

RESUMEN DE LA HISTORIA CLINICA

Varón de 53 años, fumador de 30 a 40 cigarrillos diarios por más de 30 años. El 09-05-97 ingresa a la guardia con diagnóstico de abdomen agudo, hepatoesplenomegalia y un citológico de rutina que revela 40.000 glóbulos blancos con blastos en el extendido. Se le hace diagnóstico de apendicitis y fue intervenido quirúrgicamente y se le agrega la firme sospecha de leucemia mieloide crónica confirmada a posteriori con biopsia de médula ósea. Al paciente se le da de alta con Busulfán. El 04-06-93 se realiza un control estando el paciente asintomático con leve hepatomegalia. Un control de glóbulos blancos revela entre 15.000 y 24.000 y plaquetas entre 350.000 y 420.000. Sólo medicado con Busulfán. Un último control muestra 29.300 GB y plaquetas 1.698.000. Examen físico normal, se aumenta la dosis de Busulfán y se inicia con Hidroxiurea. El 16-12-93 aparece con dolor en hipocostria izquierda y punto renoureteral con puño percusión renal izquierda positivo. Control de GB: 36.600, mielocitos: 16 %, metamielocitos: 4 %, cayados: 16 %, segmentados: 35 %, hemoglobina: 11,3, hematocrito: 33,8, plaquetas: 514.000. Resumen de control en los últimos meses de GB entre 68.000 y 75.000. Punta de bazo palpable por lo que se comienza con Interferón 5 millones de unidades por día. El 06-01-94 ingresa con diagnóstico de artritis por Interferón. Dolor a la comprensión de ambos trocánteres. Quedó con Interferón y Dexametasona. GB: 105.800, metamielocitos: 2 %, mielocitos: 36 %, hemoglobina: 11,1, hematocrito: 33,4, LDH: 1,655, Fosfatasa alcalina: 779. Aumenta el dolor al inicio con Interferón pareciendo tener relación directa con la droga por lo que se suspende el Interferón el 08-01-94 y aparece hiperalgesia en territorio L1 e hipoestesia en L2 y L3. Se le realiza una tomografía que es normal, de columna lumbar. Hay mejoría clínica. Caderas libres al examen. Se suspende el Interferón y se va de alta con Hidroxiurea.

MODERADOR: Dr. Enrique Caeiro *
DISCUTE: Dr. Juan José García **
PRESENTACION DE ANATOMIA PATOLOGICA:
Dra. Norma Canals ***

El 10-05-94 se recomienza con Interferón y se aumenta la dosis de Hidroxiurea hasta 3 grs. por día. Persiste hepatoesplenomegalia. El 21-12-94 se realiza nueva biopsia de médula ósea compatible con leucemia mieloide crónica y un cariotipo que muestra 100 % de metafase con persistencia del cromosoma Filadelfia. Quedó con Hidroxiurea solamente.

El 19-12-95 durante un año tuvo controles estables y hepatoesplenomegalia. Se le diagnosticó artrosis de cadera derecha por radiología y clínica compatible. Ingresar por deterioro de su estado general, pérdida de peso y parestesias en piernas y brazos. Hepatoesplenomegalia sin ascitis, hipoestesia en guante y calcetín y debilidad muscular. Citológico mostraba GB: 47.000, mielocitos: 5, metamielocitos: 32, plaquetas: 216.000, LDH: 1153, GGT: 108 y resto de hepatograma y laboratorio normal. Se realizó electromiografía con diagnóstico de polineuropatía. Una punción lumbar con líquido cefalorraquídeo: 28 células por milímetro cúbico, polimorfonucleares neutrófilos: 35 % y linfocitos: 60 %, glucorraquia: 81, Pandy (+), proteínas: 49 miligramos por decilitros. Anatomía patológica no muestra células malignas en el LCR. Se da de alta.

28-12-95: Reingresa por deterioro persistente de su estado general. Signos meníngeos: rigidez de nuca y Kerning positivo. LCR: normal. Médulo-grama compatible con leucemia mieloide crónica en fase acelerada con GB: 19.400, mielocitos: 23 % y metamielocitos: 18 %, plaquetas: 246.000. Comienza tratamiento con Citaravina más Etopósido con mejoría de su citológico: GB: 63.500, plaquetas: 145.000 persistiendo hepatoesplenomegalia. Se da de alta.

