

En torno a la Preleucemia

DR. JORGE ELIZONDO C. *

DR. RODOLFO ALFARO M. **

Se presenta el concepto de preleucemia señalando los elementos clínicos y de laboratorio que permiten establecer el diagnóstico. Se anotan varios trastornos hematológicos potencialmente leucémicos y se describen tres pacientes, dos de los cuales tenían un cuadro hematológico de anemia aplásica que dio lugar a leucemia 8 y 3 años después del inicio del problema un tercer caso con anemia rebelde a tratamiento médico con alteraciones morfológicas y cromosómicas de preleucemia, que aún no ha desencadenado el cuadro blástico.

Se discute la frecuencia de estos síndromes en relación a leucemias.

Está definida la existencia de un cuadro clínico con anormalidades citológicas en la sangre periférica y en la médula ósea que representa una manifestación inicial de la leucemia aguda. A menudo el diagnóstico correcto no se establece sino retrospectivamente, una vez que el cuadro florido de leucemia toma lugar inequívocamente.

En la actualidad es posible identificar con mayor facilidad estos estados "preleucémicos" mediante los cambios citogenéticos que se presentan a nivel de las células de la médula ósea (3) (4). Asimismo los estudios de cultivo de tejidos en sujetos con "preleucemia", tienen una maduración lenta y homogénea en todo similar a la observada en los casos de leucemia aguda y diferente al comportamiento celular del sujeto normal o con anemias refractarias sin evidencia de malignidad. (5) (6).

Varios trastornos hematológicos han sido señalados como potencialmente leucémicos, tabla N° 1 (2).

* Jefe de Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Catedrático asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

** Residente de Hematología, Hospital San Juan de Dios.

TABLA N° 1: Trastornos hematológicos potencialmente leucémicos.

-
- A) Anormalidades del cromosoma sexual.
 - B) Anemai de Fanconi
 - C) Síndrome de Bloom
 - D) Ataxia Telangiectásica
 - E) Enfermedades de Kostmann
 - F) Lesión medular por radiación
 - G) Lesión medular por drogas o exposición química; anemia aplástica idiopática
 - H) Aplasia pura de la serie roja
 - I) Trombocitopenia aislada
 - J) Neutropenia aislada
 - K) Anemia refractaria sideroblástica
 - L) Anemia refractaria macrocítica
 - M) Monocitosis
-

Se sabe, además que los síndromes mieloproliferativos crónicos como la metaplasia mieloide agnogénica, la policitemia vera y la hemoglobinura paraxismal nocturna, pueden finalizar como leucemia aguda.

Hemos tenido la oportunidad de observar tres casos, dos de ellos con un cuadro inicial de anemia aplástica y otro con diagnóstico inicial de preleucemia sin aplasia, que son el motivo de esta publicación.

DESCRIPCION DE LOS CASOS

1er. Paciente:

Esta paciente fue admitida en el Hospital San Juan de Dios a la edad de 5 años. Su enfermedad la inició en mayo de 1961 con la presencia de un cuadro diarreico, con fiebre y lesiones petequiales generalizadas. No se consignó contacto con drogas potencialmente tóxicas. El examen físico salvo por fiebre y por lesiones petequiales no mostró otras anormalidades importantes, no se encontró esplenomegalia.

El hematocrito de ingreso fue de 18%, reticulocitos 0%, con 10.000 leucocitos y 92% de linfocitos. No había plaquetas, se anotó atipias morfológicas de los linfocitos en un 15% de ellos. El análisis de la médula ósea mostró un material hipocelular con 86% de linfocitos y 10% de células plasmáticas. No se catalogó como leucemia. La paciente persistió con púrpura y tuvo gingivorragia y hematuria microscópica y epistaxis.

Durante este ingreso en el día 69avo. desarrolló varicela. Se trató con esteroides, sangre según requerimientos y metandrostemolona, permaneció en condiciones similares durante los años 1961 y 1962 necesitando varias admisiones hospitalarias para transfusiones y control.

