

Leucoféresis terapéutica para hiperleucocitosis en leucemia mieloide crónica.

Therapeutic leukopheresis for hyperleukocytosis in chronic myeloid leukemia.

José Luis Huerto-Aguilar^{1,a}, Adrián Martín Villaorduña-Ñahui^{1,a}.

Filiación:

1 Servicio de Hematología, Hemoterapia y Banco de Sangre, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Callao, Perú.
a Médico Cirujano, especialista en Patología Clínica.

ORCID:

- José Huerto Aguilar: <https://orcid.org/0000-0002-5235-4439>
- Adrián Villaorduña: <https://orcid.org/0000-0001-5109-6418>

Correspondencia:

José Luis Huerto Aguilar.
✉ joluhaug@gmail.com

Conflictos de Interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Revisión de Pares:

Recibido: 22-11-2023
Aceptado: 08-03-2024

Citar como:

Huerto JL, Villaorduña AM. Leucoféresis terapéutica para hiperleucocitosis en leucemia mieloide crónica. Rev méd Trujillo.2024;19(1):031-35.

DOI: <https://doi.org/10.17268/rmt.2024.v19i1.5023>



© 2024. Publicado por Facultad de Medicina, UNT.
Este es un artículo de libre acceso, bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.
DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rmt>
OJS: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/>

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica suele presentar sintomatología inespecífica, pero aparecen signos clínicos de hiperleucocitosis cuando esta progresa a fase aguda. Se presenta un caso de hiperleucocitosis asociado a leucemia mieloide crónica en fase aguda que responde al tratamiento con leucoféresis. Se recomienda el uso de este procedimiento para disminuir sintomatología, más no como tratamiento definitivo de enfermedad.

Palabras Clave: Hiperleucocitosis, leucoféresis, leucemia mieloide. (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Chronic myeloid leukemia usually presents nonspecific symptomatology, but clinical signs of hyperleukocytosis appear when it progresses to the acute phase. We present a case of hyperleukocytosis associated with acute phase chronic myeloid leukemia that responds to treatment with leukopheresis. The use of this procedure is recommended to reduce symptomatology, but not as definitive treatment of the disease.

Key words: hyperleukocytosis, leukopheresis, myeloid leukemia. (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

En pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) o leucemia mieloide aguda (LMA), la presentación clínica generalmente no es específica, con signos de falla medular como fatiga, fiebre o hemorragia. Sin embargo, algunos pacientes con leucemia aguda presentan signos clínicos de hiperleucocitosis, siendo esta incidencia mayor en LMA que en LLA (1). La hiperleucocitosis, definida como un recuento de glóbulos blancos (WBC) mayor de $100 \times 10^9 / L$ ($100\ 000 / \mu L$), a menudo se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con leucostasis, un síndrome causado por la sedimentación de blastos leucémicos en la microvasculatura que suele ser rápidamente progresivo y mortal [2,3]. Cerca de 5% a 13% de los pacientes con leucemia mieloide aguda presentan Hiperleucocitosis [3]. El caso clínico presenta un paciente con hiperleucocitosis asociada a leucemia mieloide crónica (LMC) en fase aguda que recibió tratamiento citorreductor con leucoféresis, proceso que consiste en la extracción de sangre del paciente, separación del componente celular leucocitario y devolución de los demás componentes sanguíneos (plasma, eritrocitos y plaquetas) junto con un líquido de reposición (albúmina humana).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 22 años, sin antecedentes de importancia, que ingresó al Departamento de Emergencia del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren con un tiempo de enfermedad de 2 meses, forma de inicio insidioso y curso progresivo, caracterizado por hiporexia, pérdida de peso y edema en ambas piernas, a lo que se agregó sensación de alza térmica un mes antes del ingreso. Presentó, en el examen físico, presión arterial de 130/90 mmHg, frecuencia respiratoria de 22 respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca de 53 latidos por minuto.

