

Un caso di doppia leucemia: mieloide cronica intollerante a imatinib e linfatica cronica

Caso clinico

Miriana Rocchi¹

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) and chronic myeloid leukemia (CML) are the most common leukemias of the elderly. However, the sequential occurrence of CML followed by CLL in the same patient is extremely rare.

We present a report of a 70-year-old man who developed CLL six years after the diagnosis of CML in molecular, cytogenetic and morphologic remission. The diagnosis of CLL is confirmed by peripheral lymphocytosis.

The first line therapy in CML in chronic phase is still imatinib, but in the present case the patient was intolerant to imatinib, therefore he switched to nilotinib after few months.

Keywords: chronic myeloid leukemia, imatinib resistance, chronic lymphocytic leukemia, nilotinib

A case of double leukemia: chronic myeloid leukemia intolerant to imatinib and chronic lymphocytic leukemia

CMI 2010; 4(Suppl. 2): 13-16

¹ U.O. Medicina Interna
1, Ospedale "F. Lotti",
Pontedera (PI)

ANAMNESI E PRESENTAZIONE DEL CASO

Nel 1999 un uomo di 68 anni viene sottoposto a prostatectomia per adenoma e l'intervento si complica con trombosi venosa profonda, embolia polmonare e massivo ematoma pelvico e retroperitoneale; per l'impossibilità di praticare terapia anticoagulante viene posizionato filtro cavale definitivo.

Gli esami ematochimici e strumentali evidenziano Hb 10-11 g/100 ml, PLT 600.000/mm³, GB 12.000/mm³, probabile componente monoclonale al tracciato elettroretico (non quantificabile) e splenomegalia (diam. long. 13 cm). In anamnesi si evidenzia diabete mellito di tipo 2 e ipertensione arteriosa. Nella diagnosi di dimissione si riporta anche sospetta sindrome mieloproliferativa, ma non vengono effettuati o consigliati ulteriori accertamenti. Dopo due mesi dall'in-

tervento il soggetto inizia una terapia con anticoagulanti orali.

Nel 2001 viene indirizzato a visita ematologica per il persistere, nei controlli effettuati, di trombocitosi. Al momento della valutazione ambulatoriale vengono prescritte indagini di laboratorio e strumentali:

- ecografia addome: splenomegalia, diam. long. 15 cm, non linfoadenopatie retroperitoneali;
- emocromo: Hb 14 g/100 ml, GR 440.000/mm³, MCV 92 fl, PLT 605.000/mm³, GB

Perché descriviamo questo caso?

Lo sviluppo sequenziale di LMC e LLC nello stesso paziente è estremamente raro, per cui la linfocitosi iniziale può passare inosservata, come è successo in questo caso

Disclosure

Supplemento realizzato con il contributo di Novartis S.p.A.

Corresponding author

Miriana Rocchi
r.miriana@libero.it

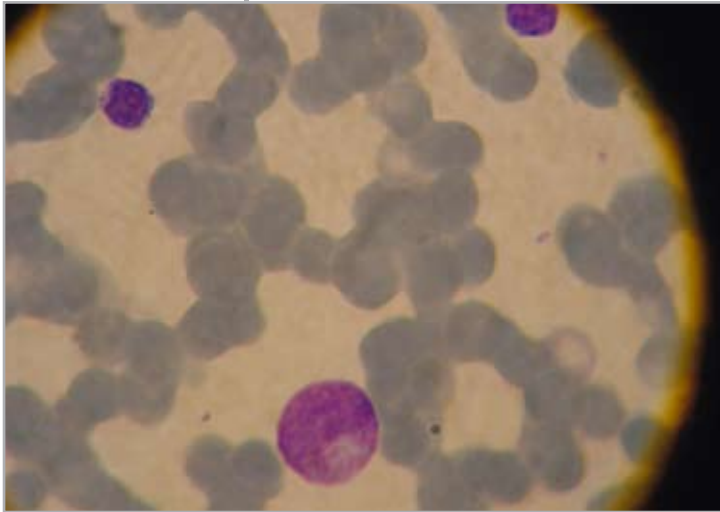


Figura 1
Striscio di sangue periferico in cui si evidenziano 2 linfociti e 1 promielocita

40.000/mm³ con neutrofilo 70%, linfociti 11%, basofili 3%, eosinofili 3%, presenza di elementi immaturi della serie mieloide (mielociti e metamielociti); LDH 663 U/l; VES 7 mm/h; PCR 0,6 mg/dl;

