

11242

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CENTRO MEDICO LA RAZA I. M. S. S.

27



**CAMBIOS RADIOGRAFICOS DE LA INFILTRACION  
LEUCEMICA OSEA, RELACIONADOS CON  
EL TRATAMIENTO.**

**TESIS DE POSTGRADO**

Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN RADIODIAGNOSTICO

P r e s e n t a

**DR. ALBERTO CUEVAS TRUJILLO**

Asesores de la tesis: Dr. José González Llaven  
Dra. Margarita Fuentes García

México, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

**CENTRO MEDICO LA RAZA**  
**HOSPITAL GENERAL**



**DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA**  
**E INVESTIGACION**

*Vobo*  
*Quinn*

*Geo Reyes*

A MI MADRE, A MI ESPOSA, A MI HIJA Y AL NUEVO SER  
QUE YA VIENE, DEDICO ESTA TESIS, COMO RESULTADO DE  
EL ESFUERZO Y SACRIFICIO QUE HEMOS REALIZADO EN-  
POS DE LA SUPERACION PROFESIONAL.

A MI MAMA SUEGRA, A MIS HERMANOS, SOBRINOS Y CUÑADAS  
POR SU CARIÑO Y APOYO.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A MIS DIRECTORES DE TESIS:

DR. JOSE GONZALEZ LLAVEN.

JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA.H.E.C.M.R.

DRA.MARGARITA FUENTES GARCIA.

SUBJEFE DEL SERVICIO DE RADIODIAGNOSTICO.H.E.C.M.R.

EJEMPLO DE AMISTAD LEAL, Y SUPERACION PERSONAL.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

4

AL CENTRO MEDICO LA RAZA.  
FORJADOR DE ESPECIALISTAS.

A LAS JEFATURAS DE SERVICIO DE RADIODIAGNOSTICO DE ESTE CENTRO  
MEDICO.  
A LOS MEDICOS DE BASE Y COMPAÑEROS RESIDENTES.  
AL PERSONAL DE TECNICOS RADIOLOGOS Y ADMINISTRATIVO.  
POR HABERME SOPORTADO DURANTE TRES AÑOS.

AL.C. GANDHI ZILLI VIVEROS Y FAMILIA.  
A QUINES NUNCA OLVIDO.

La presente tesis es un reporte preliminar del-  
trabajo de Investigación Científica que se realiza en forma --  
prospectiva por los Servicios de Hematología y Radiodiagnóstico  
del Hospital de Especialidades. Centro Médico La Raza. I.M.S.S.

C O N T E N I D O

- 1.- ANTECEDENTES
- 2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- 3.- MATERIAL Y METODOS
- 4.- RESULTADOS
- 5.- DISCUSION
- 6.- BIBLIOGRAFIA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



A N T E C E D E N T E S  
C I E N T I F I C O S .

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1.- La expresión ósea de las leucemias es poco frecuente y cuando se demuestra, habitualmente existe osteolisis, con localización más frecuente en los huesos del esqueleto axial. La evolución de estas lesiones relacionada con el tratamiento es poco conocida.

La presencia de lesiones infiltrativas óseas en la leucemia, precede, inclusive, al diagnóstico clínico y de laboratorio en los niños.

#### 1.1.- LESIONES ESQUELETICAS EN LEUCEMIAS AGUDAS.

Las lesiones esqueléticas y el dolor óseo, se presentan en los pacientes con leucemia aguda. Desde la descripción original de Virchow, un número importante de artículos y revisiones así lo ratifican.

Hilbish (26) refiere que en los adultos las lesiones óseas primarias se manifiestan por: desmineralización ósea y destrucción lítica de la cortical y cavidad medular. En los niños, los cambios más conspicuos ocurren en la metáfisis de los huesos largos y consisten en bandas de radiotransparencia, con disminución de la densidad y asociadas al mismo tiempo con áreas de destrucción ósea, adelgazamiento cortical, neoformación de hueso perióístico, infiltración y hemorragia, así como lesiones líticas de la cavidad medular y cortical. En estos pacientes se demuestran las líneas de detención del crecimiento, particularmente durante la remisión con quimioterapia. Según este autor, las bandas de radiotransparencia en la metáfisis y en las plataformas de los cuerpos vertebrales, corresponden a infiltración

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

leucémica. La explicación exacta para esas zonas de disminución de la densidad no es claro. En los cortes histológicos de ellas la trabécula disminuyó en tamaño y número (26), como resultado de reducción en la formación ósea a lo largo de la epífisis. Estos cambios no están relacionados con el grado de infiltración leucémica; de hecho, se observaron menos células leucémicas en esas áreas que en otras.