En abril de 1962 se inició la administración de oximetalona; a partir de entonces se anotó mejoría del cuadro hematológico, con respuesta reticulocitaria y normalización de las cifras de hemoglobina, hematocrito y leucocitos, después de 5 meses de tratamiento. En esta época se documentó necrosis aséptica de la cabeza femoral izquierda que se atribuyó al uso de gluco-corticoides.

En agosto de 1963 el estudio de sangre periférica y de médula ósea fue normal; durante los años de 1964 a 1968 hemogramas periódicos fueron normales. En julio de 1969 después de 8 años de evolución presentó un cuadro febril agudo con amígdalas hiperhémicas, no tenía hepatomegalia ni enplenomegalia. Las citologías hemáticas revelaron la presencia de blastos y se encontró la médula ósea con infiltración leucémica, con 20% de blastos, se manejó con antibióticos sin darle tratamiento antileucémico. Persistió con blastos pero con una condición clínica estable.

El 8 de noviembre de 1969 un nuevo estudio de médula ósea demostró infiltración blástica pero persistía buena proporción de normoblastos (49 %) y de células de otras series. En enero de 1970 el hematocrito había descendido a 32%, tenía leucopenia de 3850 leucocitos/mm³, plaquetas de 191.000/mm³ y 26% de blastos; se inició tratamiento con 6 MP (purinethol). En marzo de 1970 la hemoglobina descendió a 6.2 gr. % y el Ht. a 19 %, las plaquetas a 59.000/mm³, había 36.750 leucocitos/mm³ y 72 % de blastos. Fue preciso transfundirla.

El cuadro continuó con una evolución desfavorable, requiriendo sangre para regular la anemia y la paciente falleció el 10 de mayo de 1970, 9 años después del inicio de su aplasia.

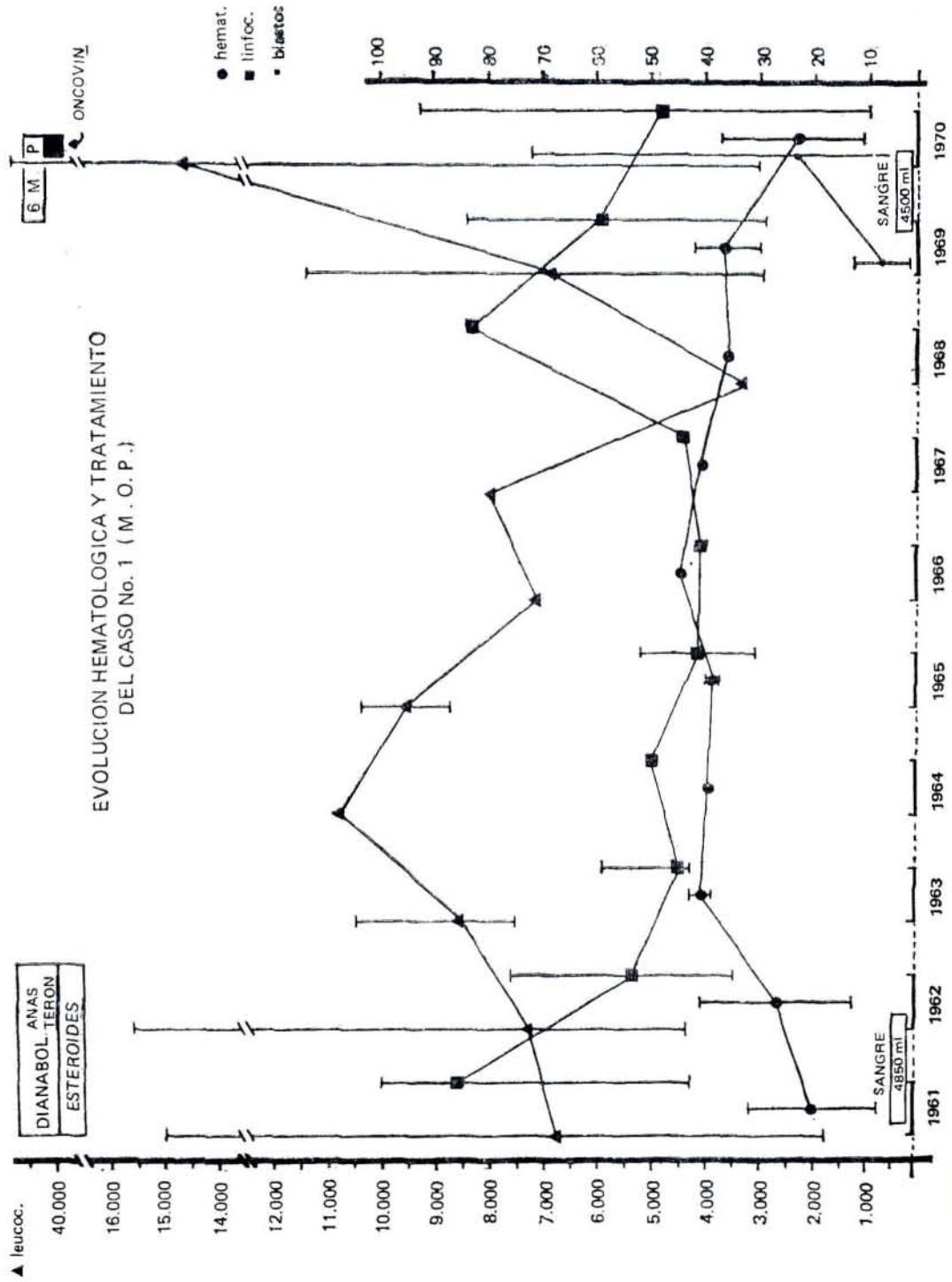
Otros exámenes realizados en este período fueron esencialmente normales. No se encontraron blastos en el líquido cefalorraquídeo, (ver gráfico 1).