- Rx torace sostanzialmente negativo;
- studio midollare: midollo ben cellulato con iperplasia della serie mieloide, senza blastosi; iperplasia dello stipite eosinofilo e basofilo, serie eritroide ipoplasia; megacariociti presenti;
- biologia molecolare: PCR per BCR-ABL positivo p210;

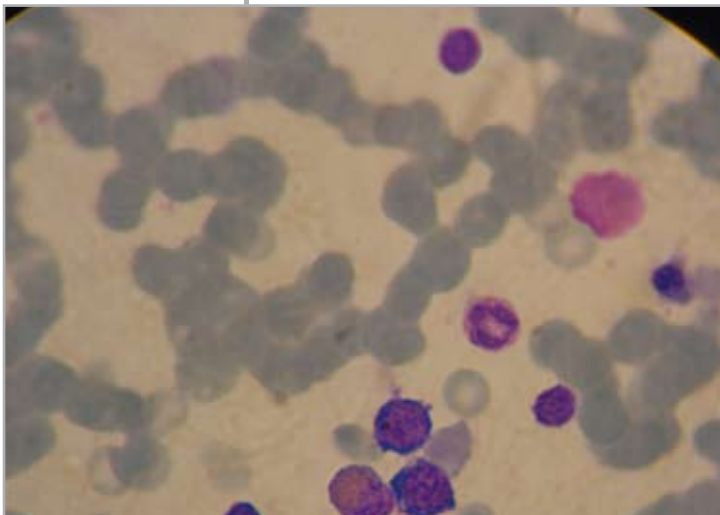


Figura 2
Striscio di sangue periferico con linfociti maturi, ombra di Gumprecht, 1 eosinofilo, neutrofilo maturi

- citogenetica convenzionale: 46 XY con traslocazione standard t(9;22) nelle metafasi analizzate.

La valutazione effettuata con Sokal score permette di classificare il paziente nella categoria di rischio intermedio.

A seguito di tali indagini si pone diagnosi di leucemia mieloide cronica (LMC).

APPROCCIO TERAPEUTICO E DECORSO CLINICO

A gennaio 2002 (GB 59.000/mm³, PLT 800.000/mm³) si inizia terapia con idrossiurea 1 g/die e allopurinolo 300 mg/die ottenendo controllo della leucocitosi e normalizzazione del valore PLT. All'entrata in prontoario, viene proposto il trattamento con imatinib, che il paziente però rifiuta. Nel 2006 il soggetto necessita di ricovero in ambiente medico per ulcere alle gambe da alcuni mesi, attribuite inizialmente al diabete, ma non responsive ai comuni trattamenti e fortemente limitanti la deambulazione. I risultati dell'EcoDoppler arteriosi agli arti inferiori sono nei limiti, senza segni di trombosi. Si sospende la terapia con idrossiurea con netto miglioramento della sintomatologia. In occasione del ricovero si ripetono le indagini midollari:

- aspirato midollare: preparati per striscio e apposizione ben cellulati con serie bianca mieloide iperplastica con evidenza di promielociti, senza incremento della quota blastica; serie rossa normomaturante; megacariociti presenti con elementi di piccola taglia;
- esami ematochimici: GB 21.000/mm³, MCV 125 fl, LDH 513 U/l, beta₂microglobulina 4 mg/dl, PLT 400.000/mm³.

Si inizia terapia con imatinib mesilato al dosaggio di 400 mg/die, ottenendo una remissione ematologica completa dopo un mese circa; compare però una dermatite eritemato-desquamativa pruriginosa agli arti superiori, poi estesa anche agli arti inferiori, inizialmente controllata dalla terapia topica e poi sistemica con cortisonici e antistaminici, che impone la sospensione di imatinib. Dopo due-tre mesi dalla sospensione si tenta la reintroduzione di imatinib 400 mg/die con la stessa risposta ematologica, ma, dopo due mesi dall'inizio della terapia, si assiste alla ricomparsa della dermatite. Si sospende definitivamente imatinib e si richiede la fornitura di nilotinib per uso compassionevole. A luglio 2007 si inizia terapia con nilotinib, dopo avere eseguito uno studio midollare (Rx torace, ECG e valutazione cardiologica che non evidenziano controindicazioni alla terapia) con i seguenti esiti:

- biopsia osteomidollare: serie mieloide prevalente, ipomaturante con aumento di mielociti e meno del 5% di blasti CD34+;

serie eritroide e megacariocitica ipoplasiche; emosiderina presente in modesta quantità; stroma normale;

- analisi cromosomica: cariotipo maschile con assetto modale a 46 cromosomi e presenza di cromosoma Philadelphia originatosi da una traslocazione standard t(9;22);
- biologia molecolare: PCR per BCR-ABL positivo p210, PCR *real time* per BCR-ABL (eseguita con kit "Philadelphia P210 Alert AmpliMIX" - Nanogen) 33,04.