23-01-96: Reingresa por quimioterapia intratecal con Arac más Etopósido y quimioterapia sistémica con Citaravina y Etopósido.

20-02-96: Ingresar con síndrome febril y fase acelerada de leucemia mieloide crónica. Al examen: hepatoesplenomegalia, ascitis, dolor a la palpación en fosa ilíaca derecha. Temperatura de 38°, puño percusión positiva derecha. Lesiones herpéticas en boca y labios. Ecografía ab-

(*) Medicina Interna - Hospital Privado

(**) Onco - Hematología - Hospital Privado

(***) Anatomía Patológica - Hospital Privado

dominal: hepatoesplenomegalia homogénea sin lesiones focales. Bazo aumentado de tamaño: 19 cm. Porta: 20 mm., esplénico: 15 mm., adenopatías en hilio hepático. Riñones sin particularidades. GB: 50.800, blastos: 16 %, promielocitos: 4 %, metamielocitos: 12 %, mielocitos: 22 %, neutrófilos segmentados: 5 y neutrófilos en cayado: 23 %, basófilos: 11 %, eosinófilos: 1 % y linfocitos: 6 %. Se obtiene mejoría clínica: paciente sin fiebre, sin dolor abdominal, dándose de alta con quimioterapia oral.

29-02-96: Reingresa con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase acelerada, síndrome ascítico edematoso y dificultad respiratoria restrictiva por distensión abdominal. Prurito +++. GB: 156.000, hemoglobina: 8,2, hematocrito: 24 %, fosfatasa alcalina: 1417, LDH: 5154, plaquetas: 148.000, creatinina: 0,85, urea: 50 (función renal normal), GGT: 240, GOT: 43, GPT: 33, proteínas totales: 6,2, albúmina: 3,4. Ecografía: hepatoesplenomegalia. Líquido ascítico en cavidad no drenable. Se aumenta plan parenteral para líquidos.

01-03-96: Persiste prurito, aumenta GB: 154.000, blastos: 29 %, promielocitos: 11 %, mielocitos: 30 %, metamielocitos: 7 %, hemoglobina: 7,6, hematocrito: 22,2 % plaquetas: 75.000. Orina de 24 hs.: 1500 cc.

04-03-96: Aparición de epistaxis en fosa nasal izquierda con coágulo incoercible, tensión arterial: 80/40, taquipnea. Se realiza taponamiento hemostático. Aumenta edemas y oliguria. Laboratorio: sodio 140, potasio: 3,1, creatinina: 1,49, urea: 60, GGT: 158, LDH: 7300, GOT: 47, GPT: 31, fosfatasa alcalina: 1065, bilirrubina atotal: 1,41, directa: 0,87, indirecta: 154.

05-03-96: Paciente disneico con signos de galope, frecuencia cardíaca 120 por minuto, tensión arterial: 110/60, crepitanes en ambos campos pulmonares y una PVC: (presión venosa central): 27, ingurgitación yugular: +++. Aumento de ascitis, ictericia, oliguria con volumen de orina: 460 cc en 24 hs. GB: 174.300, hemoglobina: 7,7, hematocrito: 24,8, plaquetas: 64.000, sodio: 138, potasio: 31, creatinina: 1,55, urea: 72, bilirrubina total: 1,55, GGT: 132, fosfatasa alcalina: 9,76, tiempo de protrombina: 16,4, TTPK: 76, proteínas totales: 6,2, fibrinógeno: 410, PDF: 20. Saturación de oxígeno: 80 %. Pasa a unidad de terapia intensiva en donde se realiza ultrafiltración 4 kilogramos, mejorando, saturación O₂: 94 % con FI O₂: 0,5.