2do. Paciente:

Se trató a una mujer de 37 años de edad, de raza blanca que inició su enfermedad en enero de 1968 con la aparición de equimosis ante traumatismos mínimos, aumento en la intensidad de sangrado menstrual, cansancio y palidez.

Se registró el antecedente de ingesta del aminofenazona y dioxopirazolidina. Al examen físico los datos más importantes fueron la palidez generalizada y la púrpura patequial y equimótica. No se palpó hepato ni esplenomegalia, no había dolor ósea.

La citología hemática inicial demostró: Hb= 8.2 gr %, Ht= 28 %, ret.= 1.6 %, 2640 leucocitos/mm³ con 67 % de linfocitos y 130.400 plaquetas/mm³; macrocitos +. El estudio de médula ósea reveló un material hipocelular con fragmentos con vacuolas grasas, disminución de megacariocitos y predominio de normoblastos (44 %). La hemosiderina fue positiva; un estudio ferroquinético señaló que la T 1/2 de depuración del hierro radioactivo plasmático fue de 57 minutos con un 60 % de incorporación del isótopo al glóbulo rojo en el día 14avo.



La enferma recibió tratamiento con piridoxina, vitamina B₁₂, ácido fólico, perdnisona, metenolona y sangre en forma intensiva por requerimientos altos de esta última.

La evolución se caracterizó básicamente por anemia y por sangrado tegumentario y vaginal de tal magnitud que requirió en algunas ocasiones legrado instrumental. En diferentes etapas de su evolución tuvo fiebre con manifestaciones respiratorias y abscesos de piel y en una ocasión abscesos alveolo dentarios.

Para enero de 1970 había recibido un total de 16 litros de sangre.

En febrero de este año por primera vez se nota en el frotis de sangre periférica la presencia de 5 % de blastos; médula ósea en este período se consignó como anormal sospechosa de malignidad, con depósitos altos de hierro, tenía 41 % de normoblastos, 19 % de blastos, megacariocitos atípicos y aumento de células reticulares. A partir de entonces los exámenes de sangre mostraron en forma regular blastos en número creciente, sin embargo en agosto de 1970 un nuevo control de médula ósea aún no era definitivo de infiltración blástica leucémica.

