

ESTUDIO SOBRE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS

Lisbeth Salazar S.* , Jorge Elizondo C.* Marieta Ramón O.* , Luis Fdo. Vásquez C.*

RESUMEN

Se presentan 35 casos de leucemia mielocítica crónica (LMC), estudiados en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios, en un período de 5 años. El análisis del material permite señalar que en el grupo estudiado la mediana de supervivencia de LMC fue de 1,8 años, condición que precisa mejorar con otras condiciones terapéuticas como son la utilización de interferón y el trasplante medular.

No hay pacientes que hayan sobrevivido más de 8 años. Una vez desarrollada la fase blástica la sobrevida no fue mayor a los 4,13 meses. Se indica la importancia de la detección precoz de esta complicación por medio del análisis citogenético. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1988; 9(4): 00-00].

INTRODUCCION

La leucemia mielocítica crónica (LMC) es un trastorno mieloproliferativo clonal, que se origina en una célula primitiva mieloide, ("estaminal"), que posee la capacidad de diferenciación, de maduración y realiza las funciones normales de las células que reemplaza en la médula. Hay en esta entidad un asincronismo de la maduración

núcleo citoplasmática (1, 2, 8) y la producción de la proteína P210^{bcr-abl} sintetizada al ocurrir la traslación recíproca de material genético entre los cromosomas 9 y 22, t(9; 22) (q34; q11), (cromosoma Filadelfia). Esta fosfoproteína induce cambios en los mensajes de regulación genéticos que son esenciales para la transformación celular (3,8).

En el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios, la proporción de pacientes con LMC que estudiamos en relación a otras enfermedades malignas es de 5,4 LMC por cada 3,5 leucemias agudas y 1,4 leucemias linfocíticas crónicas (4). Nos pareció útil analizar un grupo de LMC vistas en el período comprendido de 1984-1989, durante el cual se diagnosticaron 35 pacientes que son el motivo de esta presentación.

El objetivo fundamental de esta revisión consistió en certificar el momento de la transformación de la fase crónica a la aguda, y la duración de la vida desde que apareció la crisis blástica hasta la muerte.

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de treinta y cinco pacientes con diagnóstico establecido de LMC anotando la edad, el sitio de procedencia, la raza, la fecha del diagnóstico y de la última observación o muerte. Se consignaron los datos a la sintomatología

* Laboratorio de Investigación y Enseñanza. Servicio de Hematología.
Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

matología y a los exámenes realizados, así como el tratamiento dado, y se hizo énfasis en las fechas de transformación, fase de aceleración o crisis blástica, así como las complicaciones más importantes.

Todos los pacientes fueron tratados en la fase crónica con busulfán (Mylerán) para inducir la remisión, y el mismo producto se suministró posteriormente en forma intermitente de acuerdo con los resultados hematológicos; algunos de los pacientes recibieron endoxán o vincristina. La terapéutica en la fase blástica se realizó con los protocolos en uso de leucemia aguda (11).

RESULTADOS

Características generales del grupo

De los treinta y cinco casos de LMC, veinte corresponden al sexo masculino y quince al femenino; sólo tres tenían edades menores a los veinte años y ninguno menor de trece años.

Veinte de los casos procedían de San José, el resto de las otras provincias.

De los datos de la sintomatología, el que se registró con más constancia fue la presencia de esplenomegalia. En el Cuadro 1 se señala el tamaño del bazo de acuerdo a la escala de Bye (5).

CUADRO 1

**PRESENCIA DE ESPLENOMEGALIA
EN 35 PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA**

GRADO	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
I	4	11
II	8	23
III	8	23
IV	7	20
V	3	9
No consignada	5	14
	Total 35	100

En el Cuadro 2 se anotan los principales datos de laboratorio en la sangre periférica. Veintiséis casos mostraron en la médula

ósea hiperplasia granulocítica, en dos casos se observaron histiocitos azul marino y en otros dos fibrosis reticular.