06-03-96: Hipotensión arterial, se realiza Dopamina

20 ml/hora, tiene mala mecánica respiratoria decidiéndose asistencia respiratoria mecánica. 700/12/100. Saturación de oxígeno: 90 %, galope, R3, frecuencia cardíaca: 140. Rales crepitantes y derrame pleural. Presión venosa central: 30, ingurgitación yugular +++. Mala perfusión periférica y aumento de la ascitis. Laboratorio: sodio: 137, potasio: 3,8, ácido úrico: 8,1, creatinina: 1,99, urea: 102, GGT: 142, PH: 7,17, GOT: 85, GPT: 50, fosfatasa alcalina: 995, bilirrubina directa: 1,52, indirecta: 0,77 y total: 2,29, tiempo de protrombina: 19, TT:23, TTPK:89, PDF: 20, Dímero D:2000, fibrinógeno: 410. Radiografía de tórax: derrame pleural y signos de sobrecarga hídrica. Imposibilidad de realizar ultrafiltración por hipotensión. Fiebre de 38°, pústulas en rostro, tórax y hombro. Nuevo sangrado por encías. Extrasístoles ventriculares frecuentes y focales. Pasa a bradicardia extrema, hipotensión resistente a drogas vasoactivas. Paro cardíaco y fallece.

Discusión Dr. Juan José García

Se presenta un varón de 52 años con una evolución casi típica de leucemia mieloide crónica, que empezó a fines de Mayo de 1992 y fallece en Marzo de 1996, lo que coincide con la evolución del LMC, cuya sobrevida media es de 3 años.

Este paciente ingresó al hospital con un cuadro de abdomen agudo que fue interpretado como apendicitis aguda, del cual fue operado, y el diagnóstico de su hemopatía fue realizado en el examen prequirúrgico que revelaba una leucocitosis con 40.000 glóbulos blancos y blastos en sangre periférica. Probablemente frente a este cuadro lo menos que uno piense sea en una Leucemia crónica. Esto bien se habría podido interpretar como leucemia aguda, debido a que la leucemia mieloide crónica tiene por lo general otras características en sangre periférica como; un cuadro de leucocitosis con mielocitos, metamielocitos y uno que otro blasto aislado, es decir no hay predominio de blastos. Por el contrario la sangre periférica de las leucemias agudas presentan predominio de blastos y muy poca serie madura.

* ¿Cuáles son los elementos que uno necesita para hacer diagnóstico de Leucemia mieloide crónica?

1. Un cuadro hematológico compatible en sangre periférica.
2. Como hallazgo clínico más relevante, una hepatoes-

plenomegalia.

3. Índice de la fosfatasa alcalina leucocitaria: esta enzima de los neutrófilos está disminuida o ausente en las leucemias mieloides crónicas y está elevada en otros síndromes mieloproliferativos como la policitemia vera o en las leucocitosis por causas infecciosas. Este paciente presentaba la fosfatasa alcalina disminuida, lo cual está a favor.

* ¿Cuál es la utilidad de la biopsia en estas leucemias?

La utilidad es relativa, ya que se puede ver una médula rica con todas las células, o puede mostrar cierto grado de fibrosis, lo cual tiene importancia en el diagnóstico y/o tratamiento.

Por último lo que pone el sello de diagnóstico de leucemia mieloide crónica es el estudio citogenético que muestra el cromosoma Filadelfia.

Este paciente tenía alteraciones en su cariotipo compatible con cromosoma Filadelfia con traslocación 9:22.

Por todo ello no tenemos duda que este paciente tenía leucemia mieloide crónica, con su hepatoesplenomegalia, hemograma compatible, fosfatasa alcalina leucocitaria disminuida y un cariotipo con cromosoma Filadelfia.

En cuanto a la evolución posterior y al tratamiento inició el tratamiento standard, considerado hasta hace algunos años con Busulfán, a pesar del cual no obtuvo buena respuesta. Al poco tiempo volvió con leucocitosis difícil de controlar por lo cual se le tuvo que poner Hidroxiurea. Está demostrado que ninguna de estas dos medicaciones prolonga la vida del paciente. Sirven para controlar la leucocitosis y evitar las complicaciones, pero no tiene impacto en la sobrevida.

