

11201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

7
24

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SS
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HEMORRAGIAS CEREBRALES EN LEUCEMIAS
Y ANEMIA APLASICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :

ANATOMOPATOLOGO

P R E S E N T A :

DRA. MARIA DE LOS ANGELES HERNANDEZ CUETO



MARZO 1995

5

FALLA DE ORIGEN



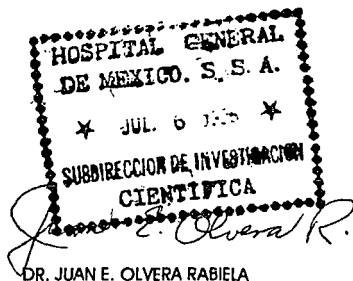
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HEMORRAGIAS CEREBRALES EN LEUCEMIAS
Y ANEMIA APLASICA



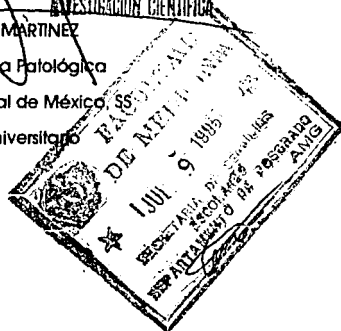
Jefe del Servicio de Patología Posmortem

Tutor de tesis

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



[Signature]
DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA
DR. HECTOR A. RODRIGUEZ MARTINEZ
Jefe de la Unidad de Anatomía Patológica
de la UNAM y del Hospital General de México, S. S.
Profesor Titular del Curso Universitario



ESTA TESIS FUE REGISTRADA Y REVISADA POR LA
UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA, DISEÑO Y
EVALUACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACION
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DE LA
SECRETARIA DE SALUD, A CARGO DEL
DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN
CON CLAVE DIC/92/310/01/036

DEDICO ESTE SENCILLO TRABAJO A

MI MADRE CUYO AMOR Y RECUERDO FORMARON MI PERSONA

MI AMADO PADRE CON TODO MI CARÑO Y CORAZON

MIS HERMANOS GINA, LULU, DANIEL Y GABRIEL A QUIENES QUIERO TANTO

SARAI, ANGEL, ADAN Y SANDRA, NUESTRO HERMOSO FUTURO

LOS QUE ME HAN BRINDADO APOYO Y AMOR INCONDICIONAL

CONTENIDO

I	Resumen	pág 1
II	Introducción	
	A) Antecedentes	3
	B) Objetivos	23
	C) Justificación	23
III	Material y Métodos	24
IV	Resultados	24
V	Discusion	26
VI	Conclusiones	28
VII	Anexos	30
VIII	Bibliografía	51

RESUMEN

Cualquier enfermedad sistémica con tendencia hemorrágica puede causar un evento hemorrágico dentro de la cavidad craneana, el ejemplo más frecuente es la leucemia.

Se sabe que varios tipos de leucemia tales como la aguda mielomonoblástica y las variedades linfoides, presentan sangrados en el tejido nervioso como parte de una diátesis hemorrágica generalizada y la trombocitopenia es un factor subyacente esencial. Otro factor que parece ser de importancia es el rápido aumento en el número de leucocitos neoplásicos, conocido también como "crisis blástica". Cuando la cifra de células blancas sobrepasa de $300,000/mm^3$ y se acompaña de número elevado de plaquetas, el 70% de las personas presenta hemorragias fatales.

No se conocen con exactitud los mecanismos que intervienen en la formación de hemorragias, pero se han descrito factores de importante participación. También se han detallado la forma y la localización intracraneal, intrarraquídea y extracraneal de las hemorragias.

Las hemorragias cerebrales por discrasias sanguíneas como causa de muerte se han reportado en varias series como la tercera en frecuencia, sin embargo en nuestro medio se desconoce y de igual manera sucede con los fenómenos y factores asociados. Por tal motivo se revisaron 14,435 autopsias practicadas en la Unidad de Patología de la UNAM y del Hospital General de México, SS, en un período comprendido entre 1969 y 1988, se seleccionaron los casos con diagnóstico de leucemia y anemia aplásica asociados a hemorragia encefálica, se tabularon la edad y sexo de los enfermos, el tamaño de la hemorragia, su localización, tiempo de evolución, número de plaquetas, número de leucocitos, el porcentaje de blastos y las hemorragias extracraneales presentes.

Hubo 425 casos de leucemia y 73 de anemia aplásica. Las hemorragias en el encéfalo ocurrieron en un 42% de los casos de leucemia y en un 66% de

los de anemia aplásica, y se dividieron en tres grupos de acuerdo a sus dimensiones y secuelas. La gran mayoría fueron recientes y sólo en pocos casos se descubrieron hemorragias antiguas pequeñas. Predominaron las hemorragias en los espacios subaracnoideo y subdural sobre las que se encontraron en el parénquima cerebral y el tipo de leucemia en el que ocurrieron con mayor frecuencia fué la linfoblástica. La frecuencia de hemorragias cerebrales en esta serie es mucho mayor que las publicadas en la literatura existente, el 37% de las hemorragias fueron causa de muerte y la leucemia mayormente implicada fué la LMA.

INTRODUCCION

A) Antecedentes

La hemorragia dentro del Sistema Nervioso Central (SNC) puede ser el resultado de cualquier enfermedad que afecte la integridad de los vasos sanguíneos, o bien, deteriore el sistema de coagulación sanguínea.^{1, 2, 3}

La hemorragia encefálica o apoplejía cerebral sanguínea resulta de la extravasación hemática masiva en el dominio de una arteria encefálica y frecuentemente por exceso de tensión arterial (hemorragia intracraneal hipertensiva).^{4, 5} La mayoría de las hemorragias ocurren durante la vida activa, al contrario de las trombosis, que suelen ser nocturnas y durante el sueño. La hemiplejía hemorrágica se establece en menos de dos horas con cefalalgia inicial, disartria y pérdida rápida del estado de despertar. Las leucemias, anemias aplásicas y púrpuras trombocitopénicas, así como, la administración iatrógena de anticoagulantes como los cumarínicos, son otras causas menos conocidas de hemorragia cerebral.

Las leucemias son cuadros anatomoclínicos de etiología desconocida⁶ pero se conocen factores asociados tales como la

radiación ionizante (excepto en la leucemia linfóide crónica)⁶ el benceno, los agentes alquilantes como tratamiento de enfermedad de Hodgkin, cáncer de colon, mieloma múltiple, carcinoma de ovario y otras neoplasias.⁷ En diversos estudios con gran volumen de pacientes, el riesgo acumulado de leucemia a 10 años de seguimiento fué de 5%, aproximadamente; el efecto leucemógeno estuvo relacionado con la dosis de los medicamentos. Otro factor que se ha relacionado es el virus linfotrópico de la leucemia de células T del humano (HTLV-I) con el desarrollo de una forma grave de leucemia en adultos jóvenes.⁸ Esta enfermedad tiene una distribución geográfica poco común, es relativamente endémica en algunas partes del Japón y el Caribe. Así mismo, se ha publicado la aparición simultánea y en los mismos lugares, de leucemia y enfermedad de Hodgkin, pero no se ha encontrado algún agente etiológico y es posible que sólo sea un fenómeno fortuito. Se ha pensado que el tratamiento con inmunosupresores como la azatriopina y la ciclosporina, constituye un factor de riesgo en receptores de trasplantes, aunque es probable que el órgano transplantado también ejerza una influencia cancerígena. Se ha observado que han ocurrido recurrencias de leucemias en las células donadoras transplantadas en los pacientes leucémicos a los que se les hace trasplante de médula ósea.⁹ Es probable que otros muchos factores participen en la etiología de la leucemia, incluso una predisposición genética o resistencia, al igual que la respuesta inmune a un clon en desarrollo. Además las nuevas formas de tratamiento pueden desempeñar un papel etiológico importante. Por ejemplo, existen observaciones de leucemia linfóide

aguda (LLA) que ocurre en niños tratados con hormona de crecimiento.¹⁰

La leucemia puede definirse como la proliferación de un clon de células hematopoyéticas anormales que tiene las siguientes características: 1) mala respuesta a los mecanismos reguladores normales; 2) tendencia a tener menor capacidad de diferenciación celular normal; 3) capacidad de expandirse a expensas de las líneas mieloideas o linfoides normales, y 4) una posible capacidad de suprimir o deteriorar el crecimiento de células mieloideas normales. Las leucemias se denominan y se clasifican de acuerdo con el tipo de célula hematopoyética que este principalmente afectada. Las enfermedades mieloproliferativas afectan a los descendientes de las células madre mieloide, mientras que las leucemias linfocíticas entrañan anomalías en la línea celular linfóide. Las leucemias pueden ser agudas o crónicas, o pueden adoptar formas intermedias o variables, sin tratamiento, incluso los trastornos crónicos pueden ser mortales.

