

3  
5  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



## **"LEUCEMIA CRONICA EN EL ADULTO"**

Revisión de casos presentados en el Departamento  
de Hematología del Hospital General "San Juan  
de Dios". Años 1968 a 1972.

**ELIZABETH DE LEON G. DE FLORES**

## PLAN DE TESIS

### I. INTRODUCCION

### II. GENERALIDADES

- a) Historia
- b) Clasificación
- c) Etiología
- d) Epidemiología
- e) Manifestaciones clínicas
- f) Diagnóstico
- g) Diagnóstico diferencial
- h) Tratamiento
- i) Complicaciones
- j) Curso y pronóstico
- k) Mortalidad
- l) Anatomía patológica

### III. MATERIAL Y METODOS

### IV. RESULTADOS Y DISCUSION

### V. CONCLUSIONES

### VI. BIBLIOGRAFIA.

En 1870 Neumann describió la infiltración de la médula ósea de células anormales y demostró el papel que desempeña ésta en la formación de corpúsculos sanguíneos.

En 1895 Ebstein y Fraenkel descubrieron la variedad aguda y demostraron que es más frecuente que la crónica. Posteriormente Erlich diferenció por medio de tinción el aspecto histológico del bazo y de la sangre.

En 1902 Pusey trató el primer paciente con radioterapia, teniendo éxito.

La variedad Monocítica de la Leucemia fue descubierta en 193 por Schilling y Torgan.

En nuestro medio se han usado desde hace más de 50 años la radioterapia dirigida al bazo para el tratamiento de la Leucemia Granulocítica crónica (1), pero no fue hasta 1958 que en el Hospital de Cancerología se inició el tratamiento en forma sistematizada a pacientes de los hospitales General y Roosevelt.

#### b) Clasificación

##### I. La Leucemia se ha clasificado según el tipo anormal de leucocitos:

1. Granulocítica
2. Linfoide
3. Monocítica
4. Plasmacitaria
5. De células cebadas

##### II. Por la célula predominante

1. Aguda
2. Crónica

En la forma aguda se presenta gran número de células primitivas con poca tendencia a la diferenciación.

En la crónica hay formación de células en forma aparentemente

ordenada y con formación de células maduras.

#### III. Por el recuento leucocitario se clasifican en:

1. Leucémicas (recuentos leucocitarios altos)
2. Sub-leucémicas (por debajo de 10,000 glóbulos blancos).

Se ha determinado que en un alto porcentaje —más del 80 o/o— de leucemias crónicas cursan con cifras altas leucocitarias, es decir, que en su mayoría son leucémicas.

#### IV. Leucemia congénita:

Es una entidad sumamente rara de la cual se ha hecho muy pocos reportes en la literatura mundial. Wintrobe en su última edición, menciona un caso en el que se determinó que la madre también padecía leucemia.

#### c) Etiología

Se ha determinado que es un proceso neoplásico de curso fatal. La categoría de neoplasia le es dada por la falta de tratamiento curativo, que se disemina en todos los órganos de la economía y microscópicamente se ha encontrado en estas células: desproporción célula-núcleo, aumento de la mitosis, múltiples núcleos y falta de maduración celular.

Aunque es considerada un proceso neoplásico, su etiología no está aún establecida, elaborándose las más variadas teorías:

**Infecciosa:** fue una de las primeras en proponerse, pero no pudo establecerse ninguna relación.

**Tóxica:** también se ha mencionado que la administración de ciertas drogas y productos químicos como el benzol, lesionan la médula ósea y se han culpado de ser leucemógenas.

**Viral:** esta teoría empezó a elaborarse desde 1951 cuando se demostró que ciertas cepas de ratones eran susceptibles de transmitir algunas formas de leucemia. Asimismo, se ha demostrado la presencia de virus como causa de leucemia y linfomas en pollos. En estas especies hay individuos que pueden albergar el virus toda la vida y transmitirlo a los

descendientes, sin que ellos mismos desarrollen la enfermedad. Se han encontrado virus oncogénicos tanto RNA como DNA, estableciéndose que son los del grupo RNA los que producen leucemia, ocasionalmente producen tumores sólidos como los osteopetrosis (21). A pesar de haberse demostrado la carcinogénesis viral en animales, todos los intentos para transmitir la leucemia humana al hombre, mediante transfusiones cruzadas o por inyección de médula ósea o de otros tejidos, hasta hoy han fracasado (3).

**Factores ambientales:** estudios epidemiológicos realizados sugieren que factores ambientales pueden ser causa del aumento de frecuencia de leucemias y linfomas. Los datos existentes indican que se ha distribuido con máxima frecuencia entre ciertos grupos de edades, por ejemplo: en el norte de Europa y EEUU hay una frecuencia máxima de leucemia infantil a los 3 o 4 años; el linfoma africano o de Burkitt tiene una frecuencia máxima en niños de 6 a 7 años. Esta distribución peculiar según edades ha hecho pensar que la exposición existe en los primeros años de la vida por una influencia estimulante ambiental, seguido de un período de lactancia. Estos factores ambientales actuarían como un agente carcinógeno que al lesionar la célula la transformaría en célula potencialmente maligna, ésta es una célula neoplásica aún dependiente que luego se vuelve autónoma y se convierte finalmente en una célula neoplásica resistente.