Escala de Glasgow de 15 y ausencia de focalización. Se evidencian hepatomegalia y esplenomegalia. Las pruebas de laboratorio iniciales revelaron un recuento de leucocitos de 902 220 / uL (hiperleucocitosis) con 85% de blastos y hemoglobina de 6.5 mg / dL. Hemogramas posteriores revelarían la presencia simultánea de granulocitos inmaduros y hematíes nucleados (reacción leucoeritoblástica).

El paciente fue transferido al Servicio de Hematología, donde, una hora y media después de la transferencia, presentó dificultad respiratoria con tiraje intercostal y saturación de oxígeno en 64%. Por este motivo, pasó al área de Shock Trauma, donde su saturación de oxígeno se recuperó hasta 90%, con una fracción inspirada de oxígeno de 50%. Se realizó una radiografía de tórax, en la cual se evidenció infiltrado en base del pulmón izquierdo; se decidió iniciar tratamiento antibiótico con piperacilina/tazobactam por sospecha de sepsis con foco respiratorio. Dos días después del ingreso, bajo sedación, se le colocó catéter venoso central e intubación orotraqueal para inicio de ventilación mecánica. El mismo día, se le realizó una ecografía que reveló discreta hepatoesplenomegalia. Fue evaluado por Hematología y se le realizó un aspirado de médula ósea por sospecha de síndrome mieloproliferativo; pasó a la Unidad de Cuidados Intensivos para monitoreo y manejo.

Con el mielograma, se propuso el diagnóstico presuntivo de leucemia mieloide crónica en fase aguda o "crisis blástica" y se envió interconsulta al Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre para iniciar leucofóresis terapéutica. En días posteriores, se confirma el diagnóstico por citogenética [translocación t(9;22)] y biología molecular (gen de fusión BCR-ABL).

Leucoforesis:

Bajo estrictas precauciones de asepsia, se insertó un catéter venoso central de doble lumen en la vena subclavia del paciente. Como protocolo estándar, se procesó 1,5 veces el volumen de sangre total, utilizando ácido cítrico-citrato-dextrosa (ACD) como anticoagulante, con una proporción de 1:14. Los procedimientos de leucofóresis se llevaron a cabo en un equipo de aféresis (separador celular) de flujo continuo OPTIA Spectra.

Durante cada procedimiento, los signos vitales del paciente fueron monitoreados constantemente para verificar estabilidad hemodinámica. Se usó albúmina humana al 20% como fluido de reposición para mantener la volemia durante el procedimiento. Se realizó un total de cinco procedimientos de leucofóresis, cuyos datos se presentan resumidos en la **Tabla N°1**.

Tabla 1: Volúmenes procesados y duración de los procedimientos de leucofóresis

Número de Procedimiento	1ro	2do	3ro	4to	5to
Fecha	16/03/18	17/03/18	19/03/18	21/03/18	22/03/18
Volumen de sangre procesado	4751 ml	4343 ml	4222 ml	4394 ml	4779 ml
Volumen recolectado	644 ml	629 ml	594 ml	600 ml	653 ml
Volumen de anticoagulante empleado	359 ml	395 ml	320 ml	338 ml	434 ml
Duración	75 minutos	71 minutos	70 minutos	74 minutos	76 minutos

Hemograma y Revisión de Lámina Periférica:

Antes de iniciar el tratamiento con leucofóresis y después de cada procedimiento, se realizaron controles de hemograma, así como el estudio microscópico de las características citomorfológicas en extendidos de sangre periférica (frotis). El hemograma previo al inicio de leucofóresis se obtuvo 6 horas antes del primer procedimiento. Los hemogramas "control" se obtuvieron aproximadamente 2 horas después de cada procedimiento. Para cada hemograma, se realizó un frotis de sangre periférica.

Se evidenció una reducción progresiva y sostenida en el recuento total de leucocitos. Con el primer procedimiento,

se consiguió una disminución de 51.4% del total de leucocitos (valor absoluto: 386 810 células por microlitro extraídas). En los procedimientos siguientes se registraron reducciones en el total leucocitario de 29.6% (2do procedimiento), 31.8% (3er procedimiento), 18.7% (4to procedimiento) y 50.1% (5to procedimiento).

