

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Caso Anátomo-clínico

Paciente de 67 años con leucemia mieloide crónica en tratamiento, púrpura y expectoración hemoptoica*

HISTORIA CLÍNICA

Paciente de sexo masculino, 67 años de edad, que en 1949 es sometido a neumonectomía derecha por "adenoma bronquial" con atelectasia, absceso pulmonar y empiema pleural. En 1974 presenta una neuralgia intercostal con lesión osteolítica de la novena costilla, practicándose entonces una resección parcial de costilla y neurectomía. El hemograma preoperatorio en esa oportunidad era normal. En 1980 se diagnostica Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en otro hospital y fue tratado con Myleran e Hidroxiurea. En 1982 ante altas dosis de Melphalán presenta pancitopenia y estado infeccioso por el cual recibió antibióticos. A fines de 1982, a raíz de un cuadro con astenia, hipotensión, polidipsia e hiperpigmentación, se somete a estudio descartándose hipofunción suprarrenal. En 1983, estando en tratamiento con Myleran, presenta anemia progresiva con un mielograma hipoce-lular, por lo que se suspende la quimioterapia y se indican anabólicos con recuperación ulterior de los niveles de hemoglobina. Después de 18 meses sin tratamiento, en enero de 1985, hay

leucocitosis a 30.000 y se reinicia terapia con Myrelan hasta agosto de 1985. En mayo de 1986 se observa descenso de la hemoglobina, trombopenia y leucocitosis de 26.000 con 8% de blastos. El mielograma demuestra transformación blástica. Recibe Myleran en dosis bajas asociado a Prednisona, analgésicos y transfusión de glóbulos rojos. Después de dos meses se acentúa la anemia, la trombopenia, aumenta la proporción de blastos, se acentúa la fatigabilidad, aparece púrpura cutáneo, tos y expectoración hemoptoica. Ingresa en julio de 1986 en crisis blástica. Al ingreso, enflaquecido, afebril, normotenso con múltiples equimosis y petequias de piel y mucosas. Sin adenopatías. Ausencia de murmullo vesicular en hemitórax derecho. Corazón normal, hígado a 1 cm bajo el reborde costal. Bazo se percute aumentado, pero no se palpa. Examen neurológico y tacto rectal normales.

Hemograma (09.07.86): Hb 12 g/dl, Hematocrito 35%. Leucocitos 3.800, fórmula 0-0-0-1-8-19-32-1. Blastos 39%. Plaquetas 18.000 por ul, Creatininemia 1,05 mg%. Orina normal. Guayaco en deposiciones negativo. Perfil bioquímico: Ca 9,1; P 4,7; Glucosa 91; BUN 30; ácido úrico 5,5; colesterol 178; PT 6; Albúmina 3,7; BT 1,7; FA 164. LDH sobre 600 U/dl; SGOT 50 U/dl.

*Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Radiografía de tórax: asimetría torácica post-neumonectomía derecha y toracoplastía extensa. Tráquea y bronquio fuente izquierdos desviados a la derecha de la línea media. Pulmón izquierdo aumentado de volumen con extenso edema pulmonar.

Hemocultivo (12.07.86): desarrollo de *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella oxytoca*. Desarrollo tardío de *Streptococcus beta haemolyticus*, grupo B. Cultivo de expectoración: desarrollo en regular cantidad de *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus beta haemolyticus*, grupo B.

Se inicia quimioterapia al día siguiente a su ingreso con Oncovin 2 mg intravenoso, Prednisona 60 mg p.o. Previamente recibió dos unidades de glóbulos rojos. Al segundo día de hospitalización se observa decaído con persistencia de la tos y expectoración hemoptoica. Al día siguiente se aprecian abundantes estertores finos y medianos, sin signos de condensación. En la tarde de ese día, se agrega fiebre de 39°C y taquicardia. Se toman hemocultivos y cultivo de expectoración iniciándose tratamiento con Penicilina, Gentamicina y Cotrimoxazol. Se transfunden 8 unidades de plaquetas. En la hora siguiente se agrava aún más, se acentúan la polipnea y la taquicardia. A las 22 horas del mismo día presenta crisis convulsiva y paro cardiorrespiratorio del que no se recupera.