Al caracterizar los rasgos de crecimiento de cualquier línea celular in vivo o in vitro, se usan términos específicos para definir los parámetros cinéticos celulares y tisulares. Se usa el examen microscópico para determinar el número de células en mitosis. La capacidad de incorporar timidina tritiada (3H-TdR) en el núcleo define el índice de marcación.

Anteriormente se pensaba que la división rápida y descontrolada explicaba el aumento rápido de la masa tumoral en los pacientes con leucemia. Sin embargo, los mieloblastos normales tienen un tiempo de generación de veinticuatro a cuarenta y ocho horas, mientras que los mieloblastos leucémicos tienen un tiempo de generación de quince a sesenta horas. Aún más, la fracción de crecimiento de los mieloblastos leucémicos en el momento del diagnóstico es con frecuencia tan baja como del 5 al 7%. La diferencia clave parece estar en el hecho de que las células mieloides normales siguen una secuencia fija de desarrollo y pueden ser sometidas a división celular sólo hasta la etapa de mielocitos, después de la cual las células se diferencian, circulan y mueren.¹¹ Muchas células leucémicas se salen del camino establecido y en grados variables siguen siendo capaces de sufrir división celular de manera indefinida. El resultado es una masa de células en expansión y que retienen la capacidad de crecer más. Estas células están en una fase G1 prolongada, algunas veces llamada G0. Los blastos pueden circular como consecuencia de su liberación al azar de la médula; pueden alojarse en órganos, dividirse y entonces volver a entrar en la circulación.¹²

La fisiopatología de las leucemias se relaciona casi en forma directa con el impacto del número de células en expansión. La población celular en crecimiento infiltra la médula ósea y hace que el paciente este funcionalmente aplásico, lo que causa la muerte por infección o hemorragia, esto último será ampliamente discutido adelante. De 1 a 2 Kg de células leucémicas que equivalen a 1-2 X

10^{12} células, parecen ser suficientes para causar la muerte. El volumen ocupado por todas estas células será del orden del 1.7 l, que también es el volumen medular total de un adulto medio.

Como el diagnóstico de leucemia no suele confirmarse a menos que la masa de células tumorales sea de 10^9 células, es evidente que sólo 10 duplicaciones de células tumorales (2^{10} = incremento de mil veces) separan el número más pequeño detectable de un número de células potencialmente letal. Cuando se dice que un paciente está en remisión completa, sólo significa que el número de células leucémicas no es clínicamente detectable y que por lo tanto es menor de 10^9 . Las células leucémicas también pueden infiltrar otros órganos, principalmente hígado, bazo, ganglios linfáticos y meninges, y causar disfunción orgánica.⁹

El diagnóstico de leucemia se basa en los hallazgos citológicos y morfológicos. El hallazgo de células anormales en sangre periférica y la presencia en médula de un infiltrado de células anormales que sustituyen a los elementos medulares normales establecen el diagnóstico. Una característica patognomónica en algunos casos de leucemia mieloblástica aguda (LMA) es el hallazgo de cuerpos de Auer -gránulos primarios anormales- en los mieloblastos. La biopsia de lesiones hepáticas, esplénicas, de ganglios linfáticos o piel también puede dar el diagnóstico.

La aparición de un patrón leucémico es evidencia de leucemia mieloide aguda o de progresión a otra forma agresiva de

leucemia. El frotis periférico no muestra una progresión ordenada de precursores granulocíticos en maduración, como lo muestra en la leucemia mielocítica crónica (LMC) estándar (1% de mieloblastos, 3% de promielocitos, 10% mielocitos, 20% metamielocitos y 67% neutrófilos y bandas). En lugar de eso, el frotis puede mostrar el patrón leucémico, a base de mieloblastos y neutrófilos con pocas formas intermedias. Una interpretación es que en la médula existe un nuevo clon que es incapaz de maduración ulterior.

Aunque las técnicas morfológicas estándar basadas en tinciones de Romanowski o tinciones con hematoxilina-eosina tienen uso limitado para clasificar las diversas formas de leucemia, las distinciones obtenidas por estas técnicas pueden servir desde el punto de vista clínico para elegir el tratamiento apropiado. En la actualidad se usan otras técnicas, como la inmunofenotipificación con anticuerpos monoclonales, análisis citogénico y análisis de rearrreglos de genes, para complementar el análisis citológico estándar en el diagnóstico de leucemia y en la detección de pequeños números de células leucémicas residuales en pacientes que en apariencia han experimentado remisión completa. Con frecuencia la célula maligna en las leucemias agudas es una célula indiferenciada primitiva y el marcador leucémico puede no ser más que un indicador de regresión a un patrón de crecimiento más primitivo en lugar de la derivación de la línea celular leucémica.

Existen pruebas citoquímicas como las efectuadas por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB), quienes analizaron pacientes con

leucemia aguda, usaron frotis con tinción de Romanowski de aspirados de médula ósea para hacer la diferenciación morfológica general, tinciones de mieloperoxidasa o Sudan negro B para detectar células mieloides, y la reacción de naftol ASD cloroacetato de esterasa (NASDA) con inhibición por fluoruro de sodio para identificar monocitos.^{13, 14} Las células de leucemias agudas de origen mieloide son en general mieloperoxidasa positivas. Se identificaron siete subgrupos de leucemia mieloide de M1 a M7. Para que un trastorno se clasifique como leucemia mieloide aguda en el sistema FAB, los blastos deben constituir más del 30% y los precursores eritroides menos del 50% para todas las células nucleadas de la médula; en la que hay extensa proliferación de los precursores eritroides inmaduros. El subgrupo M7 está compuesto de pacientes con leucemia megacarioblástica aguda. Por lo general, la médula presenta fibrosis y no puede aspirarse en tales casos, por lo tanto, las tinciones citoquímicas de las células de la médula no pueden utilizarse para definir a este subgrupo. La identificación de M7 requiere estudios de sangre periférica mediante microscopía electrónica para demostrar la actividad de peroxidasa plaquetaria característica o análisis de anticuerpos monoclonales o policlonales para identificar la reactividad antigénica relacionada con el Factor VIII (factor de Von Willebrand plaquetario) o la glucoproteína IIb/IIIa de la plaqueta.^{15, 16}

Las células leucémicas agudas de origen linfoide son mieloperoxidasa negativa; se han establecido tres subgrupos, de L1 a L3.

