Hospital Luis Calvo Mackenna.
Cátedra del Prof. Dr. A. Ariztia.

LEUCEMIA MIELOGENA CRONICA. RADIOTERAPIA

Por el Dr. FERNANDO MARTINEZ L. DE G.

La leucemia crónica, tanto mielógena como linfática, es un cuadro particularmente raro en el niño. Así, Steinbrink, revisando la literatura, encuentra descritos —hasta 1925— solamente 33 casos de leucemia mielóide crónica en la infancia, época de la vida en que, con mucho, es muy superior la frecuencia de las formas agudas. Ward, sobre un total de 729 casos recopilados de leucemia, de los que 97 correspondían a niños (hasta 12 años), deduce un 93,8 % para las formas agudas (91 casos) y un 6,1 % (6 casos) para las formas crónicas, de estas últimas hasta los 5 años: una linfática y una mielógena y entre esa edad y los 12 años: tres mieloides y una linfática.

Entre nosotros, referente a niños, hemos encontrado solamente una publicación en la Rev. Ch. de Pediatría (1938), del Dr. R. Aidunate, con dos casos agudos; además de un trabajo presentado por el Dr. Hernández a esta Sociedad en octubre de 1941. Puede decirse que los asertos anteriores se han visto comprobados en nuestro medio, siendo también en él, muy poco corrientes los casos de la forma de leucemia que presentamos.

OBSERVACION CLINICA 43/1162 del Hosp. Luis Calvo Mackenna, del niño Juan P., de 7 años, sin antecedentes familiares ni personales de importancia.

Las manifestaciones de su enfermedad actual se hacen perceptibles a los familiares en marzo de 1943, en que le notan aumento de volumen del abdomen, de carácter progresivo, que no le produce dolor, compromiso general, ni

enflaquecimiento y no se acompaña de ictericia, ni trastornos gastro-intestinales, no dando la anamnesis ninguna otra manifestación.

Hospitalizado en Rancagua, se decide intervención quirúrgica; pero la familia lo trae a Santiago, ingresando al Servicio a los tres meses de evolución (6-VII-1943).

En el examen se comprueba un niño en regular estado nutritivo (22.5 kgrs.), afebril, ligeramente decaído, pálido, microadenia generalizada. Lengua saburral, caries 4.º grado: fistulas gingivales en el lado derecho; las encías del lado izquierdo, especialmente las superiores, aumentadas de volumen, de superficie pálida y de aspecto estriado, con aspecto de infiltración.

Examen pulmonar normal. Corazón: soplo sistólico mesocárdico, con caracteres de funcional, interpretación confirmada con la observación posterior (clínica y de laboratorio).

Abdomen muy aumentado de volumen difusamente (circunf. abdominal, 69 cms.), ombligo evertido, circulación colateral, especialmente marcada en el cuadrante inferior derecho. A la palpación se aprecia una masa que partiendo del hipocondrio izquierdo, ocupa casi todo el abdomen, dejando libre solamente una parte del epigastrio y de la fosa iliaca derecha y el hipocondrio y flanco de ese lado. De consistencia más bien dura, ligeramente sensible y poco desplazable, superficie lisa, su borde interno escotado, su forma en conjunto parece corresponder a la del bazo, órgano que se confunde con ella. Borda inferior del hígado a dos traveses del reborde costal. Resto del examen nada de especial.

Con el fin de precisar el diagnóstico que se planteaba, principalmente entre una neoformación esplénica o renal o una leucemia, se solicitaron los siguientes exámenes de laboratorio con los resultados que se indican:

Orina: urobilina, aumentada; albúmina, 0.60; glóbulos de pus, escasos.

Tuberculinas, negativas. Sedimentación, 20 mms. en la hora. Uremia, 0.35 gr. por mil. Metabolismo basal, muy aumentado (más 43 %). Radioscopia de tórax: campos pulmonares libres, movilidad diafragmática izquierda muy disminuida. Fondo de ojo y E. C. G., normales.

Examen hematológico: hematies, 2.970.000 por mm.³. Hb., 6.5 grs. %. Volumen de la masa globular, 30 %. Volumen medio del hematíe, 101 micrones cúbicos. Índice de volumen, 18. Hb. de la masa globular, 21.6 %. Índice de saturación, 0.64. Valor globular, 0.67. Anisocromía e hipocromía. Anisocitosis con predominio de macrocitos. Algunos normoblastos. Reticulocitos menos de 1 %.