No se observaron caídas en los niveles de hemoglobina luego de cada procedimiento y los valores de plaquetas se mantuvieron en rangos normales durante el transcurso del tratamiento. Las características reportadas en los hemogramas se describen en la **Tabla N°2**.

Tabla 2: Características de los hemogramas realizados antes de iniciar el tratamiento con leucofóresis y posteriores a cada procedimiento

Número de Hemograma	Fecha	Total de Leucocitos	Hemoglobina	Recuento de Plaquetas
Previo a leucofóresis	15/03/2018	752 490 / uL	9.8 g/dL	195 000 / uL
Posterior al 1er procedimiento	17/03/2018	365 680 / uL	10.3 g/dL	172 000 / uL
Posterior al 2do procedimiento	18/03/2018	257 340 / uL	10.2 g/dL	194 000 / uL
Posterior al 3er procedimiento	19/03/2018	175 460 / uL	10.8 g/dL	183 000 / uL
Posterior al 4to procedimiento	21/03/2018	142 530 / uL	11.1 g/dL	240 000 / uL
Posterior al 5to procedimiento	24/03/2018	71 130 / uL	11.4 g/dL	290 000 / uL

En los extendidos de sangre periférica se evidenció una progresiva disminución en el porcentaje de blastos (de 78% en el primer extendido a 24% en el último) y granulocitos inmaduros, así como un incremento en neutrófilos segmentados. El porcentaje de mononucleares (monocitos y linfocitos), aunque pasó de una virtual ausencia en el primer

extendido sanguíneo a valores superiores a 10% en los últimos extendidos, no se recuperó hasta valores normales.

Los hallazgos morfológicos observados en los extendidos de sangre periférica posteriores a cada procedimiento se describen a continuación:

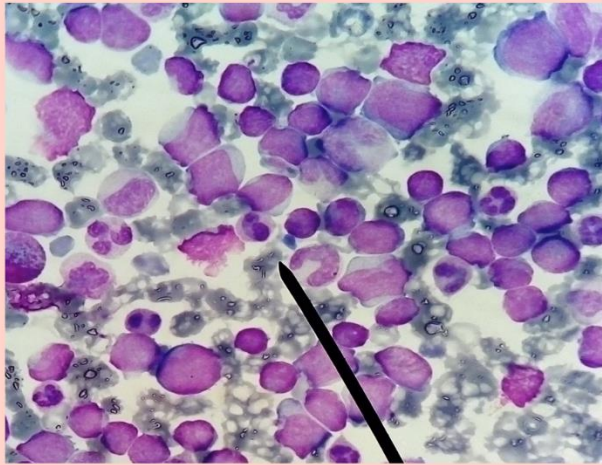


Figura 1. (1000x): En el frotis realizado antes de la primera sesión de leucoféresis, se observa gran cantidad de leucocitos por campo, predominio de blastos (79%) de tamaño variable (pequeños a grandes), con escaso citoplasma basófilo agranular, relación núcleo / citoplasma incrementada, cromatina abierta y presencia de 3 a 4 nucléolos prominentes. Asimismo, se observan abundantes granulocitos en diferentes fases de maduración: promielocitos (1%), mielocitos (4%), metamielocitos (1%), neutrófilos abastoados (2%) y polimorfonucleares (13%). Existe, asimismo, anisocitosis moderada y se observan 10 hematíes nucleados por cada 100 leucocitos. Destaca, finalmente, una notable escasez de células mononucleares (linfocitos y monocitos) y la presencia de algunos restos nucleares.

