorable. Un estudio no controlado

describió el análisis de inmunofenotipo y de expresión génica de nueve pacientes con remisión espontánea. Todos ellos fueron negativos para CD38 y ZAP70, presentaban una mutación en la región variable del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (VH3 Vh3-30). El mismo estudio utilizó microarreglos para identificar un patrón genético específico, encontrando una sobre expresión de genes vinculados con BCR y proteínas ribosomales<sup>(4)</sup>. Otros estudios publicados han vinculado también el uso de verapamilo como terapia antihipertensiva y el consumo de té verde como factores pronósticos de remisión espontánea<sup>(4,5)</sup>.

Las segundas neoplasias en pacientes con LLC son un fenómeno frecuente. Diferentes series han estimado que cerca de un 27% de los pacientes con LLC presentan una segunda neoplasia, siendo las más frecuentes el linfoma no Hodgkin, el melanoma y los adenocarcinomas gástrico, de pulmón y de mama. Las neoplasias gastrointestinales dan cuenta de aproximadamente un 9% de estas segundas neoplasias, y de ellas, el adenocarcinoma de páncreas no es una de las más frecuentes<sup>(6,7)</sup>.

Se ha descrito que en aquellos pacientes que cursan con remisión espontánea, la mejoría de la LLC parece preceder temporalmente a la aparición de la segunda neoplasia<sup>(7)</sup>.

Basado en estas series no controladas, se han identificado numerosos factores de riesgo para el desarrollo de una segunda neoplasia entre los que se cuentan el sexo masculino, la edad  $> 60$  años, los niveles plasmáticos de  $\beta 2$ -microglobulina y de LDH entre otros<sup>(8)</sup>.

Finalmente, actualmente se plantea que los casos de LLC en etapas iniciales, con una sobrevida en su mayoría sobre los 10 años, podría excluirse la palabra "leucemia" por su buen pronóstico.

En suma, en este artículo se expuso el caso de un paciente con diagnóstico de LLC, seguido durante 10 años, que evolucionó a la remisión clínica espontánea y que cursó durante el seguimiento con una segunda neoplasia diagnosticada en forma precoz y tratada en forma exitosa.

### Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

### Referencias

- 1- Surveillance Epidemiology and End Result: SEER. Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia. Disponible en <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> [Consultado el 23 de Mayo de 2011].
- 2- Cabrera ME, Marinov N, Guerra C, Morilla R, Matutes E. Chronic Lymphoproliferative Syndromes in Chile. A Prospective Study in 132 Patients. *Rev Med de Chile* 2003; 131: 291-298.
- 3- Ghia P, Caligaris-Cappio F. Monoclonal B-cell lymphocytosis: right track or red herring? *Blood* 2012;119:4358-62.
- 4- Del Giudice I, Chiaretti S, Tavoraro S, De Propris MS, Maggio R, Mancini F, et al. Spontaneous Regression of Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical and Citologic Features of 9 Cases. *Blood* 2009; 114: 638-646.
- 5- Thomas R, Ribeiro I, Shepherd P, Johnson P, Cook M, Lakhani A, et al. Spontaneous clinical regression in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 116: 341-345
- 6- Schöllkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, Pipper C, Hjalgrim H. Risk of Second Cancer After Chronic Lymphocytic Leukemia. *Int J Cancer* 2007; 121: 151-156.
- 7- Wiernik P. Second Neoplasms in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 215-223.
- 8-Tsimberidou AM, Wen S, Mclaughlin P, O'brien S, Wierda WG, Lerner S, et al. Other Malignancies in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 904-910.