**Origen Genético:** esta teoría se ha comprobado en animales. Se ha logrado aislar cepas puras de ratones en que la Leucemia ha tenido una incidencia del 80-95 o/o y cepas distintas con incidencia muy baja. En el humano se han descrito casos de apareamiento familiar de Leucemia; Videbaeck encontró en un total de 209 pacientes con Leucemia 17 casos (8.1 o/o) con historia de Leucemia familiar; por el contrario en 200 pacientes testigos había sólo un caso que corresponde al 0.5 o/o (4).

Gran variedad de leucemias guardan relación con anomalías genéticas en algunas se han identificado mutaciones cromosómicas precisas, en otras la enfermedad se supone genética por la forma de transmisión. En el Síndrome de Down —trisomía 21— hay incidencia muy alta de Leucemia Aguda, esta clase de Leucemia es 3 a 15 veces más frecuente en niños con este síndrome que en testigos (Krivit y Goode) (16).

En 1960 Nowel y Hungeford llamaron la atención hacia un cromosoma anormal en pacientes con Leucemia Mieloide crónica. Era un pequeño cromosoma acrocéntrico considerado como correspondiente a

autosoma 21 o 22 con supresión parcial; no se observa en todos los casos de dicha Leucemia ni en la aguda. A este cromosoma en 1961 le llamaron Cromosoma Filadelfia y se ha demostrado que los pacientes cromosoma Filadelfia negativos, tienen peor pronóstico y responden mal al tratamiento (12, 13).

La leucemia aguda también guarda relación con diversas anomalías cromosómicas que consisten en aneuploidia y alteraciones en la estructura de cromosomas particulares, pero el número de casos es pequeño. Reissman y colaboradores han llegado a afirmar que los mutantes anormales son las células de las cuales nace la proliferación leucémica y es por ello que el cambio genético es causa de la enfermedad.

**Radiaciones:** Es el único agente que actualmente no permite discusión acerca de su capacidad leucemógena en hombres y animales. Desde hace mucho tiempo se ha hablado de la capacidad de las radiaciones para producir Leucemia, pero el hecho se confirmó con los sobrevivientes del bombardeo atómico de Hiroshima y Nagasaki en Japón. Muchos estudios comprueban la mayor frecuencia en estos sujetos expuestos y relación directa entre la intensidad de la exposición y la frecuencia de Leucemia. Asimismo se ha comprobado que la incidencia de Leucemia entre los médicos es doble con respecto a la población general y a su vez la incidencia de Leucemia en radiólogos es 6 a 9 veces mayor que en los demás médicos. Hay reportes que las madres de niños leucémicos tienen antecedentes de exposición a rayos X con una incidencia del doble que las madres de niños normales. Estudios comparativos basado en datos obstétricos estrictos no demuestran ninguna diferencia (16).

#### d) Epidemiología

Según estadísticas mundiales se ha visto un incremento en la leucemia en general, esto es debido en parte al aumento de la población y a la facilidad actual para establecer el diagnóstico. Esta enfermedad está difundida en forma universal, sin embargo, se ha encontrado que es un poco más frecuente en la raza blanca que en la negra y la incidencia es mayor en individuos de raza judía; por otra parte, se ha encontrado que la incidencia es menor entre razas indias de EEUU.

Los países europeos y norteamericanos presentan estadísticas que muestran que el 60 o/o de los casos de Leucemia son de variedad aguda y un 40 o/o de variedad crónica. La mayor frecuencia según edades es en niños a los 3 y 4 años; en adultos después de los 50 años.

#### e) Manifestaciones Clínicas de Leucemia Granulocítica Crónica (L.G.C) y Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

La leucemia crónica tiene comienzos mucho más insidioso que la

aguda y puede anunciarse por debilidad, pérdida de peso progresivo o por aparición brusca de uno o varios ganglios linfáticos periféricos aumentados de tamaño.

Por lo regular antes de acudir al médico el paciente ha experimentado durante cierto tiempo debilidad y malestar. La anemia intensa que ocurre en esta etapa a menudo produce disnea de esfuerzo. En algunos casos, lo primero que el paciente advierte es una sensación de tracción en el abdomen dependiente de la esplenomegalia. En otras ocasiones el bazo y el hígado están tan aumentados de tamaño, que se presentan como masas abdominales; estos son los motivos de que los enfermos acudan al médico. Sin embargo, no es raro que la Leucemia se descubra al efectuar examen médico por otro motivo.

#### f) Diagnóstico

El diagnóstico se establece examinando sangre periférica y la médula ósea. Hay elevación de los glóbulos blancos, encontrándose cifras de 100,000 a 500,000 por  $\text{mm}^3$ . En la LGC los granulocitos varían en su grado de madurez, desde promielocitos hasta neutrófilos más maduros. Actualmente se considera que este tipo de Leucemia pertenece a un grupo de enfermedades llamadas Trastornos Mieloproliferativos crónicos que incluyen: policitemia vera, metaplasia mieloide crónica. (11)

Por otra parte, en la LLC la fórmula leucocitaria es menos variada. Los linfocitos se parecen tanto que unos son imagen refleja de otros y constituyen del 75 al 90 o/o de todos los glóbulos blancos.