Desde hace 2 años el tratamiento standard es Interferón y/o trasplante de médula ósea en grupos determinados de pacientes. Este paciente inició Interferón, luego de Busulfán e Hidroxiurea e indudablemente la respuesta no fue satisfactoria. Hubo progresión de su enfermedad con el tratamiento con Interferón.

Un dato interesante es que al hacer Interferón puede haber 20-30 % de remisión hematológica y citológica completa, lo cual tiene una respuesta mayor y sobrevida mas larga, si el tratamiento se inició desde el comienzo.

Es desconocido el mecanismo de acción por el cual el Interferón inhibe al clon cromosoma Filadelfia positivo.

Es más, estos pacientes que son determinados citogenéticamente como remisión completa con desaparición total del cromosoma Filadelfia, se ha visto que muchos de ellos recaen cuando se suspende el Interferón, o sea que aparentemente no llegan a remisión completa sino que tienen inhibición de la proliferación del clon cromosoma Filadelfia positivo.

Este paciente pasó por todas las etapas que pasan los portadores de LMC. Empezó su fase crónica de muy corta duración, posteriormente evolucionó hacia una fase acelerada que generalmente se define como basofilia en sangre periférica, anemia y trombocitopenia. Este paciente fue bastante difícil de controlar ya que evolucionó hacia una fase blástica con más del 30 % de blastos en sangre periférica, en médula ósea y terminó como leucemia mieloide aguda de pésimo pronóstico.

Las leucemias mieloides agudas que evolucionan de una leucemia mieloide crónica, pueden transformarse en leucemias linfáticas agudas, debido a que es una enfermedad de la Stem cell.

Otro hecho a considerar, es que el paciente tuvo complicaciones difíciles de explicar como su artritis en ambas caderas que casi le imposibilitaba la marcha y que no supimos bien interpretar si fue por el Interferón o por compromiso de su leucemia mieloide crónica.

A favor que su artritis haya sido producida por el Interferón es que esta droga aparte de síndrome gripal, produce síntomas cardiovasculares, músculo esqueléticos, mialgias y artralgias. Este efecto cede al suspender la droga en 2 a 3 semanas, lo que ocurrió en este paciente.

En una evolución posterior, se le diagnosticó artrosis de cadera, que yo no creo que haya sido. Insisto en creer que es a causa del Interferón.

Otro punto de discusión es su síndrome ascítico-edematoso, pero no se pudo determinar o demostrar gran cantidad de líquido, ya que las ecografías demostraban escaso líquido, pero sí hepatoesplenomegalia que le distendía el abdomen, comprimía el diafragma y le dificultaba la mecánica respiratoria. Por consiguiente yo no creo que tuvo síndrome ascítico-edematoso.

También su polineuropatía la considero como efecto tardío producida por el Interferón.

Con respecto a su líquido céfalo-raquídeo, me hubiera gustado la opinión de los neurólogos para saber qué interpretación se le dio a las 28 células con poca linfocitosis, glucosa normal, Pandy (+) ligera con proteínas normales. Esto quedó inconcluso en su evolución y una de las sospechas fue infiltración en su líquido céfalo-raquídeo, al igual que suele suceder con el compromiso de las vainas nerviosas y deberse su polineuropatía a esto, ya que se buscaron otras causas como cloroma y tomografía axial computada negativa.

Como causa final de muerte creo que fue su hiperleucocitosis con importante leucostasis pulmonar. No puedo excluir la hemorragia pulmonar ya que la radiografía de tórax mostraba infiltrados difusos bibasales, inclusive hasta en el vértice. También existía hipertensión venosa, cardiomegalia, derrame pleural y con 170.000 células en sangre periférica cuando falleció.

Lo que quedaría por explicar es su función renal: la que fue interpretada por los nefrólogos como infiltración renal por su leucemia mieloide crónica, habiéndose descartado que no recibió drogas nefrotóxicas ni daño renal por trombosis venosa, ni tuvo síndrome nefrótico.

Como conclusión el paciente fallece por su hiperleucocitosis y hemorragia pulmonar, sepsis y coagulación intravascular por un dímero D elevado.

Pregunta Dr. E. Caeiro: ¿Cuál es el tratamiento standard en las leucemias mieloides crónicas?