En enero de 1971, casi un año después de haberse iniciado el cuadro blástico, se decidió dar tratamiento con purinethol y esteroides. En esta época la médula ósea se calificó con infiltración leucémica tipo mieloblástica, mostraba un 27 % de mieloblastos y 14 % normoblastos con 11 % de células indiferenciadas monocitoides. El tratamiento con 6 mercaptoquininas, se mantuvo por cinco meses con modificación significativa del cuadro clínico o hematológico, ni en un sentido ni en el otro por lo que se decidió suprimir el producto en mayo del 71; a partir de este momento los leucocitos aumentaron de 27.000 a 68.000 con 60-70 % de blastos. En junio de 1971 recibió tratamiento con oncovín y 6 mercaptopurinas; persistió con grandes requerimientos de sangre y no modificó su cuadro hematológico salvo por desarrollo de leucopenia con 2.400 leucocitos y disminución en la proporción de blastos, hechos que al suprimir la quimioterapia se modificaron para fallecer en agosto de 1971 con 70.000 leucocitos y 68 % de blastos. En este período de enero de 1970 a agosto de 1971 requirió 18 litros de sangre (gráfica 2).

3er Paciente.

Se trata de un individuo de sexo masculino, de raza blanca de 69 años de edad. Tiene en su archivos documentación de úlcera péptica sangrante en 1969, que requirió de la administración de sangre por recurrencia del sangrado; en junio de 1973 fue gastrectomizado subtotalmente. En ese mismo año se le hizo prostatectomía. Su enfermedad se inició en diciembre de 1974 en que se notó cansado, pálido con palpitaciones y edema discreto de miembros inferiores. El examen físico fue esencialmente negativo salvo por palidez. Se encontró entonces con anemia con niveles de 16% de hematocrito, leucocitos y plaquetas normales, los glóbulos rojos eran normocíticos, normocromicos, la observación del frotis reveló alteración en la granulación de los neutrófilos estando estos disminuidos o ausentes, con pseudo-pelgar-huet y presencia ocasional de blastos.

Un estudio de médula ósea mostró una celularidad normal con heperplasia muy atípica de megacariocitos siendo éstos pequeños; los normoblastos fueron de 14 % con cambios megaloblásticos, se observó además mielocitos con nucleolos prominentes y poca proporción de blastos menor de 5 %, el hierro sérico, la cuantificación de ácido fólico y de vitamina B₁₂, las pruebas para hemoglobinuria