A pesar de que el diagnóstico puede resultar claro por el examen de sangre, hay que confirmarlo practicando aspiración de médula ósea. En la Leucemia Mielocítica Crónica hay hiperplasia de elementos granulocíticos, con elevada proporción de elementos mieloides, falta de madurez de los mielocitos y porcentaje elevado de basófilos y eosinófilos. La médula ósea de LLC contiene enorme predominancia de linfocitos pequeños, a veces más del 90 o/o de todas las células; la médula está muy densa y se aspira con dificultad. Si persiste duda acerca del diagnóstico, se recomienda biopsia medular.

Tiene valor diagnóstico en la LGC no tratada un aumento de la concentración sérica de vitamina  $B_{12}$  (a veces más de mil microgramos por cc) y que los granulocitos circulantes son negativos a reacción de fostasa

alcalina. Este estudio tiene valor, ya que los granulocitos de las reacciones leucomoides consecutivos a infección o inflamación reaccionan positivamente.

En la leucemia se había visto pocos casos asociados a hipercalcemia (10); en la mayoría de los casos previamente reportados, los pacientes padecían una de las leucemias agudas (9). Esta complicación fue reportada en la Leucemia Mielocítica por primera vez por Ballard (2), quien describió dos casos asociados con hipercalcemia y fue la causa de muerte en ambos.

En la leucemia en general, se ha encontrado que existe aumento de la muramidasa sérica y urinaria. Recientemente se hizo un estudio en pacientes con LGC encontrándose que los pacientes con muramidasuria fueron todos Cromosoma Filadelfia negativos, tuvieron más bajos recuentos plaquetarios y no respondieron al tratamiento con Busulfán (14,15)

#### g) Diagnóstico Diferencial

Los procesos más difíciles de distinguir de la LGC son las reacciones leucomoides, puede ser útil reconocer las anomalías que más frecuentemente producen estas reacciones: infecciones, carcinoma metastático o procesos malignos (enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple), intoxicaciones, estimulación de la médula por hemorragia grave, hemólisis brusca, talasemia mayor y en raras ocasiones, respuesta al tratamiento inicial de las anemias megaloblásticas.

Otra entidad es la mielofibrosis con metaplasia mieloide y las últimas etapas de la policitemia vera, cuando el número de glóbulos rojos puede ser sub-normal y estar aumentados los leucocitos. En estos procesos la reacción de los leucocitos a la fosfatasa alcalina suele ser mayor que lo normal y la vitamina  $B_{12}$  sérica no está aumentada. En muchas ocasiones la diferenciación no puede establecerse ni por la autopsia y es por eso las divergentes opiniones sobre clasificar o no la metaplasia mieloide y la etapa terminal de policitemia vera como formas de leucemia mielocítica.

La LLC debe distinguirse de las reacciones leucomoides linfocíticas: de etiología infecciosa como mononucleosis infecciosa, tos ferina, varicela, tuberculosis miliar, reacciones leucomoides linfocíticas y raras veces en pacientes con carcinoma o sarcoma y principalmente el diagnóstico diferencial debe establecerse con linformas malignas. Son muy útiles las biopsias de ganglios linfáticos y médula ósea; en la LLC hay sustitución

amplia por linfocitos

#### h) Tratamiento

Tiene particular importancia ayudar al paciente a llevar una vida normal y mantenerlo fuera del hospital el mayor tiempo posible. Por ser enfermedad neoplásica no puede hablarse de curación sino únicamente de remisiones temporales.

**Quimioterapia.** El tratamiento de afección de la LGC es el 1-4 dimetano-sulfonilo-xibutano (busulfán). Se administra en dosis diaria única de 4 a 6 mg. antes del desayuno; el tratamiento continúa hasta que el número de glóbulos blancos determinado cada semana queda por debajo de 10,000 por  $\text{mm}^3$ . Las remisiones a veces pueden persistir hasta por 2 años, durante este tiempo los pacientes deben examinarse con intervalos de 1 a 3 meses.

**Radiaciones Ionizantes.** Constituye una de las principales formas de tratamiento antileucémico y se aplica en 2 formas:

- a) **Elementos radiactivos.** Se utiliza como tratamiento de elección el fósforo radiactivo  $\text{P}^{32}$ , que se administra como fosfato ácido de sodio por vía oral o intravenosa. Se administra según un esquema basado en el número de glóbulos blancos. Si no se logra resultado con 12 mc. en unos meses se cambia a quimioterápicos, tipo busulfán.

Hay que tomar en cuenta que la semidesintegración de  $\text{P}^{32}$  es de unos 14 días y el tratamiento excesivo puede ocasionar depresión medular. La ventaja que tiene sobre la radioterapia, es que puede darse ambulatoriamente y no origina enfermedad por irradiación.

- b) **Radioterapia.** Se ha usado desde tiempos muy remotos y continúa siendo una de las formas más útiles de tratamiento en nuestro medio. Hay remisión del cuadro clínico y hematológico en un corto tiempo y permite llevar al paciente una vida normal durante las remisiones.

