

Déficit adquirido de factor X en leucemia mielomonocítica crónica: reporte de un caso

JAVIER ZELADA¹, GABRIELA CANTÓ², ALEJANDRO BERKOVITS³, GONZALO DIOCARES^a, ADRIANA LÓPEZ²

¹Sección de Oncología, Hospital Fach, Santiago de Chile.

²Servicio de Medicina, Hospital Fach, Santiago de Chile.

³Departamento de Hematología, Clínica Alemana, Santiago de Chile.

^aInterno de Medicina, Universidad Mayor, Santiago de Chile.

Recibido el 8 de septiembre de 2014, aceptado el 14 de septiembre de 2015.

Correspondencia a:

Dr. Javier Zelada

Sección de Oncología, Hospital Fach, Santiago de Chile.

javier.zelada@gmail.com

Isolated factor X deficiency in chronic myelomonocytic leukemia. Report of one case

Bleeding disorders are commonly associated with hemato-oncologic diseases. We report a 68 years old male with a chronic myelomonocytic leukemia derived from a long lasting myelodysplastic syndrome that did not respond to treatment with Azacitidine. The patient was hospitalized due to tonic clonic seizures. A CAT scan showed a hematoma in the frontal lobe. A new assessment of hemostasis revealed an isolated deficiency of Factor X. We speculate that this deficit could be secondary to consumption due to the chronic Myelomonocytic Leukemia.

(Rev Med Chile 2015; 143: 1490-1493)

Key words: Factor xa; Leukemia, myelomonocytic, chronic; Myelodysplastic-Myeloproliferative Diseases.

Se han descrito múltiples síndromes hemorragiparos asociados a patologías hemato-oncológicas. Algunos casos son clásicos y característicos como la coagulopatía asociada a la leucemia promielocítica aguda¹, y otros se pueden ver con menor frecuencia como el déficit de Factor X adquirido en la amiloidosis primaria². Sin embargo, es muy poca la información que se tiene de este tema en los síndromes de sobreposición (síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo), como en la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

Caso clínico

Paciente de 68 años, sexo masculino, con antecedentes de dislipidemia, hipotiroidismo, hiperplasia prostática benigna y hepatitis crónica inespecífica, todos en control médico.

Por presencia bicitopenia detectada en año 2001 (hemoglobina (Hgb): 13.1 g/dl, VCM: 86,7, glóbulos blancos (GB): 3.400/mm³, recuento absoluto de neutrófilos (RAN): 1.224/mm³, pla-

quetas (Plq):100.000/mm³) se realiza mielograma que demuestra hiperplasia global moderada de la médula ósea (MO) hematopoyética con displasia multilineal; estudio citogenético con cariograma normal (46,XY) y biopsia de MO compatible con mielodisplasia con fibrosis reticulínica leve. Hallazgos compatibles con síndrome mielodisplásico IPSS intermedio-bajo, decidiéndose manejo solamente con ácido fólico. Evoluciona de forma estable por alrededor de 10 años, evidenciándose posteriormente en sangre periférica (SP) aumento progresivo de GB a 26.540 x mm³, con presencia de desviación completa a la izquierda y monocitosis absoluta (recuento absoluto de monocitos (RAM) 3.981 x mm³) y trombocitopenia progresiva. Se realiza citometría de flujo (CDF) en médula ósea en año 2011, que evidencia aumento de la serie monoide de aspecto maduro y alteraciones de tipo displásico en las demás series hematológicas, planteándose progresión a síndrome mieloproliferativo/mielodisplásico tipo LMMC, iniciándose tratamiento farmacológico con danazol e hidroxycarbamida. Dado mala respuesta, se decide uso de azacitidina completando 6 ciclos

de 100 mg/m²/día, por 5 días al mes, en junio de 2012, objetivándose respuesta hematológica temprana desde el primer ciclo con disminución progresiva de GB, pero siempre con niveles de PLQ disminuidos. Al final del 6° ciclo se evidencia nuevamente progresión con alza progresiva de GB y de RAM, decidiéndose entonces, manejo sólo con talidomida 100 mg vo día (Tabla 1).