Responde Dr. J.J. García: Indudablemente el Interferón.

Pregunta Dr. E. Caeiro: ¿Cuáles son los resultados?

Responde Dr. J.J. García: Con el Interferón se obtiene una remisión completa del 70 % y de éstos, el 20 % solo tienen respuesta citogenética completa, o sea 10 al 15 % del total. Si se suspende el Interferón tienen posibilidades de recaer rápidamente.

Pregunta Dr. E. Caeiro: ¿A quiénes se les hace trasplante de médula ósea?

Responde Dr. J.J. García: Los que logran remisiones parciales y los que hacen remisiones completas citogenéticas.

El autotrasplante de médula ósea no parece agregar más cosas que el Interferón. Pero aún hoy no se pueden evaluar estudios comparables porque son pocos los casos y se necesitaría más tiempo.

A los pacientes a quienes se les realizó autotrasplante de médula y tuvieron recaída citogenética, se les puede realizar (según algunos esquemas) transfusión de linfocitos de sangre periférica del donante para inducir un efecto injerto contra leucemia, obteniendo una respuesta aproximada entre el 30 al 40 %.

Pregunta Dr. E. Caeiro: ¿Cuál es la dosis de Interferón?

Respuesta Dr. J.J. García: 5 millones de unidades por metro cuadrado diarios.

Presentación de Anatomía Patológica

Norma Canals *

Me gustaría en primer momento hacer una demostración histopatológica de una experiencia que hicimos aquí en el hospital de un estudio de autopsias de 25 años, de pacientes fallecidos por Leucemias y su compromiso pulmonar, permitiéndome hacer una comparación con este caso:

El objetivo fue determinar:

1. Incidencia y características histopatológicas del compromiso pulmonar.
 2. Correlacionar datos clínicos, radiológicos e histopatológicos.
 3. Relacionar variedad de leucemias y tipo de compromiso pulmonar.
 4. Muertes atribuidas a causa pulmonar.
- En resumen los hallazgos histopatológicos en pulmón fueron:
 - Infiltrados leucémicos parenquimatosos:
 - perivasculares
 - peribronquiales
 - pared alveolar
 - Hemorragia focal o difusa.
 - Leucostasis focal o difusa.
 - Infección.
 - Trombos e infartos.
 - Edema.
 - Daño alveolar difuso.
 - Membranas hialinas.

- Compromiso pleural.

El episodio final con el recuento de leucocitos fue:

163.800 m³ para leucemias mieloides agudas.

248.000 mm³ para leucemias mieloides crónicas.

9.400 m³ en leucemias linfáticas agudas.

126.000 m³ en leucemias linfáticas crónicas.

28 % tenían hiperleucocitosis, con un recuento mayor a 100.000 m³. 52 % con blastos circulantes en sangre. Los pulmones demostraron 56 % de compromiso con infiltración leucémica, seguido 52 % por hemorragia y edema. 32 % leucostasis y otros. En el 80 % los hallazgos eran combinados. Como conclusión:

- Los infiltrados pulmonares leucémicos ocurren más frecuentemente en las leucemias mieloides.
- 80 % de los pacientes tuvieron 2 ó más hallazgos histopatológicos.
- Episodio final fue más breve en LMA y LMC.
- Hubo correlación clínico-radiológica con los hallazgos histopatológicos en el 56 %.
- La leucostasis pulmonar fue el hallazgo más frecuente en las leucemias hiperleucocitarias.
- La muerte atribuida a causa pulmonar fue del 36 %.

Ahora describiré que ocurrió en nuestro paciente y de esta manera veremos la exacta comparación con los hallazgos encontrados en la autopsia.

Examen cardiovascular: El corazón mostraba una cardiomegalia de 320 grs., pericardio opaco, despulido y grueso del cual pude despegar un coágulo cuyo examen microscópico reveló una infiltración de células leucémicas mieloides. En múltiples cortes del miocardio se comprobó a nivel intersticial y de fibras musculares las mismas células leucémicas.