En cuanto a los marcadores de superficie celular, la inmunofenotipificación con anticuerpos para marcadores de células T y B pudiera ser útil en el diagnóstico de leucemias. Los linfocitos B maduros se caracterizan por la presencia de inmunoglobulinas en la superficie de la membrana (SmIg), mientras que sus progenitores, denominados células pre-B, no tienen SmIg pero contienen cadenas pesadas citoplasmáticas (Cu). Los estudios de maduración diferencial de los linfocitos B que van desde el más primitivo hasta el más diferenciado, o células plasmáticas, en la actualidad pueden distinguirse por medio de anticuerpos monoclonales que reconocen diferentes antígenos de superficie celular. Del mismo modo, pueden utilizarse anticuerpos monoclonales para identificar a todos los linfocitos T, los subgrupos colaborador/inductor o supresor de linfocitos T así como los linfocitos T maduros e inmaduros. Se han generado anticuerpos monoclonales que pueden identificar antígenos específicos para la diferenciación de células mieloides, monocitos, plaquetas y formas inmaduras de eritrocitos.¹⁷

Existen otros marcadores celulares tales como la desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) que es una enzima que no existe en los linfocitos periféricos normales de origen T y B ni en las células mieloides. Sin embargo, se encuentran en niveles altos en el tejido tímico normal, en los linfoblastos de la mayoría de los pacientes con leucemia linfocítica aguda de la niñez, en las líneas celulares linfoblastoides T humanas y en los blastos malignos en algunos casos de crisis blástica en la LMC.¹⁸

Por razones aún no conocidas, la actividad de algunas enzimas intracelulares varía en algunas formas de leucemia linfoblástica aguda (LLA). La adenosin diaminasa está elevada en la variante linfocítica T (LLA-T) y la 5-nucleotidasa y la purin nucleosido fosforilada están bajas en la LLA-T.¹⁷

Los niveles altos de la enzima sérica lisozima (muramidasa) indican la presencia de leucemia monocítica o mielomonocítica.

El análisis citogenético es cada vez más útil en el diagnóstico y evaluación del pronóstico. Se han desarrollado pruebas moleculares para los genes de la inmunoglobulinas y genes de los receptores de las células T que pueden ayudar en la identificación del origen de las células leucémicas. Al madurar las células B, redistribuyen sus genes variables, de diversidad y de unión (VDU) para producir una inmunoglobulina específica. Durante la maduración estos rearrreglos ocurren en una secuencia ordenada: primero hay rearrreglo de las cadenas pesadas, luego de las cadenas ligeras κ y al final de las cadenas ligeras λ . Todas las células B que se originan de un solo clon tienen un rearrreglo único en los genes de las inmunoglobulinas. Una vez que ocurrido la expansión de una línea de linfocitos B monoclonal, o maligna, y que la misma abarca el 1% o más de la población total de linfocitos, el rearrreglo de los genes que codifican la inmunoglobulina específica puede detectarse por medio de una prueba molecular. Así, dichas pruebas permiten determinar si una expansión linfocítica es clonal,

es decir, neoplásica, y si la misma se origina en las células B.^{17,19} De igual forma, los genes de los receptores de las células T sufren rearrreglos durante su diferenciación, y la clonicidad se puede estudiar para identificar la expansión maligna de una línea de linfocitos T.²⁰⁻²⁴

Las pruebas moleculares ofrecen ventajas sobre los estudios cariotípicos porque pueden utilizarse para analizar la citogenética de las células que no están sometidas a mitosis. Por ejemplo, un área llamada región agrupada de punto y ruptura (bcr) se ha identificado en el sitio del cromosoma 22 donde ocurre la translocación recíproca con el cromosoma 9 en la LMC. Mediante el estudio de la expansión clonal de las células leucémicas que expresan el gen bcr puede identificarse el equivalente de la translocación 9:22.

Se han estudiado los patrones de crecimiento clonal de las células progenitoras granulocíticas en las leucemias. Las células medulares leucémicas de pacientes con leucemia linfocítica aguda o crónica no crecen en cultivo de agar. Las células de leucemia mieloblástica aguda crecen poco o muestran patrones de formación de colonias abortivas, denominadas formaciones en racimos. Se han propuesto que el tamaño de los racimos tiene valor pronóstico. En la leucemia mielocítica crónica, el crecimiento clonal es con frecuencia excesivo al principio de la enfermedad, pero disminuye al evolucionar esta. Cuando se separan en gradientes de densidad, se encuentra que las células leucémicas

formadoras de colonias en la leucemia mielocítica crónica, y en otros trastornos mieloproliferativos, son más ligeras que las células progenitoras granulocíticas normales.²⁵

El tratamiento de algunas leucemias ha variado desde los intentos por inducir una remisión completa a los intentos por lograr la curación. En las leucemias agudas y en la leucemia mieloide crónica existe la posibilidad de curación, si el conocimiento técnico coincide con las circunstancias apropiadas y la disposición del enfermo de someterse a programas agresivos y peligrosos. Estos últimos incluyen programas de intensificación quimioterapéutica o trasplante de médula ósea en la leucemia mieloide crónica. Estos tratamientos pueden exponer al paciente a un riesgo de mortalidad, por lo que se realizan en centros especializados. Por tanto, al planear el tratamiento, se intenta llegar al diagnóstico definitivo por medio de la información clínica, morfología clásica, citoquímica, citogenética, biología molecular y análisis de los marcadores de superficie celular. Posteriormente se determina si es posible tratar de conseguir la curación, dada la naturaleza de la enfermedad, el tratamiento requerido, la edad y condición general del paciente y las actitudes de este hacia el programa después de que se le ha dado la información necesaria. Si se considera imposible obtener curación por la afección general, se trata con agentes citotóxicos para reducir la masa tumoral total y para mejorar la función orgánica y la calidad de vida.⁹

Cerca del 0.5% de la mortalidad global es causada por leucemia. La letalidad media mundial anual por leucemia es de 3 a 9 casos por grupo de 100,000 habitantes y por año. La mortalidad por leucemia aumenta en casi todos los países. En los niños es la cuarta causa de muerte después de las infecciones, trastornos nutritivos y accidentes. En el varón se ve cerca del 7% dentro de la mortalidad por cáncer. En la infancia se observan las leucemias agudas de tipo linfóide. En los adultos, aproximadamente la mitad son agudas y el resto crónicas. Esquemáticamente, de 100 leucemias, el 50% son agudas (20% linfóides, 20% mieloides y 10% de otro tipo) y el 50% son crónicas (25% linfóides y 25% mieloides).

Las leucemias predominan en el sexo masculino (60%). en cuanto a la edad, cabe afirmar que la leucemia congénita es rara; el primer pico de frecuencia se ve entre los 2 y los 5 años de edad (habitualmente linfoblásticas agudas). Luego decrece la incidencia hasta los 30 años, en que comienza a aumentar nuevamente de modo progresivo (principalmente las formas agudas y mieloides crónicas y aún más a partir de los 50 años (sobre todo la leucemia linfocítica crónica). La distribución geográfica esta relacionada con los factores raciales.

Las manifestaciones clínicas dependen de cada tipo de leucemia, aunque comparten algunas, como astenia, adinamia, palidez, fiebre y ataque al estado general. La evolución y pronóstico se ven influenciados por el diagnóstico, el tratamiento y las complicaciones. Estas últimas varían de acuerdo al diagnóstico,

en la LMC son adelgazamiento, períodos de remisión cortos, neutropenia, trombocitopenia, basofilia aumentada, incremento en el porcentaje de blastos que cuando es mayor de 30%, se considera como crisis blástica, anemia exacerbada, crecimiento considerable del bazo, infecciones y hemorragia. La pérdida de capacidad de la médula ósea para formar colonias celulares in vitro, en cultivos, parece preceder y valicinar la pronta aparición de una crisis blástica en la LMC. Tal episodio, totalmente extrapolable a una leucemia aguda de cualquier tipo, lleva a la muerte al 80% de los enfermos en unos seis meses. En otros casos la LMC evoluciona hacia una mielofibrosis con anemia refractaria. Las causas más frecuentes de muerte en la LLC, son las infecciones, anemias irreversibles por invasión medular y eventos hemorrágicos por trombocitopenia. En las leucemias agudas la proliferación incontrolada de elementos blásticos en la médula ósea acaba por ocasionar una auténtica insuficiencia medular con anemia, trombocitopenia y neutropenia. Al mismo tiempo, la infiltración por los mismos elementos blásticos de órganos extramedulares tales como la piel, tejidos linfoides, hígado, bazo, gónadas, SNC, etc., puede causar trastornos en los mismos. Estos dos hechos: la insuficiencia medular y la infiltración de los órganos extramedulares determinan el cuadro clínico de las leucemias agudas. La anemia, hemorragias, infecciones y, en ocasiones, visceromegalias (hepatoesplenomegalia y adenomegalias) son las manifestaciones más constantes, aunque inespecíficas, de las leucemias agudas. a lo largo de la evolución aparecen púrpura equimoticopecteal, coagulación intravascular diseminada (CID) y especialmente

importante, eventos hemorrágicos con grandes hematomas y hemorragias incoercibles. Las manifestaciones neurológicas pueden ser muy variadas, su mecanismo causal varía, la trombocitopenia y la CID pueden ocasionar hemorragias cerebrales mortales, o bien, la infiltración leucémica en sitios diversos puede dar lugar a compresión de estructuras vitales, también hay infartos por oclusión vascular debido a trombos de células neoplásicas que cuando son muy numerosas ($> \text{de } 300 \times 10^9 / \text{l}$) dan como resultado leucostasis.⁵