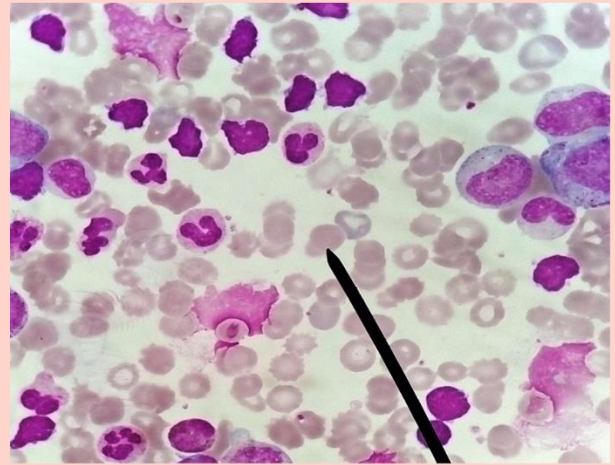


Figura 2. (1000x) El frotis posterior a la primera sesión de leucoféresis revela una marcada disminución en el número de leucocitos por campo, un recuento inferior de blastos (58%) y la presencia de granulocitos inmaduros: promielocitos (2%), mielocitos (11%), abastoados (2%) y formas maduras (17%). Los blastos son de forma y tamaño variable, pero predominan los de tamaño pequeño y citoplasma muy escaso. Se observan 8 hematíes nucleados por cada 100 leucocitos y anisocitosis leve. Destaca la presencia de abundantes restos nucleares y la escasez de monocitos y linfocitos (10%).

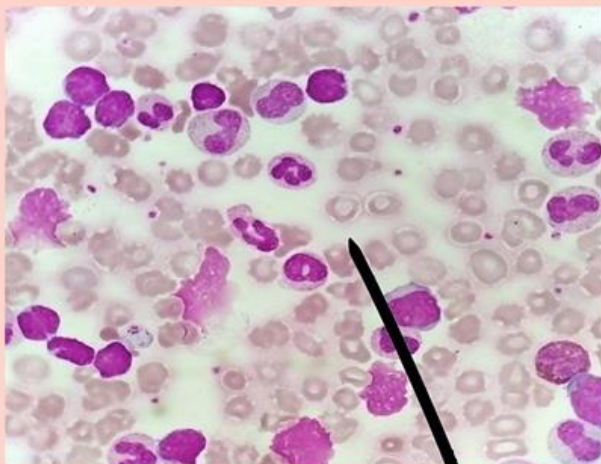


Figura 3. (1000x): En el frotis posterior a la segunda sesión se observa, nuevamente, una disminución en el número de leucocitos por campo, un recuento inferior de blastos (21%) y presencia de granulocitos inmaduros en menor cantidad: mielocitos (16%) y abastoados (2%). La mayor parte de los granulocitos son neutrófilos maduros (49%), aunque se observan algunos eosinófilos de aspecto inmaduro (núcleo abastoadado o arriñonado). Se evidencian abundantes restos nucleares y anisocitosis leve. Los linfocitos y monocitos siguen siendo muy escasos (12%).

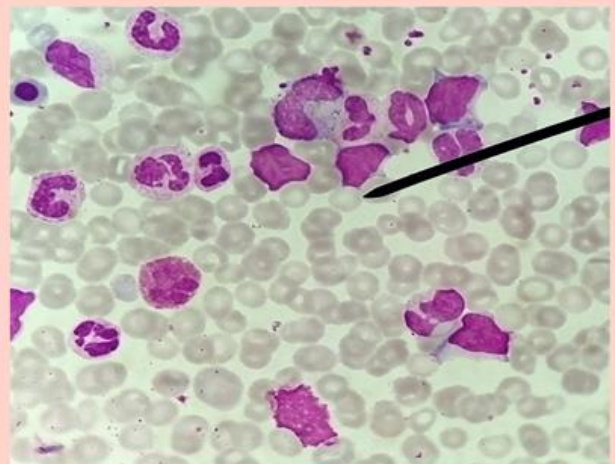


Figura 4. (1000x) El frotis posterior a la tercera sesión revela un menor número de leucocitos por campo, un recuento inferior de blastos (20%) y presencia de escasos granulocitos inmaduros: mielocitos (3%) y abastoados (2%). La mayor parte de los granulocitos son neutrófilos maduros (61%), aunque se observan algunos eosinófilos de aspecto maduro (núcleo bilobulado). Persiste el hallazgo de restos nucleares y anisocitosis leve. Las células mononucleares son escasas (14%).