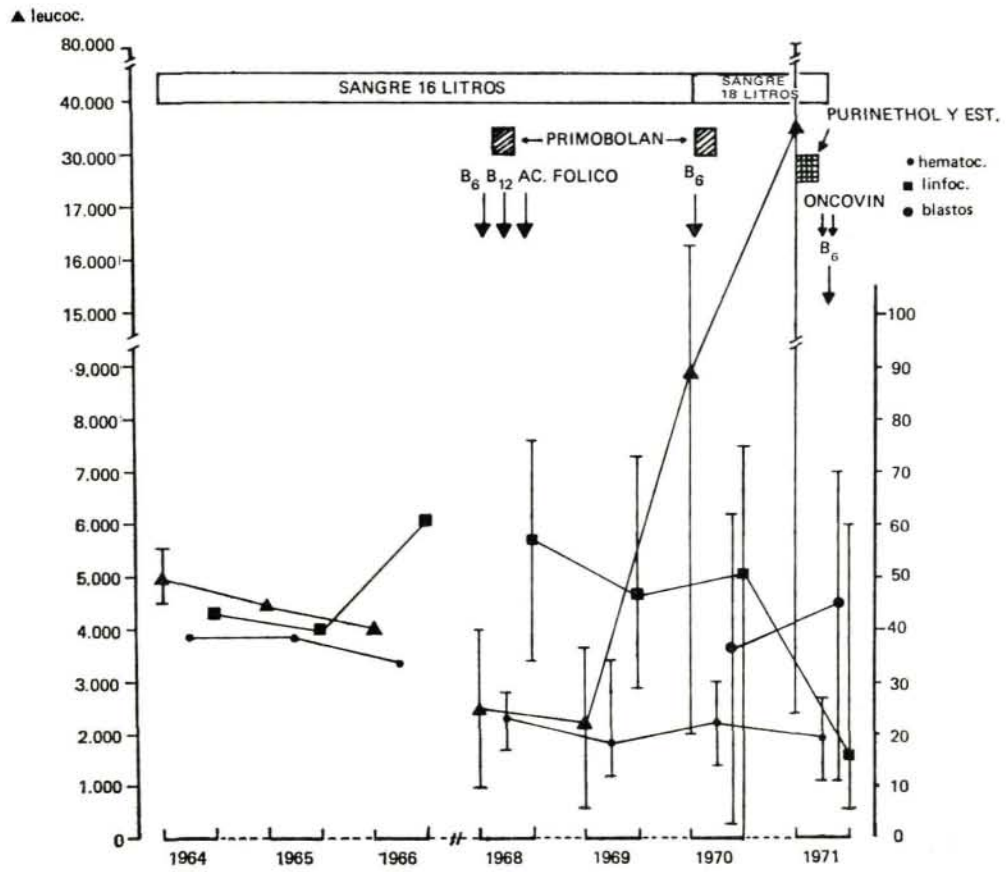


FIG. 2.—EVOLUCION Y TRATAMIENTO DEL CASO No. 2 (A. S. A.)

paroxística nocturna, la electroforesis de proteínas y de hemoglobinas, la determinación de muramidasa fueron normales. Otras pruebas de laboratorio no demostraron nada significativo. Los estudios gastroduodenoscópicos y radiológicos así como la biopsia de mucosa gástrica no agregaron ninguna información relevante al cuadro de su anemia.

El 22 de abril de 1975 un nuevo estudio de médula ósea fue sensiblemente igual al anterior, no se encontraron sideroblastos en anillo. El estudio citogenético de la médula ósea mostró 47 cromosomas con complementos hiperploides sugiriendo un cloro anormal de granulocitos.

El paciente recibió tratamiento con ácido fólico, piridoxina, tiroides y vitamina B₁₂ sin efecto.

Ha sido necesario transfundirlo en varias ocasiones para mantener un hematocrito por encima de 20 %.

El 6 de marzo de 1975 se inició en él, la administración de oximetazona a dosis de 100 mg/día. En mayo del mismo año se agregó 20 mgs. de prednisona, medicamentos que se mantuvieron hasta la actualidad sin que se haya observado ninguna respuesta satisfactoria (gráfica 3).

En el curso de su evolución ha tenido furúnculos en piel con *Staphylococcus aureus* coagulosa positiva, y un episodio neumónico manteniéndose en condiciones clínicas estables hasta la actualidad.

El resto de exámenes complementarios no agregaron elementos significativos al cuadro fundamental.