COMENTARIO PRENECROPSIA

**Dr. Pablo Lira*

Pese a que no se contó con la información completa relativa al diagnóstico de LMC en 1980, no hay duda de la efectividad del diagnóstico. El paciente fue tratado con los medicamentos indicados para esta enfermedad. Su enfermedad se controló aparentemente con remisión, como sucede en el 100% de los casos. En 1982, según antecedentes, fue sometido a tratamiento con un agente alquilante en altas dosis, probablemente pensando en la posibilidad de

eliminar con esta terapia más agresiva a las células Philadelphia (+). La evolución clínica sugiere que no hubo efectos significativos; más aún, el paciente presentó pancitopenia y terminó aparentemente en un estado infeccioso que pudo ser dominado sólo con antibióticos. El enfermo permanece en tratamiento y control con dosis variables de Myleran y al cabo de 6 años de evolución se observan signos de transformación blástica con disminución de Hb, trombopenia, leucocitosis y aumento de la proporción de blastos. El tratamiento usado en este caso fue paliativo, considerando que se trataba de una crisis blástica no-linfática. Como se acentuaron las molestias, especialmente las secundarias a trombopenia, se intentó quimioterapia con Vincristina y Prednisona. Estando con una cifra de neutrófilos de 1.000 presenta, al día siguiente del ingreso, un cuadro caracterizado por fiebre alta, compromiso del estado general, polipnea y hemoptisis. Se sospechó un cuadro infeccioso y se tomaron los hemocultivos. Éstos fueron positivos para los gérmenes detallados más arriba. No fue posible dominar la infección, que tenía gran compromiso pulmonar, probablemente con distress respiratorio secundario al cuadro séptico en un paciente que ya tenía una disminución importante de su capacidad respiratoria por la antigua neumonectomía. Finalmente fallece por una crisis convulsiva, en la que pudo haber influido una hipoxemia severa.

La LMC es el resultado de una transformación neoplásica de la célula hematopoyética madre, pluripotencial y aunque son múltiples las líneas comprometidas, los trastornos clínicos habituales son derivados de la leucocitosis sola o asociada a trombocitosis. Las células leucémicas tienen una ventaja de crecimiento sobre las progenitoras normales de la médula ósea, lo que determina un progresivo incremento de las células Philadelphia (+). A pesar de esto, las células mieloides normales maduran normalmente durante la fase crónica de la enfermedad y habitualmente existe una cantidad suficiente de granulocitos maduros sin complicaciones infecciosas, ya que la capacidad funcional de éstos está conservada. En la fase crónica de la LMC prácticamente todos los pacientes experimentan una transformación a leu-

emia progresiva, caracterizada por un síndrome similar a una leucemia aguda (crisis blástica). Hay una progresión y acentuación de los síntomas y resistencia a la quimioterapia, como si se entrara a una fase acelerada de la enfermedad. Los síntomas habituales son fiebre y sudoración, pérdida de peso, hepatomegalia, esplenomegalia. Los granulocitos y las plaquetas se hacen menos sensibles a la quimioterapia y la proporción de blastos y promielocitos aumenta, asociado a anemia o trombopenia. En el 75% de los casos la transformación blástica se asocia a otras anomalías cromosómicas, además de la presencia del cromosoma Philadelphia, como duplicación del mismo, trisomía del cromosoma 8 y otras. El riesgo de transformación blástica después del primer año del diagnóstico es de aproximadamente 25%. La supervivencia media es de 3 a 4 años en nuestra experiencia, que es similar a la de otros centros del mundo. Hay una serie de factores que indican un pronóstico desfavorable con transformación precoz: mayor proporción de células inmaduras, gran esplenomegalia, alta leucocitosis y anemia. El mayor problema para un tratamiento efectivo en la LMC está relacionado con la ausencia de sensibilidad a la quimioterapia de las células malignas y de las células normales de la médula ósea. Las drogas más utilizadas son Busulfán y la Hidroxiurea. La primera tiene un efecto más prolongado sobre las células precursoras de la médula ósea; la segunda uno más transitorio y rápidamente reversible. Estos tratamientos pueden controlar los síntomas durante la fase crónica y suprimir el crecimiento del clono maligno sin erradicar la enfermedad. También se ha utilizado la esplenectomía para la crisis blástica, bajo el supuesto que el bazo podría ser un sitio de aparición inicial de este proceso, pero numerosos estudios han mostrado que ésta no tiene ningún efecto significativo en la fase crónica, en la supervivencia y en la respuesta a la quimioterapia. Tratamientos muy agresivos con diversas drogas, como las que se utilizan en la leucemia aguda, no han producido una respuesta adecuada, ya que sólo se ha reducido durante algunos meses la proporción de células Philadelphia (+).