Los infartos óseos agudos, se han visto microscópicamente en adultos y niños. Durante el estado agudo, las anomalías no son vistas en radiografías. Seguido de la necrosis, las áreas de destrucción lítica ósea, si se han observado por radiografías.

La infiltración leucémica subperióstica y la hemorragia estimulan la neoformación ósea, y esos cambios se han visto con más frecuencia a lo largo de las metáfisis. Los hallazgos en radiografías, son por lo general de desmineralización ósea, en raras ocasiones de reacción osteoblástica, que ocurren con osteoesclerosis debido a excesiva formación ósea.

Thomas, Forkner, Frei, Besse y Stabenau (25), en 1961 publican una serie de 85 pacientes con leucemia aguda, que fallecieron en El Instituto Nacional de la Salud, de Bethesda, de 1953 a 1957.

Se realizó estudio radiográfico del esqueleto a todos los pacientes, efectuando controles con intervalo de tiempo y sin tomar en cuenta los signos y síntomas.

En 53 de 74 pacientes se les examinó post mortem

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

un fémur y articulación de la rodilla, porción proximal de tibia y peroné. Los datos patológicos se basaron en el estudio histológico de 20 de esos especímenes. Cada fémur fue seccionado y radiografiado, comparándose las radiografías con las efectuadas antes de la defunción, y correlacionadas con los cortes histológicos. Los especímenes incluían epífisis, cartilago articular, metáfisis y porción de la diáfisis adyacente.

Estos autores (25) encontraron, que las lesiones esqueléticas en niños y adultos difieren en su aspecto radiológico. En los adultos, los cambios óseos más comunes fueron: desmineralización ósea y lesiones osteolíticas. Sin embargo, en los niños, se encontraron diversas lesiones. Las más frecuentes fueron: 1) Desmineralización generalizada, 2) bandas de radiotransparencia y detención de las líneas de crecimiento, 3) lesiones osteolíticas y 4) lesiones corticales y periosteales.

Las radiografías de los huesos en todos los niños y en el 43% de los adultos, mostró desmineralización generalizada, en la que se observó tendencia progresiva y gradual hacia la mejoría, con la remisión de la leucemia.

Las bandas de radiotransparencia ocurrieron en la metáfisis y paralela a la línea epifisiaria y por abajo de la corteza de los huesos planos, como iliaco e isquion. Esas bandas se observaron en 88% de los niños y solo en el 7% de los adultos. Fueron bilaterales y variaron de 2 a 15 mm de ancho. En dos casos presentaron fractura en el sitio de las bandas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

radiotransparentes; en un caso a nivel de epífisis proximal de fémur (bilateral); el otro caso en epífisis proximal de ambos números. Las líneas transversales con incremento de la densidad (líneas de detención del crecimiento) se observaron con frecuencia en la metáfisis de los huesos largos en niños.

Las lesiones osteolíticas ocurrieron en el 90% de los niños y en 57% de los adultos, siendo en estos últimos la lesión más común.

Las lesiones variaron en tamaño, por lo general fueron menores de 5 mm de diámetro. Pequeños defectos ovalados o lineales, localizados en la cortical, se debieron a ensanchamiento de los canales de Volkmann y Havers. Sin embargo, en ocasiones, ésto no pudo diferenciarse de lesiones osteolíticas. En el cráneo, los defectos líticos que encontraron fueron múltiples, pequeños circulares y por lo general no confluentes. En los niños existe la tendencia de esas lesiones a permanecer separadas, pero en los adultos pueden confluír y presentar una apariencia indistinguible de metástasis.

La lesión destructiva cortical, con o sin elevación perióstica se observó en 50% de niños y 9% de los adultos. Esta lesión fue más frecuente en fémur, en la metáfisis distal y a lo largo de la porción media del cuello femoral. La elevación perióstica ocurrió más frecuente a lo largo de la diáfisis de la tibia y peroné. En la pelvis, los cambios periosteales se observaron a lo largo de la parte lateral del iliaco, margen superior del ísquion e inferior del pubis.

La compresión por fracturas vertebrales ocurrió en varios pacientes, como resultado de osteoporosis grave y de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

lesiones osteolíticas.

#### 1.2.- LESIONES ESQUELETICAS EN LEUCEMIAS CRONICAS.

Schinz, Shancks y Kerley, Coley, Wintrobe, Pugh y Forkner (29, 30, 31, 32, 37, 38) desde las primeras ediciones de sus respectivos libros, hacen énfasis en la rareza de las lesiones óseas en pacientes adultos con leucemia mielocítica crónica.