En julio de 2013 consulta por cuadro de cefalea y vértigo. Se realiza resonancia magnética cuyo resultado es compatible con microangiopatía amiloidea y pequeños focos hemorrágicos corticales y subcorticales. Hemograma: Hgb: 9,9 g/dl GB: 20.330 x mm³ RAM 8.091 x mm³ PLQ 36.000 x mm³. Se reevalúa con mielograma, objetivándose progresión de LMMC a etapa II (12% de blastos en MO) destacando alteración de pruebas de coagulación: TTPK 43 seg y tiempo de protrombina (TP) 59%, fibrinógeno 301 mg/dl, dímero-D 586 ng/mL. Evoluciona con hematuria macroscópica persistente y pruebas de coagulación no corrigen con aporte plasma fresco congelado a las 24 h de control. Se decide completar estudio ambulatorio dada estabilidad de cuadro clínico.

Vuelve a consultar en septiembre del mismo año por convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Se hospitaliza en Unidad de Paciente Crítico para estabilización. Evoluciona en Glasgow 15, sin focalización neurológica.

Tomografía axial computada (TAC) de cerebro sin contraste muestra presencia de hematoma frontal derecho, de volumen 9 cc, sin indicación quirúrgica. Ante persistencia de alteraciones hematológicas y de pruebas de coagulación, se decide completar estudio de hemostasia.

En este estudio de coagulación (Tabla 2), se evidencia en forma aislada un déficit de factor X (54%). Este se adquiere durante la evolución de la enfermedad del paciente, con alteración de pruebas de coagulación en forma persistente.

Tabla 1. Estudio de coagulación

	Valor	Unidad de medida	Valores de referencia
Anticoagulante lúpico	Negativo		
Factor de von Willebrand	77	%	45 - 211
Cofactor de ristocetina	74	%	47 - 202
Factor VIIc	78	%	61 - 125
Factor VIIIc	90	%	54 - 151
Factor IXc	68	%	51 - 137
Factor Xc	54	%	65 - 128

Dado diagnóstico hemato-oncológico de base y complicaciones hemorrágicas en contexto de microangiopatía amiloidea y trombocitopenia refractaria a tratamiento, se decide manejo conservador, sólo con hidroxycarbamida en dosis bajas.

Discusión

La LMMC es un tipo de neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica o síndrome de sobreposición, que corresponden a neoplasias clonales de estirpe mielóide cuyos criterios diagnósticos de la WHO se presentan en la Tabla 3, caracterizándose por hallazgos clínicos, de laboratorio o morfológicos que apoyan el diagnóstico de síndrome mielodisplásico y otros hallazgos consistentes con neoplasias mieloproliferativas^{3,4}.

La incidencia de LMMC es de 1:1.000.000 personas por año. La edad de presentación es cercana a los 70 años, predominio en el sexo masculino^{3,4} y la sobrevida global está en rangos de 37 a 11 meses de acuerdo a la clasificación de riesgo citogénico.

Tabla 2. Respuesta hematológica a Azacitidina (VIDAZA)

Hemograma	Post 1 ciclo	Post 2 ciclo	Post 3 ciclo	Post 4 ciclo	Post 5 ciclo	Post 6 ciclo	Control 6 meses	
GB	7,370	8,370	14,150	8,140	6,200	29,940	30,720	x mm ³
RAM	48,8	50	45	39	40	26	24	%
RAN	2,330	2,590	5,520	3,340	2,540	17,370	18,430	x mm ³
Plaquetas	35,000	26,000	21,000	22,000	28,000	41,000	39,000	x mm ³

Tabla 3. Criterios diagnósticos propuestos por la WHO 2008 para LMMC

1	Monocitosis en sangre periférica mayor a 100 céls. X 10 ⁹ /L
2	Ausencia de cromosoma Philadelphia o Gen de fusión BCR/ABL 1
3	Menos de 20% de blastos en sangre periférica (SP) o médula ósea (MO) LMMC-1 < 5% en SP y < 10% en MO LMMC-2 5-19% en SP y 10-19% en MO
4	Al menos una de las siguientes: a) Presencia de displasia en una o más líneas celulares b) Alteraciones clonales citogenéticas o moleculares genéticas adquiridas en células hemopoéticas c) Persistencia de monocitosis por más de tres meses, sin otra causa de monocitosis

tico⁵. Un 17% de los casos puede desarrollarse a partir de un síndrome mielodisplásico, teniendo este subtipo una sobrevida más prolongada⁶.