#### i) Curso y Pronóstico

Se ha visto que el curso de la Leucemia es único, aunque el tiempo de evolución tenga variaciones, siempre conduce a la muerte a través de una de sus complicaciones.

#### j) Mortalidad

La mortalidad señalada para la Leucemia en EE.UU. ha aumentado de menos de 2 x 100,000 en 1921-25 a 6.82 en 1956 (5). Hasta hace 2 años se decía que la mortalidad en Leucemia infantil iba en aumento; sin embargo, en 1969 Smith de EEUU y en 1970 Glattre de Noruega, publicaron que la mortalidad por leucemia ha ido disminuyendo en estos países (6).

#### k) Anatomía Patológica

La leucemia se considera como neoplasia de los leucocitos. Se caracteriza principalmente por aparición de leucocitos anormales e inmaduros en sangre circulante y por infiltración difusa de estas células anormales en todos los tejidos de la economía.

En términos generales, las leucemias crónicas presentan el número máximo de leucocitos y los glóbulos blancos en la circulación suelen ser de la variedad más madura. En el leucocito leucémico se ha encontrado un aumento de RNA, factor que se emplea y rige la maduración nuclear del leucocito, mientras que la concentración de DNA se considera dentro de límites normales.

Es importante determinar la infiltración de órganos hematopoyéticos y linfáticos especialmente médula ósea, donde hay hiperplasia en la mayoría de los casos, descubriéndose el tipo de célula anormal característica de cada tipo de leucemia; se produce también disminución secundaria de eritroblastos y megacariocitos. En ocasiones los infiltrados óseos en la Leucemia Mielógena se convierten en masas tumorales llamadas **Cloromas**. Las trabéculas de los huesos se hacen delgadas y con bordes irregulares. Lo que puede producir fracturas espontáneas.

En todas las formas de leucemia los ganglios linfáticos suelen estar aumentados de volumen, la infiltración ganglionar produce hipertrofia y destrucción de la arquitectura normal, llegando a ser masas confluentes en estado terminal.

Es patente la infiltración leucémica del hígado y bazo, estando el bazo más afectado, la esplenomegalia más notable depende de Leucemia Mielógena; el órgano puede llenar casi la cavidad abdominal y extenderse hasta la pelvis. Microscópicamente hay hipertrofia e infiltración de la pulpa esplénica en grado variable, hasta producir la desaparición de la arquitectura normal. La infiltración del hígado no es tan masiva como la del bazo, hay infiltración sinusoidal y periportal llegando hasta fibrosis.

Con frecuencia se observa infiltración leucémica en riñón, suprarrenales, tiroides, miocardio, vejiga, etc.... En todos estos sitios el infiltrado comienza como pequeños conglomerados perivasculares, que difunden progresivamente por el estroma del órgano.

Debe mencionarse la infiltración de piel y mucosa gingival. La hipertrofia del borde gingival produce hemorragia. El aparato gastro-intestinal es atacado desde cardias a recto. La infiltración se presenta en mucosa y submucosa.

Finalmente el Sistema Nervioso Central puede estar afectado, el daño es difuso y variable desde irritación meníngea hasta compresión y bloqueo del sistema líquido cefalorraquídeo; no es raro que se presenten hematomas intraparenquimatosos por lo regular en el cerebro.

### III – MATERIAL Y METODOS

El presente estudio consiste en la revisión de los registros médicos de 13 pacientes a quienes se efectuó el diagnóstico de leucemia crónica en el Hospital General "San Juan de Dios", desde el 22 de octubre de 1968 al 30 de junio de 1972.

Al revisar las correspondientes historias clínicas, se recabaron los siguientes datos:

1. Número total de casos (estableciendo los 2 tipos de leucemias crónicas)
2. Edad
3. Sexo
4. Máxima frecuencia por edad
5. Síntomas y signos
6. Exámenes de Laboratorio
7. Tratamiento efectuado y su respuesta
8. Curso de la enfermedad y tiempo de sobrevida
9. Mortalidad y hallazgos de autopsia.

### IV – RESULTADOS Y DISCUSION

Durante el tiempo transcurrido entre el 22 de octubre de 1968 al 30 de junio de 1972, se presentaron 13 casos de Leucemia Crónica. Dicha enfermedad se clasificó, según el tipo de célula predominante en 2 tipos: Granulocítica y Linfocítica.

En este estudio la mayor incidencia entre las leucemias crónicas correspondió a la Granulocítica, con un total de 11 pacientes (84.6 o/o); y con Linfocítica 2 pacientes (15.3 o/o)