DISCUSION Y COMENTARIOS

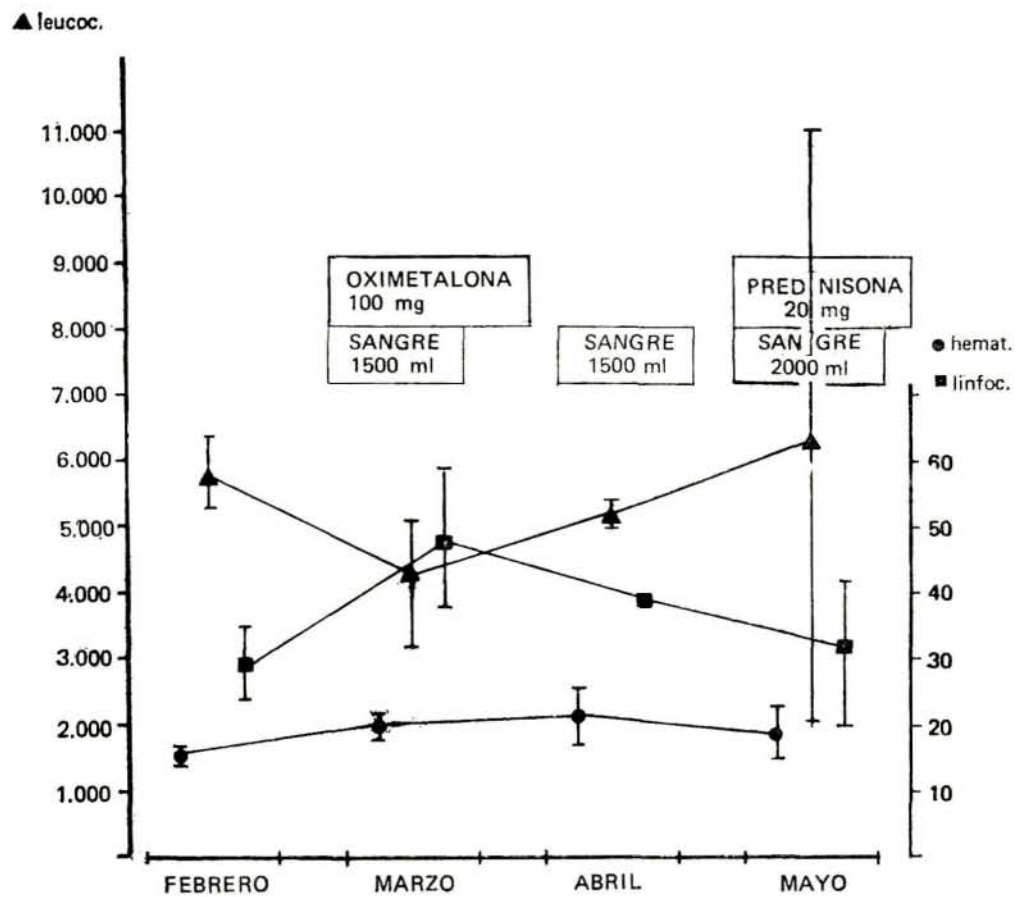
La frecuencia de leucemia aguda en Costa Rica es de 25.8 por 1,000.000 de habitantes no existiendo reportes de "Pre-leucemia" (12).

La frecuencia de los síndromes preleucémicos no es posible establecerlos claramente. En 1962 en la revisión de Boggs, Wintrobe y Cartwright (7) se registró una fase preleucémica en 21 de 322 casos de leucemia aguda. De los 580 enfermos estudiados de leucemia por Roath, en 1964, no señaló casos catalogados de preleucemia (8).

Hay informes de preleucemia en cuatro de 80 y en 14 de 345 casos de leucemia (10) (9).

Linman y Saarni sugieren que la frecuencia puede ser tan alta como de 2 casos de preleucemia por cada 5 casos de leucemia (11).

El concepto de preleucemia es poco preciso. Si se utiliza el término como una designación para aquellos trastornos hematológicos que preceden el desarrollo de la leucemia, los casos que hemos señalado números 1er. y 2do. claramente deben de catalogarse con esta connotación; sin embargo la discusión estriba en que también puede argumentarse que en estos casos se presentaron dos enfermedades distintas o que son ejemplos de lo que se ha catalogado como leucemia "larvada" (17) o leucemia atípica (16).



EVOLUCION HEMATOLOGICA Y
TRATAMIENTO DEL CASO No. 3
(F . E .)

En igual forma el caso 3ero. que tiene la mayoría de las características descritas en este síndrome, no se puede, estrictamente hablando catalogarlo como preleucémico hasta que no desarrolle el cuadro leucémico típico, hecho que hasta el momento —un año de observación— no se ha manifestado.