En resumen: anemia hipocroma con aumento moderado del volumen globular.

Glóbulos blancos: 312.000 por mm.³. Fórmula:

Mieloblastos, 2.5; promielocitos, 8; mielocitos, 18; juveniles, 22.6; baciliformes, 6.3; segmentados, 32; basófilos, 0.3; eosinófilos, 2.7; linfoblastos, 0.3; linfocitos, 6.3; monocitos, 1.3.

En resumen: hiperleucocitosis intensa a expensas de un aumento y predominio de las formas embrionaria y jóvenes de la serie granulocítica y con linfocitopenia y monopenia francas.

Evolución, tratamiento, comentarios. — La enorme esplenomegalia, el gran aumento del metabolismo basal y especialmente el hemograma, permitieron fundamentar el diagnóstico de leucemia mielógena crónica, pudiendo descartarse, también por ese último examen, una anemia pseudo-leucémica y las afecciones, tal vez mal denominadas, pseudoleucemias.

La evolución en este niño, en un comienzo se hizo sin variaciones de mención, generalmente afebril o sub-febril, regular estado general, curva ponderal estacionaria o con pequeños descensos. Se practicaron tres transfusiones sanguíneas, sin ningún resultado.

Es sabido que respecto a patogenia de las leucemias, se han formulado diversas teorías que la explicarían. Las tres principales dicen: una que se trataría de una enfermedad metabólica, en la cual habría un exceso, deficiencia o formación anormal de un principio desconocido y con funciones reguladoras de la leucopoyesis; otra que sería una neoplasia maligna y finalmente la tercera, que sería causada por un agente infeccioso no identificado. Pues bien, en relación con esta última, algunos autores (Haines, Plum, Poulsen, entre otros) han empleado sin resultado los sulfonamidos. Por nuestra parte y basados en este criterio y en su probable acción agranulocitógena, practicamos tres curas sulfonamidadas, en la forma que se describe como peligrosa de ello; la primera, en relación, además, con un cuadro febril, faringo-amigdaliano y bronquial agudos, con abundantes síntomas del aparato respiratorio. Dos de ellas con sulfathiazol, con un total de 30 grs. y una de sulfapiridina, de 21 grs. (las concentraciones en la sangre de la droga oscilaron entre 5 y 10 mgrs. %). No obtuvimos tampoco ningún resultado y, en cambio, concomitantemente con ellas se acentuó la anemia, probablemente en relación con un avance de la enfermedad. Se sabe que el mecanismo de la anemia en las leucemias puede ser condicionado por tres factores fundamentales: las hemorragias, cuando existen, sobre todo en las formas agudas; el reemplazo de tejido eritropoyético por leucopoyético (mielograma), o finalmente, por una excesiva destrucción de eritrocitos, como lo atestiguaría la intensa hemosiderosis, que suele encontrarse en los órganos hematopoyéticos. Esto último ha sido sustentado por algunos autores, Jaffé entre otros, quien en biopsias medulares de leucémicos, encuentra que la actividad eritropoyética es igual a la leucopoyética y aun mayor que ella en las formas agudas.

Como dijimos, junto con la acentuación de la anemia, hubo un progreso en el curso de la afección, ya que efectivamente aumentó la cifra de leucocitos a 392,000 y la esplenomegalia (que llegó a ocupar prácticamente todo el abdomen, dejando libre solamente una parte del hipocondrio derecho, ocupada por el hígado); se acentuó la tensión del vientre y la circulación colateral y el metabolismo basal subió a más de 47.8 %.

El estado general se fué comprometiendo paulatinamente, agravándose profunda y bruscamente, con la aparición de un intenso priapismo muy doloroso, que impedía totalmente el sueño y la micción voluntaria, acompañándose de incontinencia de orina, edema escroto-pubiano y acentuación de la circulación colateral. La cifra de leucocitos había llegado a 605,000.

Esta complicación, por su profunda repercusión sobre el estado general, que llegó a poner en peligro la vida del niño, tomó caracteres verdaderamente dramáticos. El luminal y el bromuro de alcanfor no dieron ningún resultado y precisó incluso la administración de morfina hasta dos veces al día.

Su interpretación se planteó entre las siguientes posibilidades: compresión venosa, por el edema del escroto y del pubis; pero no había edema de los miembros inferiores. Compromiso medular (cola de caballo), había incontinencia de orina e hiperreflexia en los miembros inferiores; pero la falta de cuadros completos permitió llegar a la conclusión que se trataba de la causa más frecuente del priapismo en estos casos, o sea, la trombosis de los cuerpos cavernosos.