En cuanto a anemia aplásica se refiere, se sabe que la etiología es múltiple.^{26, 27} Una variedad de medicamentos y otros agentes producen de manera regular y predecible aplasia medular. La radiación ionizante y los medicamentos quimioterapéuticos empleados en el tratamiento de padecimientos malignos e inmunológicos tienen la capacidad de destruir células, de manera particular a las células tronco, bien representadas en la médula ósea normal. Ciertos medicamentos, como el cloranfenicol, pueden producir aplasia medular por mecanismos desconocidos y de una manera no dependiente de la dosis.²⁸ El tratamiento con oro también puede inducir anemia aplásica²⁹ y puede producirse una anemia aplásica mortal por inhalación de vapores de solventes orgánicos como los del benceno³⁰ o la cola.³¹ La anemia aplásica se presenta en varias enfermedades infecciosas. En la hepatitis viral, particularmente la hepatitis no-A no-B, la aplasia puede ser grave.^{32, 33} La aplasia puede ser parte de los pródromos de una leucemia de células peludas, de una LLA o, raramente de una LMA.

Entre los padecimientos clonales, la hemoglobinuria paroxística nocturna puede incluir una aplasia medular. En pacientes con pancitopenia, una clona anormal de células mieloides parece suprimir a las clonas normales.³⁴

Existen varias líneas de evidencia que apoyan la posibilidad de que los padecimientos inmunológicos puedan ocasionar aplasia.³⁵ La aplasia medular se presenta en la enfermedad de injerto contra huésped,²⁷ en la fascitis difusa³⁶ y en el lupus eritematoso generalizado.³⁷ El acondicionamiento inmunosupresor mejora las oportunidades de que se lleve a cabo un trasplante exitoso de médula singénica en la anemia aplásica³⁸ y el tratamiento inmunosupresor se emplea con éxito en el manejo de la anemia aplásica idiopática. En la sangre de algunos enfermos con anemia aplásica aparecen linfocitos T supresores que impiden el crecimiento de las células progenitoras comprometidas conocidas como unidades granulocitomacrófago formadoras de colonias (CFU-GM), posiblemente por medio de la producción de interferon gamma.³⁸

Cualquiera que sea la causa de la aplasia, las consecuencias son: anemia, hemorragias e infecciones recurrentes, difíciles de tratar y que ponen en peligro la vida ocasionadas por organismos oportunistas.

Ahora bien, una de las complicaciones común tanto a las leucemias, como a la anemia aplásica; es la diátesis hemorrágica

espontánea sin traumatismo subyacente, esto sucede en diferentes sitios de la economía y adquiere mayor reelevancia cuando ocurre en el SNC. Esta complicación es una de las formas más devastadoras de la enfermedad cerebral vascular. La mortalidad va más allá del 50% y más de tres cuantos de los sobrevivientes quedan con déficit neurológico grave. Los síntomas en un enfermo con hemorragia encefálica aparecen bruscamente, pueden ser desde excitación motriz hasta una variada gama de alteraciones y no existen síntomas prodrómicos típicos. El déficit neurológico es directamente proporcional a las dimensiones de la hemorragia y en promedio alcanza su máximo en horas o días. Aproximadamente la mitad o dos tercios de los enfermos presentan cefalalgia y frecuentemente se lateraliza al sitio de sangrado.³⁹ De acuerdo a la National Survey of Stroke en 1981, el 72% de las hemorragias parenquimatosas se presentan con coma y alrededor del 8% con estupor. Walker menciona que el 60% de los pacientes no comatosos tienen hemiplejía, el 43% dificultades para hablar, el 13% anormalidades pupilares y el 16% de aprehensión. Dos tercios de los enfermos están desorientados, un tercio tienen vértigo y un cuarto parestesias. En the Harvard Stroke Registry, el 60% de los casos con hematoma presentan cefalalgia antes, durante y después del déficit neurológico y el 51% han tenido vómito. Los hematomas que afectan núcleos, especialmente el putamen, tienden a producir síntomas complejos los cuales varían de acuerdo a la localización específica de la masa hemorrágica. Heir y col. han notado que los hematomas pequeños en el putamen, producen solamente déficit hemimotor o hemisensorial moderado, mientras que las de regular

tamaño causan el síndrome clásico de hemiplejía flácida, defectos hemisensoriales, mirada lateral, hemianopsia homónima y afasia. Las hemorragias masivas producen coma, respuesta plantar extensora bilateral, pupilas dilatadas fijas, ausencia de movimientos oculares, papiledema y muerte rápida.

Cuando se comparan hemorragias del putamen con las que ocurren en el tálamo, puede haber semejanza, pero el déficit hemisensorial puede ser más grave, una hemorragia pequeña puede asociarse a disturbios del estado de despierto más profundos y alteraciones más complejas de los movimientos oculares. En la hemorragia talámica comúnmente hay parálisis de la mirada hacia arriba y con desviación oblicua.

El hematoma lobar se diferencia de las hemorragias profundas por una muy baja incidencia de coma y una muy alta incidencia de cefalalgia y aprehensión. Ropper y Davis describieron cuatro síndromes clásicos leves de acuerdo a la localización del coágulo. En la hemorragia lobar rara vez ocurre hemiparesia y alteraciones de la mirada.

Las hemorragias pontinas se acompañan de coma, pero con el advenimiento de la tomografía computada se han detectado hemorragias pequeñas menos devastadoras. Virtualmente todos los pacientes con afección cerebral muestran alteraciones en los movimientos oculares, especialmente parálisis de los movimientos conjugados ipsilaterales que usualmente se demuestran con

pruebas oculocefálicas u oculovestibulares. Las pupilas son frecuentemente pequeñas pero reaccionan al estímulo luminoso. También hay múltiples alteraciones de los nervios craneales.⁴⁰ El estado de despierto se deteriora progresivamente cuando la hemorragia se extiende al tallo cerebral o por disminución de la presión intracraneal que secundariamente afecte al mismo. El diagnóstico temprano de una hemorragia cerebelar es por mucho, difícil de efectuar, por lo tanto, es también difícil tratarla oportunamente y casi siempre tiene un pronóstico fatal. El complejo de síntomas agudos incluyen cefalalgia, náusea, vómito, imposibilidad para ponerse de pie y caminar, trastornos en la marcha, ataxia apendicular, alteraciones oculares y parálisis facial periférica, todo esto puede orientar al diagnóstico y confirmarse con tomografía computada. Esta hemorragia se origina característicamente en, o cerca de, el núcleo dentado donde se encuentran las ramas de la anastomosis de las arterias cerebelosas. La hemorragia puede extenderse al vermis cerebeloso o al hemisferio opuesto y es común la extensión al cuarto ventrículo. La hemorragia cerebral masiva puede ocurrir en la leucemia aguda, particularmente asociada a crisis blástica. Probablemente la hemorragia resulte de una combinación de alteración vascular, infiltración perivascular de células blásticas, viscosidad sanguínea aumentada, microcirculación y vasodilatación. Dearth y col., aducen que la radiación craneal es una medida terapéutica efectiva para cualquier paciente con leucemia aguda que curse con un número de leucocitos por arriba de $100,000/\text{mm}^3$.³⁹

A pesar de los grandes adelantos en el diagnóstico de hematoma cerebral por medio de tomografía computada y angiografía cerebral, los tratamientos médico y quirúrgico poco han podido ofrecer, sobre todo si se tiene en cuenta que la leucemia y la anemia aplásica son padecimientos, que sin considerar sus complicaciones, presentan dificultades en su manejo.