Examen del aparato respiratorio: Ambos pulmones, condensados, hipoaireados con zonas parcelares de hemorragia y condensación lobares superiores y basales que histopatológicamente comienzan siendo infiltrados leucémicos dispersos en la pared de los alvéolos, hasta infiltrados masivos y profusos con engrosamiento de tabiques alveolares, conformando una neumonitis mal llamada neoplásica. También existía infiltrados intraalveolares,

asociados a hemorragia pulmonar y neumonía parcelar con cultivo bacteriológico negativo.

Así también existían células leucémicas dentro de los vasos de pequeño, mediano y gran calibre llamada leucostasis masiva, difusa y bilateral y formando trombos comportándose como coagulación intravascular.

Aparato digestivo: esófago, estómago e intestino delgado y grueso sin particularidades.

Hígado: gran hepatomegalia de 4.800 grs., para un valor normal a 1.500 grs. Presentaba superficie nodular con áreas múltiples geográficas que comprometía cápsula y al corte, el parenquima hepático. En los cortes histológicos se observaba infiltración masiva de sinusoides, capilares, canalículos biliares y espacio de células mieloides, de su leucemia.

Bazo: 400 grs. Presentan un infarto triangular de 3,2 x 1,5 cm. que el examen hitológico revela necrosis tumoral por infiltración de células mieloides. Se encuentra borrada la arquitectura esplénica.

Suprarrenal: sin particularidades.

Páncreas: sin particularidades.

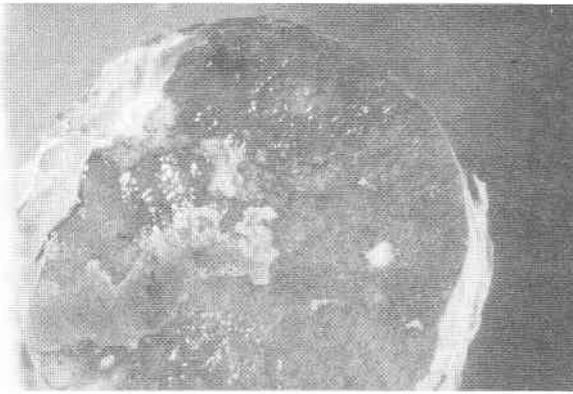
Aparato renal: Ambos riñones reconocen áreas pequeñas hemorrágicas y blanquecinas. El examen hitológico reveló infiltrados leucémicos en el intersticio renal, capilares glomerulares y vasos de pequeño calibre.

Médula ósea: Examen histológico muestra reemplazo e infiltración masiva de células mieloides.

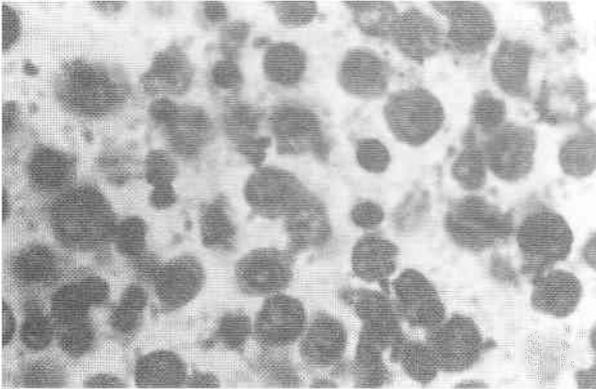
Diagnósticos finales

1. Leucemia mioleide crónica en etapa de agudización con crisis blástica que mostró infiltración leucemia en:

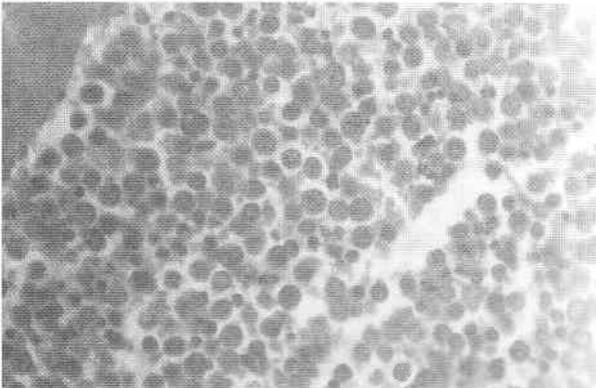
- Pericardio.
- Miocardio asociado a cardiomegalia.
- Hepática (sinusoidal, capilares, espacio porta y canalículos biliares).
- Bazo (con infarto neoplásico).
- Pulmonar sumado a hemorragia, edema e infección neumónica multifocal con leucostasis pulmonar.
- Médula ósea.