Dentro de las causas más frecuentes de mortalidad se encuentran las relacionadas a las citopenias y la transformación a leucemia mieloide aguda.

En el caso presentado, el que inicialmente se presenta como un síndrome mielodisplásico y que evoluciona a una LMMC, con una mala respuesta a varias líneas de terapia, incluido azacitidina, desarrolla una clínica hemorrágica asociado a alteración persistente de las pruebas básicas de coagulación.

Existe poca información en la literatura, con relación a complicaciones hemostáticas que complican la evolución de LMMC. En un reporte de caso de LMMC con sangrado postquirúrgico persistente, se objetiva una hiperfibrinólisis sistémica crónica, planteándose secundaria a la monocitosis clonal⁷.

Hay descripciones aisladas de casos de hemofilia adquirida asociados a LMMC^{8,9}. En uno de ellos⁸, se obtiene una respuesta a tratamiento con decitabina para la LMMC, después de fracasar tratamiento con rituximab y complejo coagulante anti-inhibidor.

En nuestro caso, se observa una prolongación, tanto de TTPK como de TP, con niveles de fibrinógeno normal y valores de dímero-D levemente elevados, con clínica hemorrágica evidente y

persistente, en el contexto de la presencia de una microangiopatía amiloidea y trombocitopenia con recuento de PLQ menor a 50.000 x mm³ en forma persistente. Se realizó estudio de anticoagulante lúpico, déficit múltiple de factores de coagulación, una enfermedad de Von Willebrand adquirida y coagulopatía de consumo crónica. Existiendo únicamente un déficit aislado de factor X de 53%, que si bien produce las alteraciones de las pruebas de coagulación en este paciente, es sólo un factor más del conjunto de alteraciones de hemostasia del caso clínico, siendo probablemente la microangiopatía amiloidea cerebral, la principal causante de su sangrado.

Planteamos como teoría de causa de este trastorno de hemostasia adquirido el consumo directo de Factor X por los monocitos clonales, presentes en este tipo de leucemia. Pensamos que esta atípica alteración se evidencia en este paciente, dado su sobrevida tan prolongada, pese a fracaso a varias líneas de tratamiento.

Creemos que se requieren más estudios para poder fundamentar nuestro planteamiento, sin embargo, la escasa prevalencia de este tipo de neoplasia y ya los pocos casos de alteraciones hemostáticas descritas hacen muy difícil realizar estudios clínicos.

Referencias

1. Sanz M, Grimwade D, Tallman M. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net Blood 2009; 113: 1875-91.
2. Choudani EB, Sanchorawala V, Ernst T. Acquired Factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. N Engl J Med 1981; 304 (14): 827-30.
3. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, eds.; International Agency for Research on Cancer. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
4. Cazzola M, Malcovati L, Invernizzi R. Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms, American Society of Hematology, Hematology 2011; 264-72.
5. Such E, Cervera J, Costa D, Solé F, Vallespí T, Luño E, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica 2011; 96 (3): 375-83.
6. Wang SA, Galili N, Cerny J, Sechman E, Chen SS, Loew

- J, et al. Chronic Myelomonocytic Leukemia Evolving From Preexisting Myelodysplasia Shares Many features With De Novo Disease *Am J Clin Pathol* 2006; 126 (5): 789-97.
7. Heard SE, et al. Bleeding diathesis coincident with chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Pathol* 1991; 44: 956-8.
 8. Shah D, Kumar R, Gaikazian S. A rare case of acquired haemophilia in a patient with chronic myelomonocytic leukemia successfully treated with decitabine. Letter to the editor. *Haemophilia* 2013; 1-3.
 9. Noppacharn Uaprasert, Supakanya Wrongrakpanich and Ponlapat Rojnuckarin. Two cases of acquired haemophilia A associated with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2013; Vol 24 N° 6.