La afección del sistema nervioso en las leucemias de tipo agudo se debe principalmente a hemorragia, aunque en algunos casos se encuentra infiltración de los nervios periféricos o craneanos, y en raras ocasiones del espacio subaracnoideo. En las leucemias de tipo crónico las hemorragias en el encéfalo ocurren durante las crisis blásticas probablemente debido a leucostasis.^{34, 35} La trombocitopenia que acompaña prácticamente cualquier tipo de leucemia, debida a la infiltración de la médula ósea, es también causa de hemorragia en el sistema nervioso, igual que en cualquier otro órgano de la economía.³⁴

En la anemia aplásica la causa de hemorragia es también la trombocitopenia, pero debido a una falla en la división de las células madre pluripotenciales; no es predecible en qué órganos ni en qué momento puede ocurrir una hemorragia, pero ésta es más frecuente cuando las cifras de plaquetas son muy bajas, y generalmente fatal^{36, 37}

La hemorragia cerebral asociada a discrasias sanguíneas tiene presentación clínica muy variada, generalmente con cuadro

de instalación rápida; son de gran utilidad los exámenes de laboratorio como la biometría hemática, los estudios radiográficos y especialmente los frotis de sangre periférica, aspirados y biopsias para establecer o ratificar el diagnóstico de la enfermedad de base.

Desde el punto de vista morfológico, las hemorragias intracraneales espontáneas se dividen en dos grandes categorías: 1) hemorragia intracerebral o hemorragia en el cerebelo o en el tallo cerebral, las cuales se ven como complicación de la hipertensión; y 2) hemorragia subaracnoidea frecuentemente debida a ruptura de un aneurisma sacular. Existen grandes series de autopsias en las que se exponen las causas de hemorragia intracraneal espontánea, algunas de ellas son: la de The London Hospital de 1912 a 1951 con 461 casos, donde la hipertensión es la primera causa, seguida por aneurismas saculares y discrasias sanguíneas. Otra serie The National Hospital, Queen Square de 1909 a 1969 con 449 casos con las mismas causas y en el mismo orden de frecuencia.³⁸ Es posible que la hemorragia intracerebral (la cual puede ser multifocal), o la hemorragia intracerebral presenten como una complicación de la leucemia, pero también se puede ver en problemas de anticoagulación, púrpura trombótica trombocitopénica o angiopatía amiloide.³

B) Objetivos

- 1.- Establecer la frecuencia con que ocurren las hemorragias cerebrales por leucemias y anemia aplásica en la Unidad de Patología de la UNAM y del Hospital General de México, SS.
- 2.- Conocer la frecuencia con que este tipo de complicación causa la muerte en estos enfermos.
- 3.- Establecer el papel que juegan los factores asociados tales como leucostasis, trombocitopenia y crisis blástica.
- 4.- Determinar las características de las hemorragias tales como tamaño, edad, número, localización, tipo de leucemia coexistente y hemorragias extracraneales existentes, así como de los enfermos, edad, sexo, antecedentes y diagnóstico clínico.

C) Justificación.

Las leucemias y la anemia aplásica, prototipos de discrasias sanguíneas, se presentan frecuentemente en los enfermos que atiende el Hospital General de México, SS, sus complicaciones comunmente los llevan a la muerte y una de esas complicaciones es la hemorragia en el SNC que se ve como hallazgo frecuente en el momento de la autopsia.

Este hecho ha sido estudiado en países del extranjero y reportado en la literatura, pero en nuestro medio se desconoce su frecuencia y características, tal situación ha motivado el estudio de este fenómeno, con la finalidad de establecerlas.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 14,435 protocolos de autopsia en un período de 20 años (1969-1989), se seleccionaron los casos con diagnóstico de leucemia y anemia aplásica. En cada caso se anotaron los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes, diagnóstico clínico, número de leucocitos y de plaquetas, y porcentaje de blastos en los casos de leucemia. Se analizaron el tamaño de la hemorragia intracraneana, las estructuras afectadas por la misma, antigüedad de la lesión, número, afección secundaria de estructuras vitales, sitios de hemorragia extraencefálica y diagnóstico anatómico. Todas las autopsias fueron completas y en todas se contó con datos macro y microscópicos. Cuando fué necesario se efectuaron más cortes.

RESULTADOS

En el análisis de los resultados obtenidos se encontraron 425 casos de leucemia, de los cuales 186 presentaron hemorragia cerebral que corresponde al 42% (figura 1) y 73 casos de anemia aplásica, 48 de ellos con hemorragia, que es el 66% (figura 2).

Por el grado de extensión, las hemorragias se dividieron en tres grupos (tabla I):

Grupo I - hemorragias de gran tamaño (figura 3) con afección de estructuras vitales como hernia de la 5ª circunvolución temporal y

otras circunvoluciones, hemorragias mesencéfalias del tipo de Duret y/o hemorragia subaracnoidea extensa (figura 4),

Grupo II - hemorragias grandes y pequeñas sin afección de estructuras vitales (figura 5) y

Grupo III - hemorragias puntiformes y microscópicas (figura 6).

El grupo de hemorragias que tuvo mayor número de casos, fué el II con 134 casos que representan el 57% del total (figura 7), de igual manera sucede ya con las entidades específicas, en las leucemias predominó el grupo II con 104 casos (55%) como puede observarse en la figura 8. En anemia aplásica también predominó el grupo II con 63% de los casos (figura 9).

La leucemia que predominó fué la linfoblástica tanto en el grupo II con 103 casos (55%), como en el grupo III con 10 casos (5%) y en el grupo I la LMA fué la más frecuente con 73 casos (39%). En 2 casos (1%) no fué posible determinar el tipo de leucemia, pues el tejido de los bloques de parafina se encuentra en malas condiciones de conservación (tabla II). En cuanto a la anemia aplásica, hubo 15 casos (31%) del grupo I, 30 (63%) del grupo II y 3 (6%) del grupo III (tabla III).

Con respecto a la edad el 2º decenio de la vida fué el más afectado (figura 10) y el grupo de hemorragia con mayor número de casos fué el II (tabla IV). Los hombres estuvieron discretamente más afectados como se detalla en la tabla V.

Los hallazgos hematológicos clásicamente relacionados con hemorragia cerebral en leucemias se tabulan en la tabla VI, y en los casos de anemia aplásica hubo disminución acentuada de todas las líneas celulares.

Las estructuras del sistema nervioso central más afectadas fueron en orden decreciente: el espacio subdural, los lóbulos frontales, los lóbulos temporales, el mesencéfalo (figura 11) y el cerebelo. En la mayoría de los casos la hemorragia fué única aunque un número significativo tuvieron hemorragias múltiples (figura 12).

En cuanto al tiempo de evolución, las hemorragias recientes predominaron sobre las antiguas, según muestra la figura 13, en estas últimas la leucemia que mayor número de casos tuvo, fué la leucemia linfoblástica con 31 casos.

Las hemorragias extraencefálicas fueron comunes (tabla VII) y en primer lugar estuvieron las mucosas de diferentes sitios, seguidas por las pulmonares.