TABLA No. 1

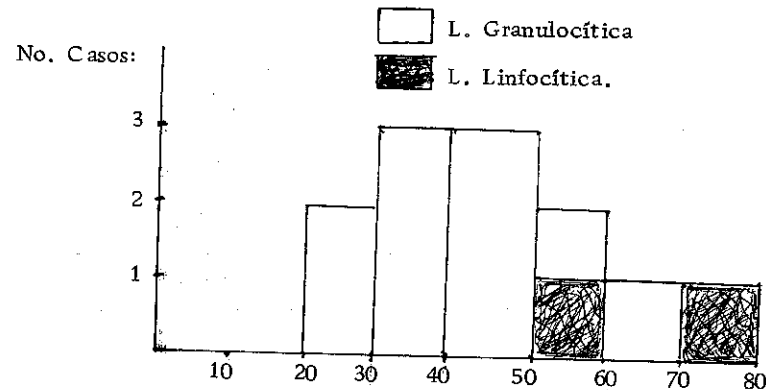
#### INCIDENCIA DE LEUCEMIA CRONICA EN EL ADULTO. HOSPITAL GENERAL "SAN JUAN DE DIOS"

| Leucemia      | No. de Casos | Porcentaje: |
|---------------|--------------|-------------|
| GRANULOCITICA | 11           | 84.61       |
| LINFOCITICA   | 2            | 15.39       |
|               | 13           | 100.0%      |

Todos los pacientes eran mayores de 13 años, por lo cual se clasificaron como adultos. La edad de ellos osciló en la LGC entre 21 y 70 años, siendo la edad promedio 47 años. En los pacientes con LLC la edad osciló entre 52 y 74 años, siendo el promedio de 63 años.

Se ha descrito clásicamente que la leucemia mieloide crónica tiene una máxima frecuencia a mitad de la vida; después de los 45 años es más frecuente la Linfocítica. En nuestro estudio la máxima frecuencia osciló entre 30 y 50 años para la LGC y la LLC fue más frecuente después de los 50 años; por lo tanto, ambos datos coinciden con los establecidos.

**TABLA No. 2**  
**DISTRIBUCION ETARIA DE LA LEUCEMIA CRONICA**  
**EN EL ADULTO**



En nuestros casos se encontró que la Leucemia Crónica en el adulto es más frecuente en el sexo femenino en relación 8:5. Ver tabla No. 3

**TABLA No. 3**  
**PREDOMINANCIA DEL SEXO EN LA LEUCEMIA CRONICA**  
**DEL ADULTO**

|           |    |        |
|-----------|----|--------|
| FEMENINO  | 8  | 61.53  |
| MASCULINO | 5  | 38.47  |
|           | 13 | 100.0% |

Actualmente no se cuenta con estadísticas mundiales acerca de la incidencia del sexo en este tipo de leucemia; en nuestro medio el Dr. Sánchez G. estableció en un estudio de 8 pacientes con LGC, que el sexo predominante fue el masculino en una relación 5:3. Ninguno de estos porcentajes tiene valor estadístico, dado el escaso número de pacientes.

**Síntomas y signos:** Se estableció que el síntoma predominante fue masa dolorosa y sensación de pesantez en el hipocondrio izquierdo; lo cual se encontró en 8 de los 13 pacientes. Seguidamente se encontró anorexia y debilidad en 7 de los pacientes, pérdida de peso, equimosis y fiebre refirieron 4 pacientes, tendencia hemorrágica se presentó en 3 pacientes, distensión abdominal en 2 y adenopatía y disnea en un paciente.

TABLA No. 4

### SINTOMAS Y SIGNOS MAS FRECUENTES EN LA LEUCEMIA CRONICA DEL ADULTO

| Síntomas:             | No. | %     | Signos:         | No. | %     |
|-----------------------|-----|-------|-----------------|-----|-------|
| Masa Dolorosa         | 8   | 61.45 | Esplenomegalia  | 13  | 100   |
| Anorexia y debilidad  | 7   | 53.84 | Hepatomegalia   | 7   | 53.84 |
| Pérdida de peso       | 4   | 30.77 | Adenopatía      | 6   | 46.15 |
| Fiebre                | 4   | 30.77 | Equimosis       | 5   | 30.76 |
| Equimosis             | 4   | 30.77 | Petequias       | 2   | 15.38 |
| Tendencia hemorrágica | 3   | 23.07 | Circ. colateral | 2   | 15.38 |
| Distensión abdominal  | 2   | 15.38 | Ascitis         | 1   | 7.69  |
| Adenopatía            | 1   | 7.69  |                 |     |       |
| Disnea                | 1   | 7.69  |                 |     |       |

Al examen físico de los 13 pacientes estudiados, el hallazgo principal fue esplenomegalia de grado variable, hepatomegalia se encontró en 7 pacientes, adenopatía no dolorosa estuvo presente en 6 pacientes. Como manifestaciones clínicas de trombocitopenia se encontró equimosis en 5 pacientes y petequias en 2; además había circulación colateral en 2 y ascitis en un solo paciente.

TABLA No. 5

### HALLAZGOS DE LABORATORIO EN PACIENTES CON LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA

|        | Sexo: | edad  | Hb | Ht | G.B.    | Plaquetas   |
|--------|-------|-------|----|----|---------|-------------|
| M.R.   | Fem.  | 61 a. | 8  | 26 | 191,250 | Normales    |
| M.L.M. | Fem.  | 49 a. | 10 | 31 | 206,290 | normales    |
| F.H.   | Fem.  | 39 a. | 8  | 24 | 500,000 | disminuidas |
| J.G.   | Fem.  | 70 a. | 12 | 37 | 42,150  | normales    |
| M.T.   | Fem.  | 41 a. | 8  | 24 | 107,750 | disminuidas |
| J.S.   | Masc. | 44 a. | 7  | 23 | 187,500 | normales    |
| N.L.   | Fem.  | 27a.  | 6  | 18 | 223,750 | normales    |
| F.J.   | Masc. | 36 a. | 7  | 22 | 183,250 | normales    |
| A.O.   | Masc. | 21 a. | 8  | 25 | 147,500 | disminuidas |
| C.C.   | Masc. | 65 a. | 4  | 12 | 230,750 | disminuidas |
| Z.V.   | Fem.  | 35 a. | 11 | 34 | 35,050  | normales    |