Últimamente se ha experimentado con interferón, que inhibe la proliferación celular y afec-

ta también la diferenciación. También se puede controlar la granulocitosis y la trombocitosis en la LMC. Con el interferón se ha visto una disminución de la proporción de células Philadelphia (+) e incluso una supresión del cromosoma Philadelphia. Habrá que esperar una evaluación a más largo plazo de la persistencia de esta supresión.

En la crisis blástica linfóide es posible inducir una remisión en más de la mitad de los pacientes con Vincristina, Prednisona y Daunomicina, equivalente al tratamiento de una leucemia aguda. Esta remisión puede durar un año o más, como ha sido nuestra experiencia. Si se trata de una crisis no-linfática la experiencia con tratamientos agresivos es pobre y nuestra conducta ha sido, en general, a tratar sintómicamente a estos pacientes, para no inducir así complicaciones más graves aún.

La experiencia más novedosa en este campo es el trasplante de médula ósea. Se usan altas dosis de quimioterapia y radioterapia con ulterior trasplante de médula ósea. Los resultados hasta ahora muestran que el 63% de los pacientes están vivos y sin enfermedad a los tres años. El problema radica en la existencia del 30% de los casos que fallecen en los meses siguientes debido a complicaciones como enfermedad injerto-huésped, neumonitis intersticial y recaídas. Probablemente lo que hay que identificar es al grupo de pacientes de alto riesgo (crisis blástica en el primer año) y a éstos ofrecerles un trasplante. El trasplante debe ser realizado idealmente en pacientes menores de 30 años, ya que en éstos las complicaciones son menos.

DIAGNÓSTICO ANÁTOMO-PATOLÓGICO

**Dr. Benedicto Chuaqui*

Leucemia mieloide crónica en tratamiento y crisis blástica actual (Figura 1). Estado séptico-tóxico agudo por bacilos gram (+) del género *Clostridium* (Figura 2).

Necrosis, hemorragia y enfisema intersticial multiorgánico (pulmón, hígado, músculo es-

**Departamento de Hematología y Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

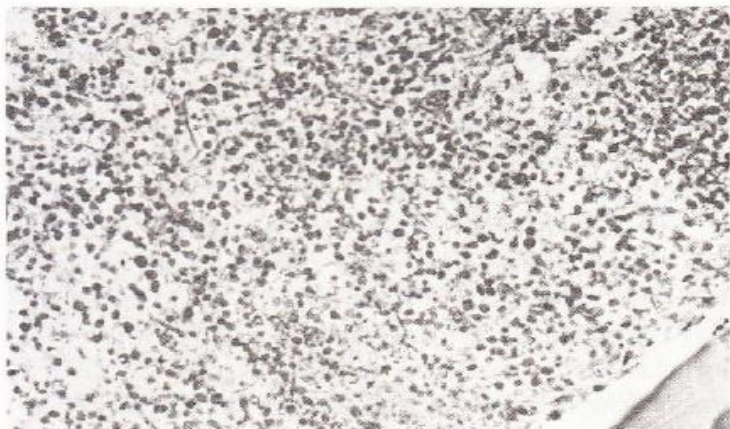


FIGURA 1. Médula ósea hematopoyética infiltrada por elementos celulares blásticos. HE, $\times 500$.

quelético, piel, riñón y médula ósea hematopoyética)

Neumonectomía derecha, Colectomía y apendicectomía antiguas.

COMENTARIO POSTNECROPSIA

*Dr. Gonzalo Grebe

El estudio post mortem del caso presentado demostró tanto la enfermedad de base como el accidente que produjo la muerte. En primer lugar, la médula hematopoyética estaba reemplazada por una infiltración blástica con las características de una leucemia mieloide aguda. De acuerdo con la historia clínica, este cuadro final corresponde a la expresión morfológica de un hecho terminal habitual en la LCM, a saber la crisis blástica. Esta transformación fue diagnosticada clínicamente dos meses antes de la hospitalización final. Se presentó con dolores óseos, deterioro del estado general, trombopenia progresiva, anemia progresiva, aumento de blastos en la sangre periférica y 30% de blastos en el mielograma. Ella, sin duda, corresponde a una crisis blástica medular y no extramedular dada la ausencia de infiltración en otros órga-