DISCUSION

En el presente análisis las hemorragias asociadas a leucemias y anemia aplásica ocupan el segundo lugar en frecuencia, después de las asociadas a hipertensión arterial.⁴ Esto difiere de lo publicado en otras series en las que las hemorragias en discrasias

ocupan el tercer lugar (tabla VIII).³⁸ Recientemente se ha hecho énfasis en el aumento de casos de discrasias sanguíneas en que la hemorragia cerebral es la causa de la muerte.³⁷

En nuestra serie se atribuyó la muerte a la hemorragia en el 38% de los casos, que pertenecen al grupo I, en que la hemorragia afectó estructuras vitales, la enfermedad de base más frecuente en este grupo fué la leucemia mieloblástica. (figura 3)

La frecuencia por decenios indica un número más alto de hemorragias en la población joven, seguramente porque la leucemia linfoblástica fué la más frecuente en este estudio y afecta principalmente a los grupos etarios más jóvenes.³⁹ La proporción mayor de hemorragias en el sexo masculino en el presente estudio no es estadísticamente significativa.

Respecto a los hallazgos hematológicos en leucemias, llama la atención el porcentaje elevado de casos en que se encontró plaquetopenia grave (98%), factor bien conocido asociado con hemorragias.⁴⁰ El 53% de los casos cursaron con leucocitosis y esta situación se asoció a leucostasis de los vasos del encéfalo. de los 16 casos de leucemia granulocítica, 11 evolucionaron hacia la crisis blástica en la etapa final, hecho muy importante por su asociación con hemorragia cerebral.^{41, 42}

En los casos con anemia aplásica la disminución importante de las tres series celulares fué la manifestación general y 66% de

ellos presentaron hemorragia cerebral, hecho que concuerda con lo informado previamente.³⁷

El número elevado de hemorragias subaracnoideas y subdurales explica en parte el porcentaje relativamente bajo de casos (38% del total) en que se atribuye la causa de la muerte a la hemorragia. La mayor parte de éstas afectaron un sólo sitio intracraneano y predominaron las hemorragias recientes sobre las antiguas.

Las hemorragias cerebrales se acompañaron de hemorragia en otros órganos con mucha frecuencia; las mucosas y los pulmones fueron los sitios más afectados y en algunos enfermos las manifestaciones finales fueron el choque hipovolémico, con o sin datos de afección neurológica, esta observación también concuerda con los datos de otros autores.⁴⁰

Es muy probable que el número tan alto de hemorragias, tanto en el SNC como en otros sitios, sea debido a que pocos de los enfermos del Hospital General de México reciben tratamiento específico, oportuno y completo tal y como se administra en otros países.

CONCLUSIONES

1.- En la Unidad de Patología de la UNAM y del Hospital General de México, SS, las hemorragias cerebrales en leucemias y anemia

aplásica ocupan el 2º lugar en frecuencia y sólo son antecedidas por las hemorragias cerebrales ocasionadas por hipertensión arterial. En el 38% de los casos se atribuyó la muerte a la hemorragia que afectó estructuras vitales y la leucemia mieloblástica fué la que mostró mayor número de casos.

2.- La afección del SNC en las hemorragias por discrasias sanguíneas ocurren durante crisis blástica probablemente debido a leucostasis. La trombocitopenia debido a infiltración de células neoplásicas en médula ósea, o debido a una falla en la división de las células madre pluripotenciales, es también una causa importante.

3.- La población joven se observó con mayor frecuencia, afectada. La leucemia que mas frecuentemente se presentó es la LLA. En cuanto al sexo no hubo diferencias significativas.

4.- La mayor parte de las hemorragias afectaron un solo sitio intracraneano, predominaron las recientes y se acompañaron de hemorragia extracraneales, principalmente en mucosas y pulmones.

ANEXOS**GRUPOS DE HEMORRAGIAS**

- I Hemorragias de gran tamaño con afección de estructuras vitales**
- II Hemorragias grandes y pequeñas**
- III Hemorragias puntiformes y microscópicas**

tabla I

TIPOS DE LEUCEMIAS Y GRUPOS DE HEMORRAGIAS

		#	%
I	Mieloblástica	73	39
II	Linfoblástica	103	55
III	Linfoblástica	10	5
	?	2	1
Total		188	100

tabla II

ANEMIA APLASICA Y GRUPOS DE HEMORRAGIA

	#	%
I	15	31
II	30	63
III	3	6
Total	48	100

tabla III

HEMORRAGIA CEREBRAL EN LEUCEMIA Y ANEMIA APLASICA POR DECENIOS Y GRUPOS

	I	II	III
1º	2	7	2
2º	26	36	3
3º	23	27	2
4º	15	9	1
5º	9	15	1
6º	5	16	1
7º	4	7	-
8º	2	6	-
Total	86	123	10

tabla IV

**HEMORRAGIA CEREBRAL EN LEUCEMIAS Y
ANEMIA APLASICA
FRECUENCIA POR SEXO Y GRUPOS**

Grupos	Mujeres	Hombres	Proporción
I	43	46	1:1.06
II	64	70	1:1.09
III	8	5	1.75:1

tabla V

FACTORES ASOCIADOS EN HEMORRAGIA CEREBRAL Y LEUCEMIAS

	no. casos	%
Plaquetopenia grave	182	98
Leucocitosis > 30,000	97	53
Blastos en LGC > 10%	11	69

tabla VI

HEMORRAGIAS EXTRAENCEFALICAS EN LEUCEMIAS Y ANEMIA APLASICA

Sitio	No. casos
mucosas	170
pulmones	150
corazón	124
piel	113
riñones	54
músculos	28
genitales femeninos	26
serosas	19
hígado y bazo	12
genitales masculinos	10

tabla VII

CAUSAS DE HEMORRAGIA CEREBRAL

	London Hosp	NH Queen Square
No total de autopsias con hemorragia	461	449
No autopsias con hemorragia asociada a discrasia sanguínea	36	2
No años de revision	40	60
Lugar que ocupa como causa de muerte	3º	3º

tabla VIII

HEMORRAGIAS CEREBRALES EN LEUCEMIAS

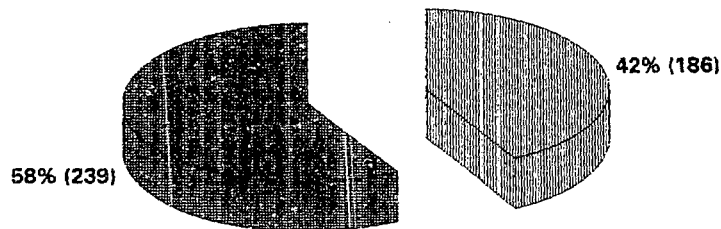


Figura 1

con hemorragia 186 casos
sin hemorragia 239 casos

HEMORRAGIAS CEREBRALES EN ANEMIA APLASICA

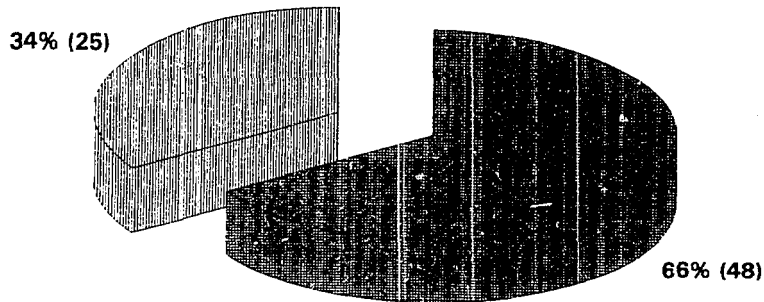


Figura 2

con hemorragia 48 casos
sin hemorragia 25 casos



Figura 3 Gran hemorragia en el lóbulo frontal derecho con hernia de la 5ª temporal y desviación del cíngulo en anemia aplásica.

FALLA DE ORIGEN



Figura 4 Hemorragia subaracnoidea
extensa en anemia aplásica.