TABLA No. 6

### HALLAZGOS DE LABORATORIO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA

|      | Sexo  | Edad | Hb | Ht | G.B.    | Plaquetas   |
|------|-------|------|----|----|---------|-------------|
| A.A. | Masc. | 74   | 10 | 33 | 58,000  | Disminuidas |
| M.G. | Fem.  | 52   | 10 | 32 | 223,500 | disminuidas |

Como se puede ver en las tablas anteriores el hallazgo fundamental y primera base para llegar al diagnóstico, fue el notable aumento de los glóbulos blancos, que osciló entre 35,050 y 500,000 por mm<sup>3</sup>.

Anemia de grado variable se encontró en todos los pacientes, oscilando entre 7 y 11 grs. de Hb y entre 22 y 34 o/o de hematocrito. Sólo un paciente presentó anemia severa de 4 grs. de hemoglobina y 12 o/o de hematocrito, debido probablemente a su mal estado nutricional y a un proceso fibrocaseoso pulmonar asociado.

Las plaquetas estaban normales en 7 pacientes y disminuidas en 6, en los cuales ocasionó trastornos hemorrágicos.

Frote periférico fue efectuado en todos los pacientes, encontrándose en 11 casos compatible con el diagnóstico de LGC, siendo los hallazgos "leucocitos enormemente aumentados a expensas de la serie granulocítica con presencia de mieloblastos". Este hallazgo fue comprobado por examen de aspiración de médula ósea, en la que se encontró: "celularidad severamente aumentada con marcada hiperplasia de la serie granulocítica, que muestra aumento de mieloblastos y formas intermedias. Series megacariocítica y eritrocíticas deprimidas".

LLC fue diagnosticada en 2 pacientes; en uno de ellos fue hallazgo incidental. En el frote periférico se encontró: "leucocitos marcadamente aumentados, estando sustituidos en su totalidad por linfocitos maduros, plaquetas virtualmente ausentes. Estos hallazgos se comprobaron al examinar la correspondiente médula ósea, encontrándose además la serie eritrocítica ligeramente deprimida.

#### Curso y Supervivencia

La supervivencia de los pacientes afectados de esta enfermedad ha sido muy difícil de calcular; el inicio es insidioso y a veces el diagnóstico es casual, tal como sucedió en un caso que consultó a Cirugía por úlcera crónica de una extremidad inferior y al encontrarse al examen físico severa esplenomegalia se efectuaron estudios, comprobándose LLC.

Del número total de casos estudiados 8 están actualmente vivos, lo cual constituye el 61.53 o/o. Seis están dedicados a sus actividades diarias llevando una vida normal; uno se encuentra hospitalizado para recibir un curso de tratamiento que inicialmente no recibió y una paciente con

tratamiento ambulatorio de Busulfán, está en etapa de recidiva (esplenomegalia ha aumentado, ha tenido pérdida de peso, debilidad, anorexia, artralgias y lesiones en la piel de la región abdominal.

TABLA No. 7

#### TRATAMIENTO EFECTUADO EN PACIENTES CON LEUCEMIA CRÓNICA DEL ADULTO. HOSPITAL GENERAL "SAN JUAN DE DIOS"

| Tratamiento:    | LGC.      |        | LLC        |      |
|-----------------|-----------|--------|------------|------|
|                 | No casos: | %      | No. casos: | %    |
| Radioterapia    | 7         | 63.63  | 1          | 50   |
| Busulfán        | 2         | 18.18  |            |      |
| Mixto*          | 1         | 9.09   |            |      |
| Clorambucil     |           |        | 1          | 50   |
| Sin tratamiento | 1         | 9.09   |            |      |
|                 | 11        | 100.0% | 2          | 100% |

\* = Radioterapia, hidroxiurea, metilprednisona, Busulfán, Ciclofosfamida y Purinetol.

Según numerosos autores, el tratamiento que mejores resultados ha dado es el uso de Busulfán y P<sup>32</sup>. Sánchez en 1972 (17), indicó que el tratamiento de la LGC es principalmente a base de Busulfán y Radioterapia dirigida al bazo. En el Hospital General "San Juan de Dios", por razones económicas se utilizó Radioterapia en más del 50 o/o de pacientes y los resultados se consideran satisfactorios.

Nuestra experiencia con Busulfán es muy escasa: una paciente está en remisión y otra en recidiva dado a que ella pidió su egreso sin haber

completado el tratamiento. En otro paciente se ensayaron varias formas de tratamiento debido a su mala respuesta, en orden fueron: radioterapia, hidroxiurea, metilprednisona, busulfán, ciclofosfamida y en etapa terminal se administró 6-mercapto-purina.