En estas condiciones se decidió hacer radioterapia profunda del bazo, con los siguientes fundamentos:

- 1) Leucemia mieloide crónica de evolución progresiva.
- 2) Compromiso profundo del estado general.
- 3) Intensa hiperleucocitosis (605,000 por mm.³) con predominio franco en la fórmula de las formas embrionarias y jóvenes de la serie granulocítica.
- 4) Anemia progresiva, pese a las transfusiones.
- 5) Intensa esplenomegalia, con fenómenos compresivos agregados.
- 6) Gran aumento del metabolismo basal, de carácter progresivo, sin baja paralela del peso; pero con aumento de la esplenomegalia.
- 7) Priapismo de carácter grave.

En el Instituto del Radium se hicieron 5 irradiaciones Roentgen sobre el bazo, con un intervalo entre cada una, de 2 a 4 días, con un total de 900 r., en catorce días (la primera de 100, las restantes de 200 r. cada una). La técnica usada, algo diferente de la clásica, consistió en un solo foco anterior de 15 por 20 cms. Distancia focopiel, 40 cms. Filtro de cobre de 20 mms. (primera aplicación: 10-IX-1943).

Los resultados no se hicieron esperar, el priapismo que se había mantenido e intensificado durante una semana, ya después de la segunda aplicación empezó a atenuarse, con disminución franca de las molestias que lo acompañaban, hasta que desapareció totalmente cuatro días después de la última irradiación; el anillo cianótico persistió aproximadamente quince días. Junto a esto mejoró evidentemente el estado general, se atenuó la circulación colateral y fué regresando el edema escroto-pubiano.

El bazo, con los límites ya mencionados, se fué reduciendo: ya a la segunda aplicación dejaba libre el epigastrio, hipocondrio derecho y fosa ilíaca del mismo lado y ocupaba sólo parcialmente el vacío derecho y el resto del

abdomen: la circunferencia bajó de 69 a 66 cms. La esplenomegalia siguió disminuyendo hasta llegar al polo inferior a la línea umbilical y el límite interno a tres traveses de dedo de la línea media.

El metabolismo basal se había normalizado más de 11.4 % con 37.6° de temperatura en un control efectuado 12 días después de la última irradiación.

Desde el punto de vista hematológico, la cifra de leucocitos, que como dijimos, llegó a 615.000 por mm.³, con gran predominio embrionario, bajó a 301.000 después de la primera aplicación, llegando a 4.100 con fórmula prácticamente normal a los 15 días de la quinta y última. La anemia disminuyó a 3.270.000 por mm.³, con 9.5 grs. % de Hb., intensificándose nuevamente algunos días después, para repararse en forma mantenida en un plazo de un mes y medio, en que fué tratado con transfusiones sanguíneas y terapia hépato-ferruginosa.

La crasia sanguínea y las plaquetas se conservaron normales: sin embargo, al mes siguiente a la radioterapia, presentó epistaxis en dos oportunidades, interpretadas, de acuerdo con el especialista, como de causa local (infiltración perivascular de leucocitos en las leucemias), que cedieron a la cauterización.

El estado general y apetito mejoraron progresivamente, como también su aspecto, su cara demacrada y de color pálido terroso se transformó en sonrosada y fué dado de alta, con indicaciones de control mensual, al cabo de un mes, en que hizo vida ordinaria y concurrió incluso a la escuela de nuestro hospital.

En varios controles posteriores se comprueba la mantención de las condiciones clínicas, en que fué dado de alta, llamando especialmente la atención su aspecto floreciente, su facie sonrosada e incluso alza ponderal.

En febrero del presente año, concurre a nuevo control, encontrándose en iguales condiciones clínicas, el polo inferior del bazo a un través de dedo por debajo de la línea umbilical; no obstante se indica hospitalización, a fin de practicar control hematológico y de laboratorio, que da los siguientes resultados:

Orina normal, incluso la tasa de ácido úrico. Metabolismo basal menos de 5 %.

Examen hematológico: glóbulos rojos, 4.230.000; glóbulos blancos, 83.600. Fórmula: eos., 1; mieloc., 8; juv., 13; bacilif., 14; segment., 51; linfoc., 12; monoc., 1.