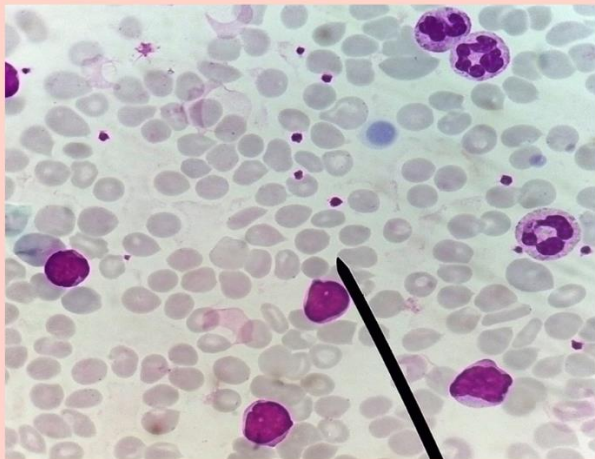


Figura 5. (1000x): En el frotis posterior a la cuarta sesión, la disminución de leucocitos por campo se hace notable, el recuento de blastos es de 35% y se observan escasos granulocitos inmaduros: mielocitos (8%). Los blastos son de forma y tamaño variable (pequeños a medianos), pero predominan los de tamaño pequeño y citoplasma muy escaso. La mayor parte de los granulocitos son neutrófilos maduros segmentados (44%). A diferencia de los extendidos previos, se evidencian muy pocos restos nucleares. Persiste la anisocitosis leve. Las células mononucleares son escasas (13%).

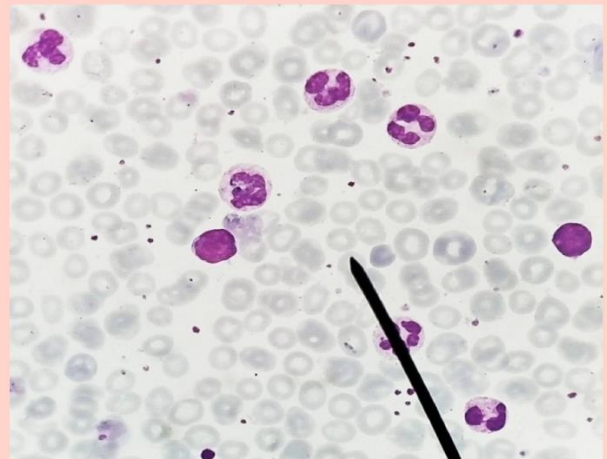


Figura 6. (1000x) El frotis a la quinta sesión guarda gran similitud con el estudio anterior: la cantidad de leucocitos por campo es notablemente inferior en comparación con el extendido original (previo al inicio de las sesiones) y el recuento de blastos es de 24%. La mayor parte de los granulocitos son neutrófilos maduros segmentados (53%), aunque se observan algunas formas inmaduras: promielocitos (1%), mielocitos (2%) y abastionados (3%). Los blastos son de forma y tamaño variable (pequeños a medianos), pero predominan los de tamaño pequeño y citoplasma muy escaso. Se observa anisocitosis moderada, policromatofilia y 2 hematíes nucleados por cada 100 leucocitos. No se evidencian restos nucleares. Los linfocitos y monocitos son escasos (17%).

DISCUSIÓN

Diversos estudios coinciden en que la principal indicación para leucoféresis es la presencia de sintomatología asociada a hiperleucocitosis, pues con este procedimiento se logra reducir más del 50% de leucocitos circulantes [4,5]. No obstante, no se ha demostrado que mejore la supervivencia a largo plazo [5].