Los trastornos preleucémicos han sido calificados por Rowley et al (15) en tres grupos:

- 1.—Anemia aplástica.
- 2.—Ciertos síndromes mieloproliferativos.
- 3.—Mielodisplasia.

En los dos primeros grupos hay una relativa alta incidencia de leucemia; Pierre (2) señalaba el haber encontrado en la literatura 63 reportes de leucemia aguda después de una aplasia idiopática; en el último grupo no siempre se demuestra que en forma inevitable culminen en leucemia.

Los casos que aquí se presentan corresponderían los dos primeros al grupo número 1 de Rowley y el último al grupo mielodisplásico.

Ciertamente entre estos grupos hay diferencias clínicas y citológicas. A la luz de la experiencia nuestra, los casos de aplasia que culminan en leucemia, se comportan clínicamente como anemias aplásticas y difieren del grupo displásico en que en éste el comportamiento clínico es básicamente dado por anemia, sin gran problema de sangrado o de infección y citológicamente en esta última categoría, hay anormalidades de la serie roja, (cambios megaloblástoides); de la serie granulocítica, con cambios de la granulación y de la maduración; y de la serie megacariocítica, con formas atípicas y pequeñas de megacariocitos que son menos aparentes en el grupo anterior.

En el grupo de "preleucemias mielodisplásticas" habitualmente la presentación es incidiosa y en personas de más de 50 años de edad, mientras que en el grupo de las "preleucemias aplásticas", como sucedió en los casos nuestros, la edad de presentación puede ser en personas jóvenes. Se inclina uno a pensar que estos síndromes que hemos presentado son distintos y que pareciera más adecuado dejar el término de preleucemia para los grupos mielodisplásicos.

Los síndromes preleucémicos son más comunes en hombres que en mujeres, por lo regular de más de 50 años de edad. Los síntomas iniciales son inespecíficos y lo que realmente predomina es la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia juntas que es lo más común, solas o en combinaciones distintas; pueden haber normoblastos circulantes, monocitosis, leucocitosis, anisocitosis y poiquilocitosis, con macrocitosis ovoides y anomalía adquirida de Pelgar Huet. La médula ósea a menudo es hiper celular, siendo hipocelular en el 20 % de los casos o aún de celularidad normal, hay hiperplasia normoblástica y formas megaloblastoides; con trastornos de la maduración granulocítica e hierro en los tejidos, pueden haber sideroblastos en anillos; los mieloblastos están presentes en proporciones normales o discretamente altos, no se les ven cuerpos de AUER, y tienen cambios monocitoides; los megacariocitos están aumentando y son atípicos.

En los pacientes con estos síndromes la cuantificación de ácido fólico y de vitamina B₁₂ es normal. La fosfatasa alcalina leucocitaria está baja y los niveles plasmáticos de muramidasa están elevados. La prueba de Coombs es negativa y la hemoglobina fetal es discretamente alta, las anormalidades cromosómicas se presentan en el 56-6 % de los casos (13) (14).

La duración del síndrome hematológico antes de desarrollo de la leucemia es variable, ésta se ha presentado desde los 6 meses hasta después de 20 años de evolución.

En los casos por nosotros presentados, la leucemia fue evidente en el caso número uno, a los ocho años; en el caso dos, a los tres años y en el caso tercero, aún no se ha manifestado como tal, a los doce meses de observación.

Llama la atención por la relación que se ha señalado con el tratamiento la magnífica respuesta obtenida en el caso número uno, por un período de cinco años, con el uso de la oximatolona y que a pesar de esto la enferma finalmente hizo su cuadro leucémico (1).

No hay tratamiento efectivo para este tipo de pacientes. Se ha utilizado glucocorticoides a dosis bajas y mantenidas y compuestas anabólicos. Los pacientes que tienen cambios megaloblásticos se pueden favorecer con el uso de vitamina B₁₂, ácido fólico y piridoxina.