Dal mese di ottobre 2006 l'esame emocromo mostra linfocitosi (linfociti 7.000-8.000/mm³) associata alla consueta neutrofilia. Dopo un mese di terapia con nilotinib si assiste alla completa risposta ematologica (neutrofilii 5.000/mm³, PLT 363.000/mm³, Hb 13 g/100 ml) e persiste linfocitosi (linfociti 11.000/mm³).

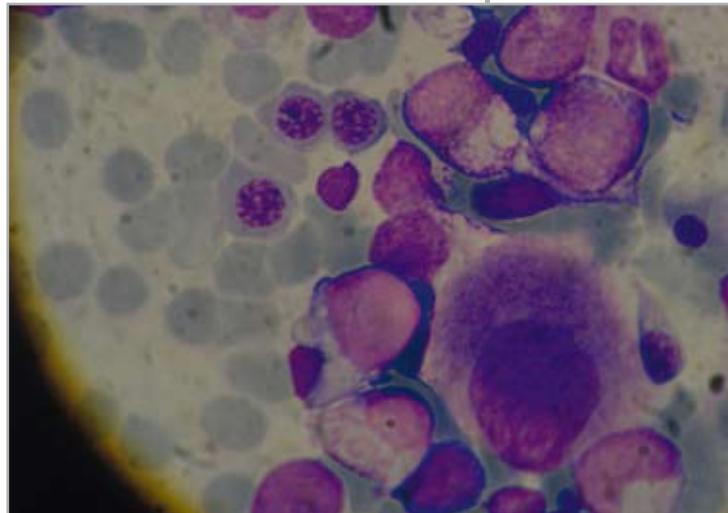
A ottobre 2007 il paziente viene sottoposto a ulteriore controllo midollare, che fornisce i seguenti risultati:

- biopsia osteomidollare: campione adeguato e reperti compatibili con malattia mieloproliferativa in fase fibrotica associata a infiltrazione midollare di neoplasia linfoproliferativa dei linfociti B periferici;
- biologia molecolare: PCR per BCR-ABL ancora positiva, ma non quantificabile in *real time* (risposta molecolare maggiore);
- analisi cromosomica: cariotipo maschile normale;
- PCR per IGH (CDR3) positivo;
- tipizzazione linfocitaria: reperto compatibile con leucemia linfatica cronica (LLC); espressione di marker di cellule B mature (CD19-CD22), coespressione di CD5 e CD23, IgM sulla superficie cellulare.

Dal mese di novembre 2007 si associa alla terapia in atto clorambucil 4 mg/die.

A marzo 2008 viene condotta una nuova valutazione midollare:

- biopsia osteomidollare: localizzazione midollare di neoplasia linfoproliferativa a piccoli linfociti B periferici e fibrosi midollare;
- analisi cromosomica: le colture allestite non hanno fornito metafasi sufficienti per un'indagine citogenetica esaustiva;
- biologia molecolare: PCR per BCR-ABL negativo, PCR per BCR-ABL (*real time*) 0,48 (risposta sub-ottimale);
- PCR per IGH (CDR3) positivo;



- tipizzazione linfocitaria: compatibile con LLC.

A distanza di 15 mesi dall'inizio della terapia con nilotinib il paziente presenta una risposta ematologica completa, una risposta molecolare maggiore e una risposta citogenetica non valutabile, ma già completa a 3 mesi di trattamento (Tabella I). Tuttavia la mancanza di metafasi valutabili in citogenetica non ha consentito di stabilire se siano presenti aggiuntive mutazioni cromosomiche in accordo con LLC. La terapia con clorambucil consente di tenere sotto controllo, per il momento, la patologia linfoproliferativa.

CONSIDERAZIONI CLINICHE

La terapia di prima scelta nella LMC in fase cronica rimane ancora oggi imatinib alle dosi di 400 mg/die; nel caso descritto

Terapia con nilotinib	CHR	CyR	MoIR (Ratio BCR-ABL/ABL x 100)
3 mesi	Si	Si	MMR
6 mesi	Si	nv	0,48
15 mesi	Si	nv	MMR

il paziente è risultato intollerante ed è stato esposto a tale farmaco solo per pochi mesi. È stato poi passato a nilotinib, un inibitore della tirosin chinasi BCR-ABL di nuova generazione caratterizzato da maggiore affinità e selettività per questo target. La linfocitosi periferica era già peraltro presente da alcuni mesi prima dell'inizio della terapia con nilotinib e ciò consente di escludere un rapporto di causalità con tali molecole.