De los 2 pacientes con LLC uno fue tratado con Clorambucil, pero no se pudo establecer efectividad del tratamiento porque el paciente falleció de una complicación pulmonar (bronconeumonía). La otra paciente fue tratada con radioterapia dirigida al bazo y actualmente está en remisión.

**TABLA No. 8**

**SOBREVIDA Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES FALLECIDOS DE LEUCEMIA CRONICA**

|       | Diagnóstico | Tratamiento  | Sobrevida: |
|-------|-------------|--------------|------------|
| M. R. | LGC         | Radioterapia | 2 a 8 m.   |
| F. H. | LGC         | Mixto        | 2 8        |
| N. L. | LGC         | Radioterapia | 3 8        |
| A. O. | LGC         | Radioterapia | 3 8        |
| Z. V. | LGC         | Radioterapia | 2 6        |
| A. A. | LLG         | Clorambucil  | 5          |

Con respecto a la sobrevivencia únicamente se pudo establecer relación con los pacientes que ya fallecieron, encontrándose que en los pacientes con LGC la sobrevivencia después del inicio de los síntomas siempre estuvo por debajo de 5 años; lo máximo fue 3 años 8 meses, dato que está de acuerdo con lo apuntado por Wintrobe en una revisión de 29 casos (26). Sin embargo, en otro estudio 22 o/o de los pacientes sobrevivieron más de 5 años, 6 o/o en 10 años y el 0.8 o/o 20 años o más (27).

**Mortalidad:**

|       |                         |
|-------|-------------------------|
| LGC   | 5 pacientes — 38.46 o/o |
| LLC   | 1 pacientes — 7.69 o/o  |
| Total | 6 pacientes — 46.15 o/o |

La mortalidad para la Leucemia Crónica en general, es alta, ya que en cualquier momento la muerte puede ser causada por la misma enfermedad o una de sus complicaciones. La mortalidad en la presente revisión fue de 46.5 o/o.

**Anatomía Patológica.** Finalmente se revisaron las necropsias de los pacientes fallecidos en el Hospital General "San Juan de Dios". Se practicó autopsia a 2 pacientes con diagnóstico clínico de LGC; desafortunadamente, el paciente que falleció por LLC no se le realizó estudio post-mortem.

En los dos pacientes se demostró infiltración leucémica en bazo, hígado, riñón y ganglios linfáticos. Además en un paciente se encontró infiltración de tejido celular subcutáneo, útero, pulmones y corazón. La causa de muerte en los 2 casos fue Neumonía.

TABLA No. 9

**HALLAZGO DE AUTOPSIA EN 2 PACIENTES QUE FALLECIERON POR LGC**

| Infiltración:       | No. de Casos: |
|---------------------|---------------|
| Bazo                | 2             |
| Hígado              | 2             |
| Riñón               | 2             |
| Ganglios linfáticos | 2             |
| Piel                | 1             |
| Utero               | 1             |
| Pulmones            | 1             |
| Corazón             | 1             |

**V – CONCLUSIONES**

1. Se encontraron e investigaron 13 casos con el diagnóstico de Leucemia Crónica en el Adulto, en el Departamento de Hematología del Hospital General "San Juan de Dios", a partir de octubre de 1968 a junio de 1972.
2. Se confirmó el diagnóstico de Leucemia Granulocítica en 11 pacientes y de Leucemia Linfocítica en 2 pacientes.
3. El sexo predominante, según nuestros resultados es el femenino, en una proporción 8:5.
4. La máxima frecuencia de LGC ocurrió entre la 3a. y 5a. década de la vida; la LLC entre la 5a. y la 8a. década. Estos datos están de acuerdo con los estudios realizados por otros autores.
5. Las manifestaciones clínicas referidas por los pacientes fueron principalmente: masa dolorosa, anorexia, debilidad, pérdida de peso, fiebre y equimosis. Los hallazgos más importantes fueron: esplenomegalia, hepatomegalia, adenopatía y equimosis.
6. El hallazgo de laboratorio más relevante fue la leucocitosis. Confirmó el diagnóstico definitivo el frote periférico y la aspiración de médula ósea.
7. La sobrevivencia de esta enfermedad es difícil de establecer por su inicio insidioso.
8. La leucemia Linfocítica y Granulocítica son predominantemente una enfermedad crónica, cuyo curso es progresivo e inexorable.
9. Es considerada enfermedad neoplásica.
10. A pesar de las investigaciones realizadas, no se ha determinado aún su etiología con certeza, aunque se ha insistido en su etiología viral y genética.
11. Fundamentalmente los sistemas más afectados son el retículo-endotelial y el hematopoyético; pero infiltra progresivamente todos los órganos de la economía.