FALLA DE ORIGEN

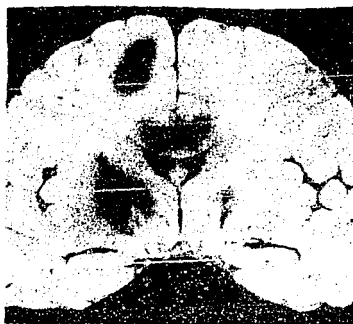


Figura 5 Múltiples hemorragias de
bordes estumados en leucemia
linfoblástica.



Figura 6 Múltiples hemorragias pequeñas y puntiformes en leucemia linfoblástica.

FALLA DE ORIGEN

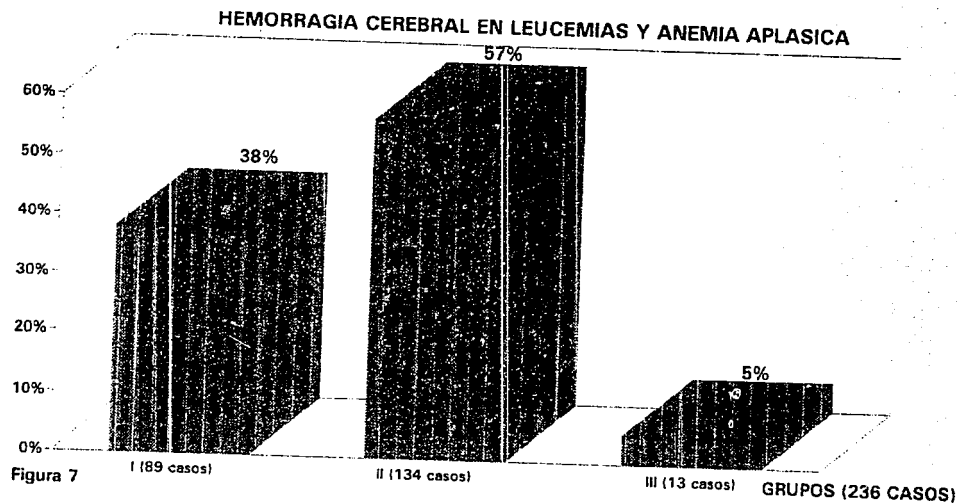


Figura 7

HEMORRAGIA CEREBRAL EN LEUCEMIA

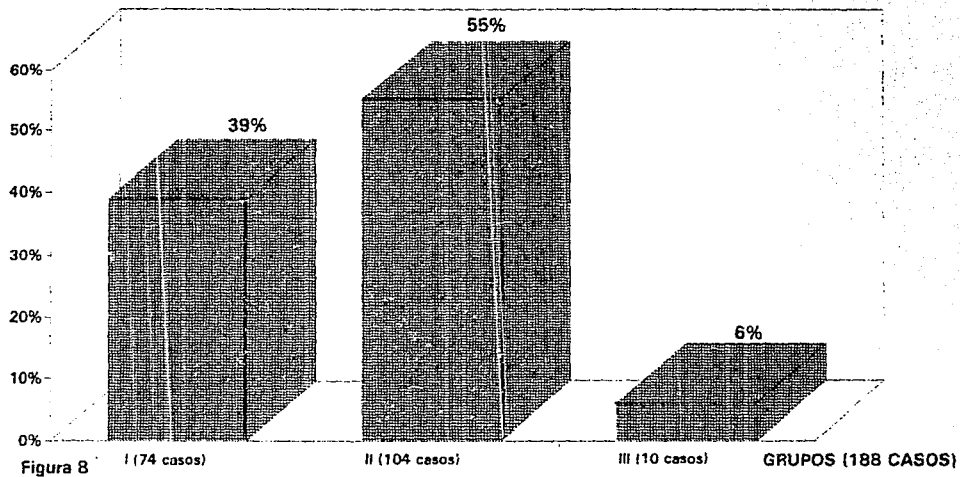
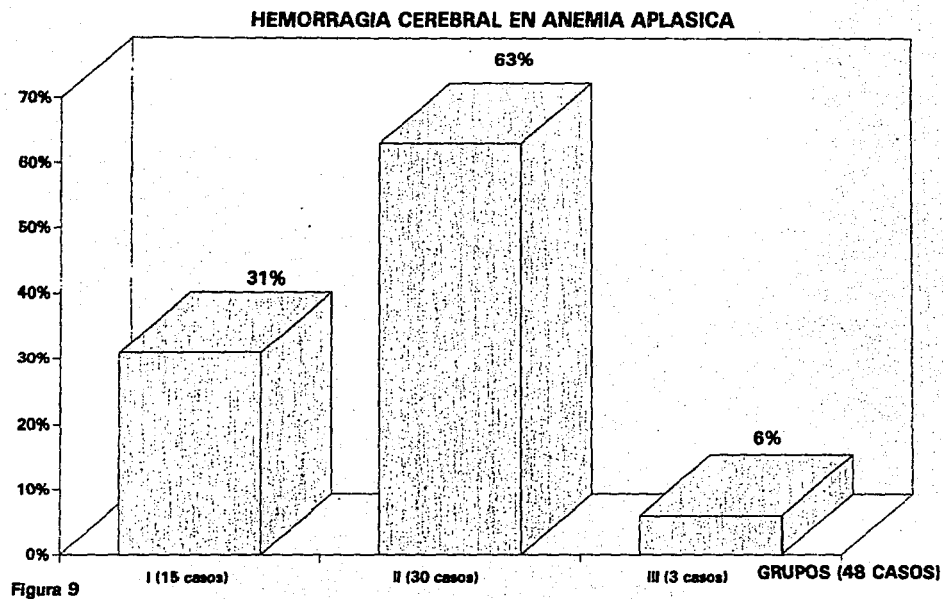


Figura 8



65 GRUPOS DE EDAD EN HEMORRAGIA CEREBRAL

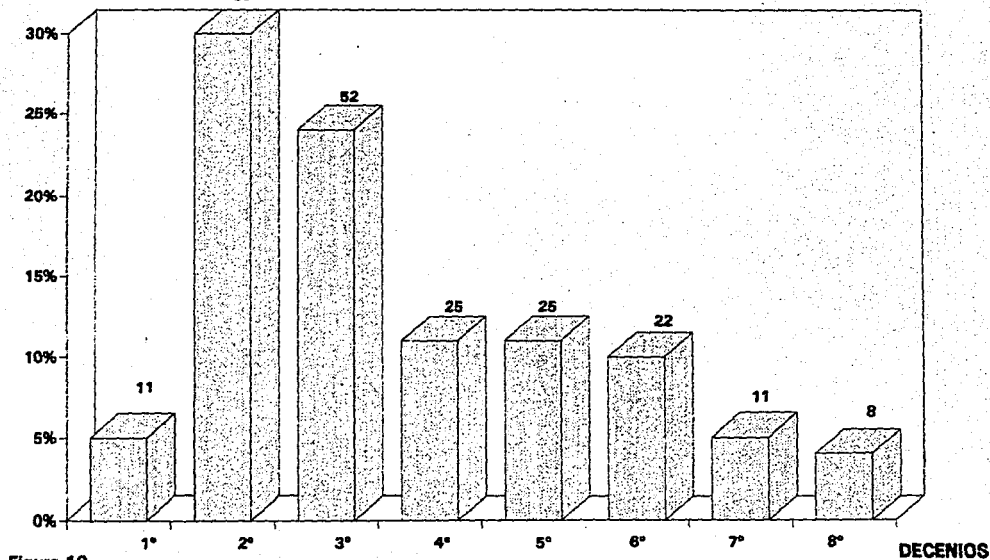


Figura 10



Figura 11 Hemorragia mesencefálica
en anemia aplásica.