Figura 3

Preparato di sangue midollare in cui si evidenzia iperplasia della serie mieloide con megacariocita mononucleato

Tabella I

Decorso clinico

CHR = risposta ematologica completa;
CyR = risposta citogenetica;
MMR = risposta molecolare maggiore;
MoIR = tasso di risposta molecolare;
nv = non valutabile per metafasi insufficienti per indagine citogenetica

La LLC e la LMC sono le leucemie più comuni nell'anziano; la LLC rappresenta circa il 25-30% di tutte le leucemie e l'incidenza aumenta nei soggetti sopra i 60 anni. I soggetti affetti da LLC sono predisposti a sviluppare una seconda neoplasia (non ematologica) o per effetto della chemioterapia o per immunodepressione favorita dalla malattia stessa. La LMC è una malattia cronica mieloproliferativa che esita spesso in leucemia acuta prevalentemente mieloide, talora linfoblastica con presenza di cromosoma Philadelphia; ciò fa sospettare la presenza di comuni precursori mieloidi e cellule B. Raramente si associa a seconda neoplasia. In letteratura si trovano descrizioni di casi clinici di simultanea comparsa [1] o coesistenza di malattia mieloproliferativa [2] e linfoproliferativa, prevalentemente riguardanti patologie mieloproliferative BCR-

ABL negative [3-9]; frequenti sono anche le descrizioni di associazione con leucemia linfoide acuta e patologia mieloproliferativa [10]. Sono descritti invece solo due casi di comparsa di LLC in soggetti con diagnosi di LMC e in tutti i casi i pazienti erano in fase cronica di malattia mieloproliferativa [11,12].

Nel caso descritto il paziente sviluppa una LLC sei anni dopo la diagnosi di LMC in fase di remissione molecolare, citogenetica e morfologica, in corso di terapia con nilotinib da alcuni mesi; la diagnosi di LLC è confermata dalla linfocitosi periferica, dallo studio midollare, dalla tipizzazione linfocitaria. Saranno necessari ulteriori studi per chiarire i meccanismi patogenetici alla base dell'insorgenza di una doppia patologia ematologica a carico di serie cellulari diverse nello stesso soggetto.

BIBLIOGRAFIA

1. Leoni F, Ferrini PR, Castoldi GL, Pata M, del Prete GF, Tomasi P. Simultaneous occurrence of chronic granulocytic leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 1987; 72: 253-6
2. Hernández Sánchez MC, García Quiroga H, Ulibarrena Redondo C, Méndez Sánchez JA. Concurrent lymphoproliferative and myeloproliferative disorders in three patients. *An Med Interna* 2008; 25: 78-80
3. Manoharan A, Catovsky D, Clein P, Traub NE, Costello C, O'Brien M et al. Simultaneous or spontaneous occurrence of lympho- and myeloproliferative disorders: a report of four cases. *Br J Haematol* 1981; 48: 111-6
4. Wang G, Ahn YS, Whitcomb CC, Harrington WJ. Development of polycythemia vera and chronic lymphocytic leukemia during the course of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cancer* 1984; 53: 1770-6
5. Ringbaek T, Schultz H. Coincidence of a myeloproliferative and a lymphoproliferative disorder - a random event? *Leukemia* 1988; 2: 472-3
6. Taberner DA, Chang J, Otridge BW. Co-existent chronic lymphatic leukemia with polycythaemia vera. *Postgrad Med J* 1977; 53: 222-3
7. Lishner M, Jutrin I, Bar-Sela S, Josef D, Ravid M. Hairy cell leukemia in a patient with polycythemia vera. *Acta Haematol* 1984; 72: 49-51
8. Maeda K, Abraham J. Polycythemia associated with myeloma. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 501-3
9. Rizzi R, Liso A, Pannunzio A, Carluccio P, Specchia G, Liso V. Concomitant primary polycythemia vera and follicle center cell non-Hodgkin lymphoma: a case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 2217-20
10. Camos M, Cervantes F, Montoto S, Hernandez-Boluda JC, Villamor N, Monserrat E. Acute Lymphoid leukemia following polycythemia vera. *Leuk Lymphoma* 1999; 32: 395-8
11. Esteve J, Cervantes F, Rives S, Rozman M, Zarco MA, Montserrat E. Simultaneous occurrence of B cell chronic lymphocytic leukemia and chronic myeloid leukemia with further evolution to lymphoid blast crisis. *Hematologica* 1997; 82: 596-9
12. Bhagavathi S, Borrromeo V, Desai H, Crisan D. Case report and literature review: a rare patient with chronic myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Ann Clin Lab Sci* 2008; 38: 405-9