12. Con respecto al tratamiento, no se puede hablar de curación; únicamente de remisiones más o menos largas.
13. El tratamiento establecido en nuestro hospital, fue radioterapia dirigida al bazo.
14. Aunque el tratamiento quimioterápico con Busulfán ha tenido buenos resultados en nuestro medio, como lo comprueba un estudio realizado recientemente (17), la radioterapia sigue siendo un procedimiento práctico, produce remisiones en corto tiempo y se adapta a las posibilidades económicas de los pacientes y del Hospital General "San Juan de Dios".
15. De nuestros pacientes con LGC, 6 están actualmente vivos y 5 han fallecido. De los pacientes con LLC hay un paciente vivo en estado de remisión y otro ya falleció.
16. La mortalidad encontrada fue 46.15 o/o.
17. La supervivencia máxima en pacientes que fallecieron con LGC, fue de 3 años 8 meses y la mínima de 2 años 6 meses. Sobrevida.
18. Los datos de anatomía patológica, confirman la infiltración leucémica en todos los tejidos de la economía.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arriaga Escobar, Carlos. Tratamiento de Leucemia Mieloide crónica con irradiación al bazo. Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, Julio 1967. 27 p.
2. Ballard, H.S. and Marcus, A.J. Hypercalcemia in chronic Myelogenous Leukemia. *New Engl. J. Med* 2 (12): 663-665, March 9, 1970.
3. Beeson, Paul B. and McDermott, W. eds. Tratado de Medicina Interna de Cecil-Loeb. Trad. por Alberto Folch y Pi. 12a. ed. México, Ed. Interamericana, S. A., 9168. 1856 p.
4. Dameshek, W. La Leucemia. Trad. por A. Zubizarraeta. Barcelona, Ed. Científico Médica, 1967. 696 p.
5. Gilliam, A. G. and Walter, W. A. Trends of mortality from leukemia in the United States 1921-55, *Pub. Health Rep.* 73: 733. 1958.
6. Glatte, E. Leukemia mortality in Norway. *The Lancet.* 1:526, March 7, 1970.
7. Jordan, G.W. Serum Calcium and Phosphorus abnormalities in Leukemia. *Amer. J. Med.* 41:381-390, 1966.
8. Kakroff, I. H., Jr. Tratamiento de los desórdenes Mieloproliferativos crónicos. *Clínicas Médicas de N. A. Mayo*, 1966. pp. 803-817.
9. Knisley, R.E. Hypercalcemia associated with Leukemia. *Arch. Intern Med.* (Chicago). 118:14-16, 1966.
10. Myers, W. L. Clinical aspects and management of hypercalcemia. *Med. Clin. N.A.* 40:871-855, 1956.
11. Nowel, P. C. and Hungerford, D.A. Chromosome studies in human Leukemia IV. Myeloproliferative syndrome and other atypical myeloid disorders. *J. Nat. Cancer Inst.* 29:911-931, 1962.
12. Nowel, P.C. and Hungerford, D.A. Minute chromosome in human chronic Leukemia, *Science* 132:1497, 1960.

13. Perillie, P.E. and Finch, S.C. Muramidase studies in human Philadelphia-Chromosome-positive and Chromosome-negative. Chronic Granulocytic Leukemia. New Engl. J. Med. 283(9):456-458, August 27, 1970.
14. Perillie, P. E., et al. Studies of muramidase (lysozyme) in leukemia. JAMA 203:317-322, 1968.
15. Prigogina, E.L. Congenialt chromosome abnormalities and leukemia. The Lancet 2:524, September 5, 1970.
16. Robbins, Stanley, L. Tratado de Patología con aplicación clínica. Trad. por Alberto Folch y Pi. 3a. ed. México. Ed. Interamericana, S.A. 1968. 1332 p.
17. Sánchez, Federico. Leucemia Granulocítica crónica. Rev. Col. Med. Guate. 23(1): 19-23, Marzo 1972.
18. Schwartz, R.S., et al. Malignant Limphoproliferative diseases. Interaction between immunological abnormalities and oncogenic viruses. Ann Rev. Med. 19:269-282, 1968.
19. Smalley, R.V. and Walter, R.L. Two cases of Busulfan toxicity. Ann. Intern. Med. 64:154, 1966.
20. Speed, D. E. and Lwler, S.D. Chronic Granulocytic Leukemia: the Chromosomes and the disease. Lancet 1:403-407, 1964.
21. Toledo, Godoy, Julio Augusto. Leucemia infantil. Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias médicas. 1971.
22. Tough, I.M., et al. Cutogenetic studies on bone-marrow in Chronic Myeloid Leukemia. The Lancet 1:844-846, 1963.
23. Wawdsley, D. and Holman, R.L. Hypercalcemia in actue leukemia. The Lancet 1:78-80, 1957.
24. Wilkinson, R.L. y L. Turner, Quimioterapia de Leucemia Mieloide crónica con especial referencia al Myleran. EN: Tocantins, L.M., Progresos de Hematología. Barcelona. Ed. Científico Med. 1961. pp.245-59.

25. Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology. 6th Ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1967. p. 1287.
26. Wintrobe, M.M. and Hasenbush, L. L. Chronic Leukemia. Arch. Int. Med. (Chicago). 64:154, 1966.

Vo. Bo.

Ruth R. de Amaya  
Bibliotecaria.

**Elizabeth de León G. de Flores**

**Dra. Claudina Pineda M.**  
**Asesora**

**Dr. Federico Sánchez L.**  
**Revisor**

**Dr. José Quiñonez Amado**  
**Director de Fase III**

**Dr. Carlos A. Bernhard**  
**Secretario**

**Vo. Bo.**

**Dr. César A. Vargas M.**  
**Decano**