CUADRO 2

**PRINCIPALES DETERMINACIONES EN LA SANGRE PERIFERICA
EN 35 PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA**

PRESENCIA O NO DE ANEMIA		NUMERO DE LEUCOCITOS		NUMERO DE PLAQUETAS		FOSFOTASA ALCALINA LEUCOCITARIA	
Normal	9	Normal	1	Normal	12	Normal	0
Anemia	17	Elevados	32	Altas	14	Alta	0
No registrada	9	No registrada	2	Bajas	3	Baja	19
				No registrada	6	No registrada	16
Total	35		35		35		35

Todos los pacientes fueron tratados en la fase crónica con busulfán (Mylerán) y en la fase aguda, con los esquemas terapéuticos que se utilizan en las leucemias agudas no linfocíticas, en los que los medicamentos fundamentales son la citosina arabinosido,

la daunorubicina, la tioguanida, el metotrexate y la prednisona (6, 11).

El período de evolución hasta la crisis blástica, y de ésta a la muerte, se señala en el Cuadro 3.

CUADRO 3

**PERIODO DE EVOLUCION ENTRE EL DIAGNOSTICO
A LA CRISIS BLASTICA Y DE ESTA A LA MUERTE EN 35 PACIENTES
CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA**

TIEMPO DE DIAGNOSTICO A LA CRISIS BLASTICA		TIEMPO DE LA CRISIS BLASTICA A LA MUERTE	
Tiempo en años	Pacientes	Tiempo en meses	Pacientes
1	4	1	4
2	7	2	2
3	4	3	2
4	0	4	1
5	3	5	1
6	1	6	0
7	0	7	1
8	0	8	1
9	0	9	1
10	1	10	1
		11	0
		12	1
		13	1
	Total 20		Total 16

DISCUSION

La LMC tiene características comunes bien establecidas. Es una enfermedad poco frecuente antes de los 20 años de edad, no así en décadas sucesivas (2), en el grupo de pacientes estudiados, sólo tres individuos fueron menores de 20 años, los otros se presentaron con edades entre los 20 y los 60 años. La aparición de esta enfermedad es insidiosa y es a menudo un hallazgo de un análisis de sangre es un paciente en anemia o esplenomegalia. La fatiga fácil y el malestar general, son síntomas comunes (2). En el material revisado se evaluó el grado de esplenomegalia con calificación de I a V (5), observándose que la mayoría presentó grandes esplenomegalias; así, un 50 por ciento de los casos de crecimiento fue grados III a V.

Es conocido también que en los exámenes de laboratorio es frecuente el registro de anemia discreta o moderada, y que tanto la leucocitosis como la trombocitosis son corrientes (2). En este estudio de 35 pacientes, de 26 casos con registro adecuado 17 presentan anemia y de 33 casos en los que se analizó el parámetro, 22 tuvieron leucocitosis. En 29 casos en los cuales se analizó la cuenta de plaquetas 14 se registraron aftas. La fosfatasa alcalina determinada en 19 casos fue en todos ellos baja (ver Cuadro 2). Así mismo la médula ósea mostró los hallazgos que coinciden con lo habitualmente informado en la literatura (2). Interesa señalar que en este estudio la mediana de sobrevida fue de 20,6 meses (1,8 años), menor a los tres años que se aceptan comúnmente (2) y fue de cero la expectativa de vida a los 8 años. Wedelin (12) con seguimientos de 5,2 años, ha señalado un 70 por ciento de muertes, 70 por ciento de transformación blástica, siendo la sobrevida de sólo dos meses una vez establecida la metamorfosis.

En los casos estudiados por nosotros, la crisis blástica se presentó como promedio a los 1,35 años de evolución del proceso y la duración media en fase blástica fue de 4,13 meses. De las veinte crisis blásticas señaladas en el Cuadro 3, se identificaron 3

como linfoides (15%). En la literatura se señala esta variedad de transformación en porcentajes variables de 20 a 25 por ciento (2,10).