La leucoféresis como tratamiento inicial ha demostrado disminuir aproximadamente 35% de los blastos circulantes en LLA y LMA, aunque la reducción suele ser menor en LMC (aproximadamente de 20%), y puede revertir los síntomas de la hiperleucocitosis al disminuir rápidamente el número de leucocitos circulantes entre 30 y 40% [6].

Cuttner et al [7] realizaron leucoféresis diaria durante 1 a 3 días y luego iniciaron quimioterapia en 22 pacientes con LMA que presentaban recuentos de leucocitos superiores a $100 \times 10^9/L$. Observaron una tasa de remisión completa durante 11 meses "notablemente alta" (68%), la que contrastaron con una tasa de remisión completa menor (36%) en 60 pacientes que presentaban recuentos de leucocitos similares, con quimioterapia idéntica, pero sin leucoféresis. Señalaron una relación positiva entre la respuesta al tratamiento y al menos un 30% de reducción en el recuento de leucocitos después de la aféresis final: la tasa de remisión completa fue de 15/17 en los pacientes con reducción de leucocitos $>30\%$, frente a 0/5 en los pacientes con reducción de leucocitos $<30\%$. Concluyeron que "la aféresis debe ser el tratamiento inicial en pacientes con hiperleucocitosis antes del inicio de la quimioterapia de inducción definitiva y debe repetirse hasta que el recuento de glóbulos blancos se reduzca en al menos 30%."

Más recientemente, Porcu et al [4] realizaron leucoféresis diaria hasta que el recuento leucocitario fuera $< 100 \times 10^9 / L$ o hasta alcanzar la mejoría clínica y, luego, iniciaron quimioterapia en 48 pacientes con LMA o fase aguda de LMC (no se dieron los números de cada grupo) que presentaron $WBC > 100 \times 10^9 / L$. Utilizando la frecuencia de muerte dentro de la semana posterior al inicio del tratamiento como resultado de interés, informaron que el recuento leucocitario inicial y el porcentaje de blastos pre-aféresis no estaba relacionado con este resultado. Esto les llevó a cuestionar el concepto de que la hiperleucocitosis es la principal causa de muerte en pacientes que con leucemia aguda y $WBC > 100 \times 10^9 / L$. Además, a diferencia de Cuttner y col., no encontraron relación entre el porcentaje de reducción en el recuento de leucocitos después de la aféresis final y la mortalidad (mediana de 57% en los fracasos frente al 56% en los éxitos), ni una relación entre la reducción absoluta en el recuento de leucocitos después de la aféresis final y la mortalidad.

En relación con el caso, la leucemia mieloide crónica constituye el 15% de las leucemias en adultos. Los pacientes suelen ser asintomáticos, aunque pueden presentar síntomas inespecíficos como fatiga, pérdida de peso, saciedad precoz, entre otros. La LMC ha sido clasificada en tres fases: (a) La fase crónica, que suele ser asintomática y durar de 3 a 5 años; (b) la fase acelerada, que solo se presenta en 2/3 de los pacientes, caracterizada por gran basofilia, un recuento de blastos entre 10 y 19%, trombocitosis y leucocitosis que no responden al tratamiento, entre otras características; y (c) la fase aguda o crisis blástica, caracterizada por un recuento de blastos mayor a 20% y gran proliferación extramedular de blastos [8].

Los casos de hiperleucocitosis en LMC suelen tratarse con quimioterapia. No obstante, el uso de fármacos

quimioterapéuticos puede provocar, en pacientes con un recuento de leucocitos muy elevado, un síndrome de lisis tumoral que puede llegar a ser fatal [9]. Asimismo, la LMC puede asociarse con coagulación intravascular diseminada (CID), un desorden trombohemorrágico caracterizado por el depósito de fibrina en el torrente sanguíneo, la cual puede agravarse con el tratamiento de inducción si es que no se realiza una leucorreducción previa [10].

La leucoféresis es una medida terapéutica que logra reducir rápida y sustancialmente el número de leucocitos circulantes y, de esta manera, disminuye el riesgo de que el tratamiento de inducción provoque lisis tumoral [9]. Se trata, por lo tanto, de una intervención no solo terapéutica, sino también preventiva.