La esplenectomía no ha dado resultados satisfactorios. El uso de antimetabólitos, agentes alquilantes o irradiación, es potencialmente peligroso.

Las manifestaciones del paciente con preleucemia pueden desaparecer, permanecer establecer por períodos indefinidos o progresar lenta o explosivamente en un intervalo de meses o años. El pronóstico por lo tanto es incierto.

SUMMARY

The concept of pre-leukemia is presented along with the clinical and laboratory findings that permit the establishment of diagnosis of this condition.

Several hematologic disturbances, potentially leukemic, and the description of three patients are also include.

The study of the patients revealed that two of them had aplastic anemia that turned into leukemia, several years after the beginning of the problem. The third one had a treatment — resistant type of anemia with morphological and chromosomic abnormalities, typical of pre - leukemia. This patient has not developed the blastic picture to date.

The frequency of these syndromes and their relationship with the leukemias is also described.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—DELAMORE I. W., GEAVY G. G.:
Aplastic anemia acute myeloblastic leukemia an oxymetalone. Br. Med, J, 2:743. 1971.
- 2.—PIERRE ROBERT V.:
Preleukemic States. Semin Hematol. 11: (11), 73, 1974.
- 3.—LISKER R., COBO DE GUTIÉRREZ A., VELÁSQUEZ FERRARI M.:
Longitudinal bone marrow chromosome studies in potencial leukemic myloid disorders. Cancer 31: 509. 1973.
- 4.—SAARNI ML., LINMAN J. W.:
Preleukemia: The hematologic sundrome preceding acute leukemia. Am. J. Med. 55: 38, 1973.

- 5.—SENN J. S., PINKERTON P. H.:
Defective in vitro colony formations by human bone marrow preceding overt leukemia.
Br. J. Haematol 23: 277, 1972.
- 6.—GREENBERG H. B., NICHOLS W. C., SCHRIER S. L.:
Granulopoiesis in acute myeloid leukemia and preleukemia. *N. Engl. J. Med.* 284:
1235, 1971.
- 7.—BOGGS D. R., WINTROBE M. M., CARTWRIGHT G. E.:
The acute leukemias analysis of 322 cases and review of the literature. *Medicine*
(Baltimore) 41: 163, 1972.
- 8.—ROATH S., ISRAELS M. G. G., WILKINSON J. F.:
The acute leukemias a study of 580 patients *Q. J. Med.*: 33, 256, 1964.
- 9.—BERNARD J.:
Les aplasies preleucemiques. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 9:41, 1969.
- 10.—SALOMON H., TAFARSKY I.:
Preleukemic leukemia a report of four cases. *Isr. J. Med. Sci.* 5: 1178, 1969.
- 11.—LINMAN J. W., SAARNI M. I.:
- 12.—ELÍAS JIMÉNEZ F., MARTÍNEZ H., QUESADA E., ELIZONDO J., ZOMER M. CORDERO R.:
Estudio cooperativo de leucemias en Costa Rica. *Rev. Med. Cost.* 13: (1), 43-52.
1970.
- 13.—NOWELL P. C.:
Marrow chromosome studies in "preleukemia". Further correlations with clinical course.
Cancer 28: 513, 1971.
- 14.—PIERRE R. V., HOAGLAND H. C., LINMAN J. W.:
Microchromosomes in human preleukemia and leukemia. *Cancer* 27: 160, 1971.
- 15.—ROWLEY J. D., BLASDELL R. K., JACOBSON L. D.:
Chromosome studies in preleukemia I Aneuploidy of group chromosomes in three
patients *Blood* 27 782-799, 1966.
- 16.—BLAIR TR. BAYID E. D., PEASE G. L.:
Atypical Leukemia. *Jama* 198, 21, 1966.
- 17.—RHINGOLD J. J., KAUFMAN R., ADELSON E., LEAR A.:
Smoldering acute leukemia. *Nue Engl. Med.* 266, 812, 1963.