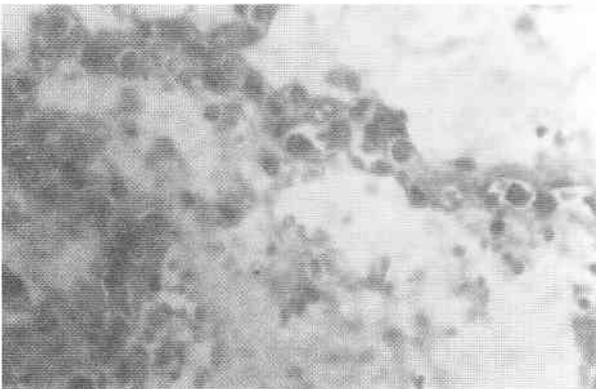
Macroscopía del hígado: reemplazo por células leucemicas.



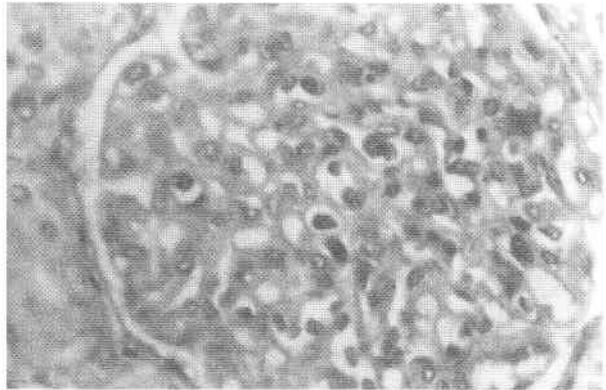
Inmersión: detalle de las células leucemicas mieloides.



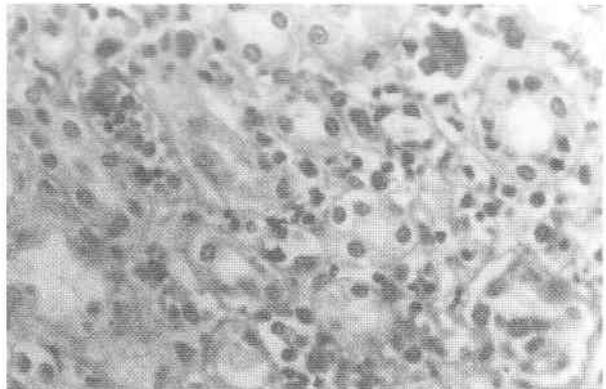
Vaso sanguíneo: infiltrado de células leucemicas dentro de la luz de vaso (leucostasis).



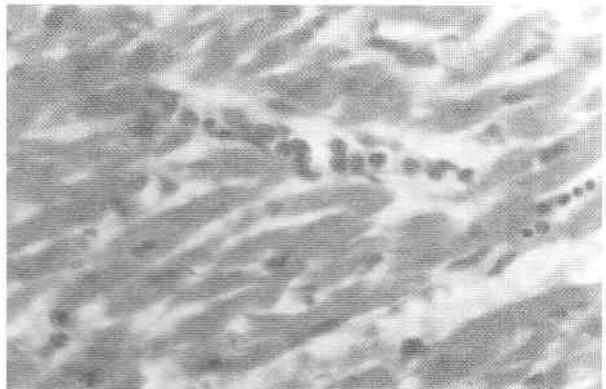
Infiltrado leucemico en los tabiques alveolares (pulmón) mayor aumento.



Riñón: mayor aumento, infiltrado leucemico en 1 glomérulo renal.



Riñón: mayor aumento, infiltrado leucemico en el intersticio y túbulos renales.



Corazón: mayor aumento, infiltrado intersticial de células leucemicas en el corazón.