El trabajo realizado señala una pobre sobrevida, creando la necesidad de establecer acciones que permitan modificarla; se necesita un mejor enfoque para precisar el momento de la aparición de la crisis blástica, ya que al presentarse ésta, el pronóstico es irremediamente malo. Para esto es necesario desarrollar exámenes de cito-genética que permitan disponer de estudios cromosómicos confiables; el Servicio de Hematología está llevando a cabo las primeras acciones en este sentido. Es preciso plantear la necesidad de trasplante medular en la fase crónica, que tiene resultados esperanzadores que indican la posibilidad de erradicación definitiva de la clona leucémica en algunos pacientes o cuando menos hacerla desaparecer por un período prolongado en otros (7, 9) o la utilización de alfa interferón (10), que dependiendo de las categorías pronósticas, induce un porcentaje de remisión de 71 por ciento, con supresión del cromosoma Filadelfia en el 39 por ciento (10); y con un 76 por ciento de sobrevida a los 3 años (10). Estas nuevas propuestas de tratamiento son capaces de modificar el comportamiento de series futuras de enfermos. En la actualidad hay algunos pocos casos de LMC manejados por nosotros, que siguen protocolos con interferón, droga que aún no está disponible en la Caja Costarricense del Seguro Social, asimismo el servicio está preparado para iniciar los primeros trasplantes medulares, los resultados con estos tratamientos requerirán evaluaciones posteriores.

ABSTRACT

The authors present a study of 35 cases of chronic myelocytic leukemia, followed over five years by the Hematology Service at the San Juan de Dios Hospital. The analysis of the data established the overall median

survival time was 1,8 years. This should improve with the use of bone marrow transplantation and interferon.

There were no survivors beyond 8 years; once established, the blastic phase survival was not more than 4,13 months. This suggests the importance of early detection of this complication through cytogenetic studies.

BIBLIOGRAFIA

1. Bernstein, R. Cytogenetic of chronic myelogenous leukemia. *Sem. in Hematology*, 1988; 25 (1): 20-34.
2. Brunning. R. D. Chronic myelogenous leukemia. In *Laboratory Hematology*, Churchill Livingstone Inc. London, 1984; 1; 289-323.
3. Drazen, O., Camaari, E., Gale, R Molecular biology of chronic myelogenous leukemia. *Sem. in Hematology*, 1988; 25 (1): 35-49.
4. Elizondo, J., Salazar, L., Ramón, M., et. al. Leucemia linfocítica crónica, experiencia acumulada en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios. *Rev. Cost. Cienc. Méd.*, 1988; en prensa.
5. Elizondo, J., Rojas. L F. Hematología Básica, Editorial Universidad de Costa Rica. 1986. 213.
6. Mortimer, J., Blinder, M. A., Schulmans, A. Fr., et. al. Relapse of acute leukemia after marrow transplantation: Nature history and results of subsequent therapy. *J. Clin. Onc.* 1989;7(1):50-57.
7. Speck, B., Gratwohl A., Osterwalder B., et. al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Sem. in Hematology*, 1984; 21 (1): 48-50.
8. Stafe, A. and Clankson, B. Biology of chronic myelogenous leukemia is discordant maturation the prymary defect. *Sem in Hematology*, 1988; 25 (1): 1-19.
9. Storb, R., Deeg, H.J., Thomas, D., et. al. Marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia. A controlled trial of Cyclosporine versus Metrotexate for profilaxis of graff versus host disease. *Blood*, 1985; 66 (3): 698-702.
10. Talpaz, M., Canfarjean M. K., Burzrock, R., et. al. Therapy of chronic myelogenous leukemia. Chemoterapy and Interferons. *Sem. in Hematology*, 1988; 25 (1): 6273.
11. Vásquez L. F., Ramón M., Jiménez G., et. al. Resultados del tratamiento en la leucemia aguda no linfocítica en un hospital costarricense. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1986; 7(4): 311-314.
12. Wedelin C., Bjórjkholm H., Garhrton G., et. al. Clinical finding and pronostic factors in chronic myeloid leukemia. *Act. Med. Scand.* 1986; 220: 255-260.