En estas circunstancias se decide practicar una cura con Licor de Fowler, que se administró puro y a dosis crecientes, hasta completar la fuerte dosis total de 728 gotas: 0.22 gr. de ácido arsenioso (1 gota: 0.0001 gr. de ácido arsenioso); sin las manifestaciones tóxicas del tracto gastro-intestinal que se describen con cierta frecuencia. Presentó sí, al alcanzar la dosis de 0.18 gr., una erupción cutánea eritemato-papulosa, pruriginosa especialmente de noche y en parte semejante a las lesiones acarianas, con investigación prolija del parásito, negativa en varias oportunidades y sin otros trastornos clínicos; ni de laboratorio.

El bazo se redujo muy ligeramente, el polo inferior a un través por encima línea umbilical y nuevamente, ahora con este medicamento y con terapia hepato-ferruginosa se normalizó la cifra de leucocitos y la fórmula (excepto una eosinofilia de 15 % por parásitos intestinales, con producción de diarrea) y el niño salió de alta en muy buenas condiciones generales y con el siguiente estado hematológico:

Glóbulos rojos, 4.990.000 por mm.³: Hb., 15.3 grs. %; glóbulos blancos, 6.100 por mm.³. Fórmula: basof., 1; eosinof., 10; mieloc., 1; juv., 3; bac., 5; segm., 33; linfoc., 43; mono., 4.

Comentario: Al exponer este caso hemos querido dar cuenta del relativo buen resultado obtenido en él mediante la radioterapia y decimos relativo, porque el plazo de control, que sólo ha sido de seis meses, no nos permite establecer conclusiones definitivas y dentro de él se presentó, aunque de poca intensidad, una recidiva hematológica y, además, porque, como es sabido, su acción es eminentemente transitoria y no exentas de peligros e inconvenientes. No hemos tenido la pretensión de presentar al procedimiento como el método terapéutico definitivo de las leucemias. Hay, incluso, autores como Forkner, que consideran que su empleo debe postergarse al máximo, debiendo iniciarse siempre el tratamiento con Licor de Fowler, tratándose sí, de formas no muy avanzadas y sin el compromiso general y las complicaciones graves de nuestro caso, en el que la radioterapia se empleó como medio heroico, por así decirlo, y de urgencia. Además, como ya dijimos, su acción es efímera y transitoria (de 3 semanas a un año). Por otra parte, y éstos son los principales fundamentos de Forkner, siempre la primera aplicación se ve seguida de resultados más efectivos y precoces; a cada recidiva disminuye la acción de la radioterapia, la enfermedad se va haciendo radio-resistente y, en contra de lo observado por nosotros con estas dosis en este caso, se dice que también entonces la acción del Licor de Fowler es casi nula. La esplenomegalia y la leucocitosis en las nuevas "poussées" retroceden cada vez menos, hasta no ceder en absoluto; la anemia aumenta, especialmente con las irradiaciones repetidas, y esto marca el epílogo de la enfermedad. También es sabido que es posible la producción de una aplasia medular que suele presentarse dentro de los primeros quince días al mes de la última aplicación (tiempo mínimo de control médico y hematológico), aplasia que llegamos a temer en nuestro caso, ya que los leucocitos llegaron a disminuir hasta 4.100

y los hematíes a 2.700,000, a los 14 días de finalizadas las irradiaciones.

Por último, el promedio de sobrevida no es mucho mayor en los irradiados que en los no irradiados. Minot y otros autores sobre 130 casos, han observado que el promedio de vida fué solamente de 0.46 año mayor en los primeros, un 42 % de ellos vivieron entre 2 y 4 años; un 12 % entre 5 y 10 y un 10 % menos de un año, después de la aparición de los síntomas.

Bibliografía.

BRITISH MED. JOURN. Dic. 12-1942, N.º 4275.

J. A. M. A. 115: 126, julio, 13, 1940.

J. A. M. A. 119: 547, enero, 13, 1942.

REV. CH. DE PEDIATRIA. Año IX, N.º 8, agosto, 1938.

SOC. URUGUAYA DE PED. 26-XI-1941.

ARCH. ARGENTINOS DE PEDIATRIA. Noviembre 1941, pág. 443.

J. PEDIATRICS. 21: 73, julio 1942.

AM. JOURNAL DIS. CHILDREN. 58: 1268, 1939.

RADIOLOGY. 39: 573, Nov. 1942.

Dr HERNANDEZ M. Referencia personal.

FORKNER. Leucemia and allied disorders.

BRITISH. MED. JOURN. Dic. 5, 1942, N.º 4274.