CONCLUSIONES

La hiperleucocitosis tiene un gran impacto en el cuadro clínico y el pronóstico de los pacientes con leucemias. El síndrome de leucostasis es una condición de emergencia con alta tasa de mortalidad temprana; por lo tanto, el tratamiento suele ser de inicio inmediato y con la finalidad de reducir rápidamente el recuento de leucocitos circulantes. El objetivo general es reducir la mortalidad temprana y, para esto, la leucoféresis ha demostrado ser una opción terapéutica efectiva. Sin embargo, la fisiopatología de la leucostasis no ha sido esclarecida del todo. Asimismo, no queda claro si la leucoféresis terapéutica asegura una reducción de la mortalidad a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, McCarthy LJ. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2000 Sep [Consultado 20 NOV 2021];39(1-2):1-18. Disponible en: doi 10.3109/10428190009053534.
- [2] Ventura GJ, Hester IF, Smith TL, Keating MJ. Acute myeloblastic leukemia with hyperleukocytosis: risk factors for early mortality in induction. *Am J Hematol* [Internet]. 1988 [Consultado 20 NOV 2021];27(1):34-37. Disponible en: doi: 10.1002/ajh.2830270109.
- [3] Majhail NS, Lichtin AE. Acute leukemia with a very high leukocyte count: confronting a medical emergency. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2004 Ago [Consultado 16 DIC 2021];71(8):633-7. Disponible en: doi: 10.3949/ccjm.71.8.633.
- [4] Porcu P, Danielson CF, Orazi A, Heerema NA, Gabig TG, McCarthy LJ. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukaemias: lack of correlation between degree of cyto-reduction and early mortality rate. *Br J Haematol* [Internet]. 1997 Ago [Consultado 16 DIC 2021];98(2):433-6. Disponible en: doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.1943011.x.
- [5] Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, Korbling MJ, O'Brien S, Anderlini P, Donato M, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Estey E. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2001 Jun [Consultado 16 DIC 2022];42(1-2):67-73. Disponible en: doi: 10.3109/10428190109097677.
- [6] Lichtman MA, Heal J, Rowe JM. Hyperleukocytic leukaemia: rheological and clinical features and management. *Baillieres Clin Haematol* [Internet]. 1987 Sep [Consultado 22 ENE 2022];1(3):725-46. Disponible en: doi: 10.1016/s0950-3536(87)80022-7.
- [7] Cuttner J, Holland JF, Norton L, Ambinder E, Button G, Meyer RJ. Therapeutic leukapheresis for hyperleukocytosis in acute myelocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* [Internet]. 1983 [Consultado 22 ENE 2022];11(2):76-8. Disponible en: doi: 10.1002/mpo.2950110203.
- [8] Granatowicz A, Piatek CI, Moschiano E, El-Hemaidi I, Armitage JD, Akhtari M. An Overview and Update of Chronic Myeloid Leukemia for Primary Care Physicians. *Korean J Fam Med* [Internet]. 2015 Sep [Consultado 30 MAR 2022];36(5):197-202. Disponible en: doi: 10.4082/kjfm.2015.36.5.197.
- [9] Raghuvanshi B, Chouhan S, Jain A. Leukocytapheresis in Chronic Myeloid Leukemia With Leukostasis. *Cureus* [Internet]. 2020 Dic 30 [Consultado 30 MAR 2022];12(12):e12375. Disponible en: doi: 10.7759/cureus.12375.
- [10] Tendulkar AA, Jain PA, Gupta A, Sharma N, Navkudkar A, Patle V. Therapeutic leukocyte reduction for acute and chronic myeloid leukemias: A 4-year experience from an oncology center in India. *Asian J Transfus Sci* [Internet]. 2017 Jul-Dic [Consultado 30 MAR 2022];11(2):156-161. Disponible en: doi: 10.4103/ajts.AJTS_103_16.