Los cambios óseos destructivos en pacientes adultos con leucemia mielocítica crónica, rara vez son encontrados y va del 3 al 15% en varias series reportadas (27, 28, 39), sin embargo, en un artículo reciente de 1981 se reporta un 29% (8).

Craver y Copeland (39), en 1935 estudiaron 169 casos de pacientes con leucemia de los cuales 82 fueron del tipo mielocítico. Uno de esos 82 pacientes mostró afectación ósea.

Townsend (36), en 1939 describe una lesión lítica en pubis e isquion derecho en unapaciente de 56 años con leucemia mielocítica crónica.

En 1940 Mendl y Saxl (35) reportaron el caso de un paciente de 57 años con esplenomegalia pero sin alteraciones en sangre periférica. Pequeñas dosis de radiación redujeron el bazo. Después de 3 años marcados por un período asintomático, el paciente presentó dolor lumbar difuso e irradiado a los miembros pélvicos. Las radiografías mostraron un foco de destrucción y fractura compresión de L-4. El estudio hematológico de esa fecha fue compatible con leucemia mielocítica aleucémica.

Pascucci (34) en 1942 reportó 64 casos de leucemia mielocítica crónica y menciona un caso con lesiones óseas - líticas.

Meyer, Friedman y Ginsberg (33) en 1943, describen el caso de una mujer de 52 años, que fue tratada durante un período de 3 años por leucemia mielocítica crónica y que presentó fractura espontánea en fémur derecho; la biopsia mostró en esa área abundantes mieloblastos.

Nesbitt y Roth (28) en 1955, publican el caso de un paciente de 42 años con diagnóstico de leucemia mielocítica crónica. Una radiografía de la rodilla izquierda mostró una lesión osteolítica en la metáfisis proximal de la tibia complicada con fractura. La biopsia medular del área afectada - fue compatible con leucemia mielocítica crónica. La radioterapia local paliativa sobre la zona de lesión ósea, no mostró mejoría clínica ni radiológica. El paciente desarrolló septicemia y falleció.

En 1956 Donald G. Clements y Edmond H. Kalmon (27) reportan el caso de una paciente de 47 años de edad, con leucemia mielocítica crónica diagnosticada y tratada desde 1951, obteniendo remisión de la misma. En Julio de 1953 presenta dolor en cadera derecha; la radiografía mostró una lesión lítica en fémur del lado mencionado, a nivel del trocánter menor de 2 x 2 cms. aproximadamente. No se encontraron otras lesiones óseas. El área afectada fue tratada con radioterapia local (1,200 rads). El dolor local desapareció rápido. En Enero de 1954, la paciente presentó dolor costal izquierdo bajo y una pequeña lesión de 4 x 6 mm, fue descubierta en la décima costilla izquierda. De nue-

vo el dolor desapareció con radioterapia local. En Abril de ese mismo año, la paciente comenzó a quejarse de dolor en la espalda. La radiografía de columna lumbar mostró una zona de destrucción con afectación de los procesos espinosos y lámina de L-2, y las fecetas derechas entre L-2 y L-3. Se realizó una biopsia por punción de los procesos espinosos afectados, pero los resultados fueron inconclusos. Se aplicó radioterapia local sobre columna lumbar y de nuevo el alivio al dolor se obtuvo en forma pronta. En Junio de 1954, hubo un rápido desarrollo de dolor generalizado y se identificaron múltiples lesiones líticas en cráneo, escápulas, costillas y pelvis. Las lesiones del arco posterior a nivel de L-2 y L-3, se encontraron con hueso de neoformación y normal desde el punto de vista radiológico. De nuevo se trató con radioterapia local. La paciente falleció en Septiembre de 1954.

Bruce A. Chabner, Charles M. Haskell y George P. Canellos (24 en 1969) publican seis casos de una serie de - 205 pacientes con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica, vistos desde 1961, en los que se observaron lesiones esqueléticas, reportando una incidencia de 3%, menor a 7-15% de otras series (Windhoiz y Foster 1949 y Scott 1958).

El primero de sus casos es una paciente de 32 años de edad, tratada desde Agosto de 1962 por leucemia granulocítica crónica, logrando con ello la remisión y asintomática hasta Septiembre de 1964, en que inició con dolor en la rodilla izquierda, el cual fue en incremento. Para Diciembre del mismo año, una radiografía reveló destrucción difusa en la región dis-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



tal del fémur izquierdo, que afectaba ambos cóndilos. Al abrir para toma de biopsia en esa área, se observó un tumor friable. La tinción con hematoxilina y eosina se reportó con células anaplásicas. Con Wright-Giemsa se identificaron las células tumorales como mieloblastos. Después del tratamiento de la lesión ósea con radioterapia local, el dolor desapareció. Un mes después, el área osteolítica y asociada con tumor de partes blandas disminuyeron de tamaño y se observó en la radiografía de control un grado moderado de recalcificación de la lesión.