FALLA DE ORIGEN

SITIOS DE HEMORRAGIA CEREBRAL EN LEUCEMIAS Y ANEMIA APLASICA

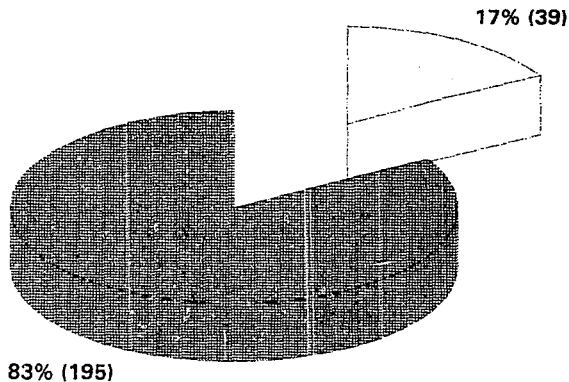


Figura 12

único sitio 195 casos
múltiples sitios 39 casos

HEMORRAGIA CEREBRAL - TIEMPO DE EVOLUCION

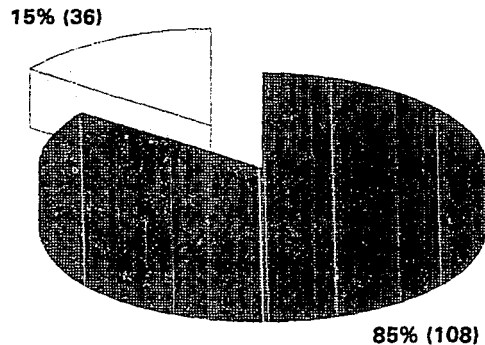


Figura 13

hemorragias recientes 108 casos
hemorragias antiguas 36 casos

BIBLIOGRAFIA

- 1 Chasson JL, Mahoney WF and Landers JW: Massive intracerebral hemorrhage. *Minn Med* 49:27, 1966.
- 2 Markham JW, Lyngne HN and Stahlman GEB: The syndromes of spontaneous epidural hematoma: report of three cases. *J Neurosurg* 26:334, 1967.
- 3 Paulson OB: Cerebral apoplexy (stroke): pathogenesis and therapy as illustrated by regional blood flow measurements in the brain. *Stroke* 2:327, 1967.
- 4 Jaramillo Y, Olvera J. Hemorragia cerebral asociada a hipertensión arterial. *Patología* 1988; 26:107-111.
- 5 Farreras PV, Rozman C. *Medicina Interna*, tomo II 9a ed. Ed. Marín, España 1978 pp 338-351.
- 6 Boice JD Jr, Fraumeni JF Jr. Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance. Ed. Raven Press, New York 1984 pp 21-224.
- 7 Pedersen-Bjergaard J, Larsen SO: Incidence of acute myeloproliferative syndrome up to 10 years after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl Med* 307:965, 1982.
- 8 Blather WA, Takatsuki K, Gallo RC: Human T-cell leukemia-lymphoma virus and adult T-cell leukemia. *JAMA* 250:1074, 1983.
- 9 Robenstein and Federman. *Medicina* vol 5-13 pp 16,17, vol 5-14 pp 1114-1117, vol 5-14 pp 1116, 1117.
- 10 Watanabe S, Tsunematsu Y, Fujimoto J, et al: Leukaemia in patients treated with growth hormone (letter). *Lancet* 1:1159, 1988.
- 11 Clarkson BD: Acute myelocytic leukemia in adults. *Cancer* 30:1572, 1972.
- 12 Moyley JH, Perry S, Weiss GH, et al: Return of leucocytes to the bone marrow in chronic myelogenous leukaemia. *Nature* 208:1281, 1965.

- 13 Gralnick HR, Galton DAG, Catovsky D, et al: Classification of acute leukemia. *Ann Intern Med* 87:740, 1977.
- 14 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 33:451, 1976.
- 15 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7) a report of the French-American-British (FAB) Cooperative Group. *Ann Intern Med* 103:460, 1985.
- 16 FAB M7: acute megakaryoblastic leukemia-beyond morphology (editorial). *Ann Intern Med* 103:450, 1985.
- 17 Foon KA, Todd RFIll: Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 68:1, 1986.
- 18 Janossy G, Robert M, Greaves MF: Target cell in chronic myeloid leukaemia and its relationship to acute lymphoid leukaemia. *Lancet* 2:1058, 1976.
- 19 Arnold A, Cossman J, Bakhshi A, et al: Immunoglobulin gene rearrangements as unique clonal markers in human lymphoid neoplasms. *N Engl J Med* 309:1593, 1983.
- 20 Alsenberg AC, Krontiris TG, Mak TW, et al: Rearrangement of the gene for the beta chain of the T-cell receptor in T-cell chronic lymphocytic leukemia and related disorders. *N Engl J Med* 313:529, 1985.
- 21 Waldmann TA, Davis MM, Bongiovanni KT, et al: Rearrangement of genes for the antigen receptor on T-cells as markers of lineage and clonality in human lymphoid neoplasms. *N Engl J Med* 313:776, 1985.
- 22 Bertness V, Kirsch I, Hollis G, et al: T-cell receptor gene rearrangements as clinical markers of human T-cell lymphomas. *N Engl J Med* 313:534, 1985.
- 23 Davey MP, Waldmann TA: Clonality and lymphoproliferative lesions (editorial). *N Engl J Med* 315:509, 1986.

- 24 Griesser H, Tkachuk D, Reis MD, et al: Gene rearrangements and translocations in lymphoproliferative diseases. *Blood* 73:1402, 1989.
- 25 Greenberg P, Mara B, Bax I, et al: The myeloproliferative disorders: correlation between clinical evolution and alterations of granulopoiesis. *Am J Med* 61:878, 1976.
- 26 Camitta BM, Storb R, Thomas ED: Aplastic anemia: pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis (pts 1 and 2). *N Engl J Med* 306:645, 712, 1982.
- 27 Gordon-Smith EC: Treatment of aplastic anemias. *Hosp Pract* 20(5):69, 1985.
- 28 Wallerstein ZO, Condit PK, Kasper CK, et al: Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA* 208:2045, 1969.
- 29 Kay AGL: Myelotoxicity of gold. *Br Med J* 1:1266, 1976.
- 30 Aksoy M, Dineol K, Akgum T, et al: Haematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. *Br J Ind Med* 28:296, 1971.
- 31 Powars D: Aplastic anemia secondary to glue sniffing. *N Engl J Med* 273:700, 1965.
- 32 Hagler L, Pastore RA, Bergin JJ: Aplastic anemia following viral hepatitis: report of two fatal cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 54:139, 1975.
- 33 Zeldis JB, Dienstag JL, Gale RP: Aplastic anemia and non-A non-B hepatitis. *Am J Med* 74:64, 1983.
- 34 Brinch L, Evensen SA, Staven P, Svare A: Neurological problems in leukemia. *Tidsskr Nor Lægeforen* 108:1587-1589, 1988.
- 35 Gunz FW, Hough RF: Acute leukemia over the age of fifty: a study of its incidence and natural history; etiologic implications. *Blood* 11:882-891, 1956.

- 36 Alter BP, Potter NU, Li FP: Classification and aetiology of the aplastica anemias. Clin Haematol 7:431-465, 1970
- 37 Yamasaki M, Akagi K, Niinomi K, Kinoshita S, Kitawaki T, Yoshioka K: Intracranial hemorrhage associated with aplastica anemia. No To Hattatsu 21:215-221, 1989.
- 38 Adams H, Corsellis JAN, Duchon LW: Greenfield's Neuropathology 4th ed. Wiley Medical Ed. N.Y., 1984 pp 230, 892.
- 39 Meighan SS: Leukemia in children: incidence, clinical manifestations and survival in unselected series. JAMA 190:578-585, 1964.
- 40 Theoglides A: Unfavorable signs in patients with chronic myelocytic leukemia. Ann Intern Med 76:95-117, 1972.
- 41 Barton JC, Conrad M: Current status of blastic transformation in chronic myelocytic leukemia. Ann J Haematol 4:281-491, 1978.
- 42 Karanas A, Silver RT: Characteristics of the terminal phase of chronic granulocytic leukemia. Blood 32:445-468, 1968.