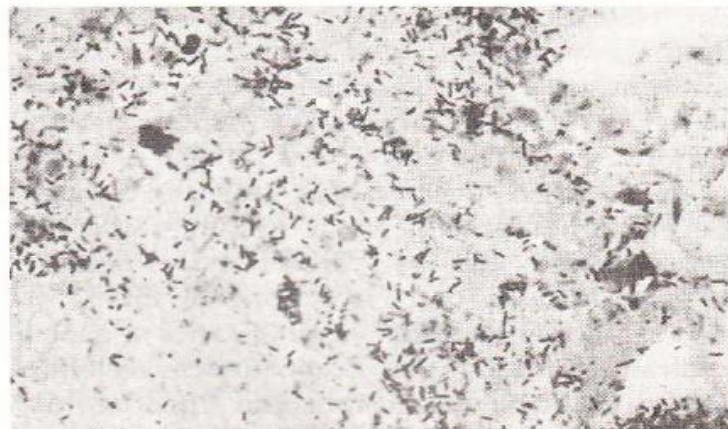


FIGURA 2. Foco necrótico pulmonar con abundantes bacterias del género *Clostridium*. Gram, $\times 1.250$.

nos analizados en la necropsia. La ausencia de megacariocitos y eritroblastos normales explican la trombopenia y la anemia por insuficiencia medular en esta fase terminal. En este aspecto la concordancia clínica, citológica e histológica fue completa y adecuada. En segundo lugar, debemos detenernos en analizar la complicación aguda fulminante que motivó el fallecimiento y que corresponde al cuadro séptico desarrollado en el último día intrahospitalario. Corresponde a una septicemia por anaerobios del género *Clostridium*. Esta infección corresponde a menos del 2% de las infecciones generalizadas en pacientes con neoplasias. En las series publicadas de septicemias por *Clostridia* en pacientes portadores de enfermedades malignas, el 50% corresponde a neoplasias hematológicas y el resto a tumores sólidos. El estudio necrótico en ambos grupos demuestra en el 70% una puerta de entrada en intestino delgado (íleon) y ciego. La infiltración tumoral de la mucosa con hemorragia y la agresión por métodos diagnósticos invasivos son las razones patogénicas más frecuentes. Otro elemento favorecedor lo constituye la quimioterapia, que provoca destrucción de la mucosa intestinal y puede también favorecer la hemorragia, perforación y ulceración del tumor. Por otra parte, existe una relación entre neutropenia y frecuencia de esta septicemia, a diferencia de lo que sucede en las originadas por aerobios y hongos.

*Departamento de Anatomía Patológica. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

En el caso presentado, el estudio anatómo-patológico no pudo precisar la puerta de entrada intestinal. Clínicamente, no hubo síntomas o signos que hicieran sospechar una complicación o accidente intestinales. La investigación de hemorragia oculta fue negativa 24 horas antes de la muerte. Tampoco se practicaron procedimientos invasivos en los tres días de hospitalización ni había una lesión cutánea necrótica que constituyera una puerta de entrada alternativa.

En el presente caso la necropsia se realizó 12 horas post mortem, lo que podría dificultar la interpretación de las alteraciones por el agente causal, especialmente en el tubo digestivo, ya que éstas progresan rápidamente después de la muerte. Por otro lado, la quimioterapia empleada sólo comprendió la administración de 2 mg de Vincristina 48 horas antes del fallecimiento y 60 mg al día de Prednisona. Ambas drogas no producen neutropenia y no dañan la mucosa intestinal. Es difícil, por lo tanto, sin signos histológicos de lesión intestinal, asegurar esta puerta de entrada.

Durante los tres días de hospitalización exis-

tió tos y expectoración hemoptoica sin signología pulmonar. Plantear una puerta de entrada pulmonar es teórico, si bien la radiografía de tórax mostraba el intenso daño del parénquima, así como los cultivos demostraron varios gérmenes aeróbicos. Las lesiones pulmonares pueden interpretarse como invasión vía hemática.

Constituye para nosotros una sorpresa de gran enseñanza el desarrollo de una septicemia por *Clostridium* en un paciente leucémico. La ausencia de anemia hemolítica e insuficiencia renal aguda en un cuadro séptico, no justifica haber ignorado esta causa. Éstos síntomas suelen no estar en las infecciones por *Clostridium septicum*. Tampoco invalida la infección por *Clostridium perfringens*, que recordamos de aquellos años en infecciones postaborto. No haber pensado en este germen explica no haber solicitado los cultivos para anaerobios. Este germen sigue siendo sensible a la Penicilina en altas dosis, lo que pudo eventualmente haber modificado la evolución fulminante en este caso. □