El caso dos: Una paciente de 41 años de edad con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica, que desarrolló una lesión lítica en epifisis proximal humeral izquierda. La biopsia por punción percutánea del hueso afectado reveló reemplazo del hueso por capas de células indiferenciadas. Con la preparación de Wright-Giemsa se identificaron como mieloblastos, en adición, hubo numerosos histiocitos, semejantes a células de Gaucher. Una biopsia por aspiración de médula ósea realizada en ese tiempo, mostró numerosas células de la línea de Gaucher y 30% de mieloblastos. A la semana siguiente, se observó un rápido incremento en el porcentaje de mieloblastos en la sangre periférica. A pesar de la radioterapia local (2,000 rads en 8 días), la zona osteolítica creció rápido, complicándose con fractura del cuello humeral.

El caso tres: Un paciente de 47 años con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica, tratada desde 1965 y que en Agosto de 1967 presentó dolor difuso de tipo -

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

pleurítico y en pared de tórax. La radiografía mostró fractura asociada con lesión lítica de la quinta y octava costillas del lado izquierdo. Dos semanas después, otra radiografía mostró áreas líticas similares en cuello y cabeza humeral del lado derecho, clavícula derecha, porción distal de fémur izquierdo y pelvis. Se instaló radioterapia a las zonas de osteólisis, desapareciendo el dolor. Cuatro meses después, una nueva radiografía demostró nuevas áreas líticas en pubis derecha y en la sexta vértebra cervical, en donde se apreciaba gran destrucción del cuerpo, con subluxación anterior. Se instaló un collar cervical y se administró radioterapia local. El paciente falleció siete meses después de iniciada la sintomatología ósea; la causa de la muerte fue neumonía y septicemia. El examen histológico de las áreas osteolíticas, mostró una densa proliferación de células de tipo mielocida y de histiocitos de la línea de Gaucher.

El caso cuatro: Un hombre de 45 años de edad, que se le diagnosticó leucemia granulocítica crónica en 1965, con radiografías del esqueleto en esa fecha normales. En Marzo de 1967, una radiografía mostró una lesión lítica de 4 x 4 cms. en cuello femoral izquierdo, aplicándosele radioterapia local. Dos meses después se demostró en dicha lesión incremento en la trabeculación ósea.

El caso cinco: Una mujer de 75 años de edad con diagnóstico y tratamiento de leucemia granulocítica crónica desde 1959, que en 1960 por anemia persistente y sospechando sangrado gastrointestinal, se le realizan estudios radiológicos del aparato digestivo, encontrándose en estudio baritado defecto

de llenado en colon ascendente, además múltiples lesiones óseas en todo el esqueleto. Una biopsia de costilla mostró solo expansión e hiperplasia de la cavidad medular, rodeada de neoformación ósea reactiva. Se le efectuó colectomía por Ca no metastásico de colon derecho. Las lesiones óseas permanecieron asintomáticas y sin cambios por dos años, fecha en que falleció la paciente por septicemia secundaria a pielonefritis.

Y en caso seis: Un paciente de 39 años de edad, diagnosticado y tratado de leucemia granulocítica crónica desde 1963, el cual en Mayo de 1968 presentó dolor severo en cadera izquierda y sacro. Por radiografía se le identificaron múltiples lesiones osteolíticas y áreas osteoblásticas en pelvis y región proximal de fémur izquierdo. El paciente falleció dos semanas después de diagnosticadas las lesiones óseas. La causa de la muerte fue bronconeumonía de etiología bacteriana.

En otro artículo publicado en 1970, Harold S. Ballard y Aaron J. Marcus (23), describen dos casos de pacientes con leucemia mielocítica crónica complicados con hipercalcemia y lesiones óseas líticas.

El caso uno: Es un paciente de 31 años de edad con diagnóstico y tratamiento de leucemia mielocítica crónica, - en el que se demostró con radiografías múltiples áreas radiotransparentes en regiones proximales de ambos fémures, tibia izquierda, cuello y cavidad glenoidea de las escápulas y en costillas.

El caso dos: Un hombre de 40 años con diagnóstico y tratamiento de leucemia mielocítica crónica, que mostró en sus radiografías lesión lítica en región proximal de fémur izquierdo.

En 1971 Charles M. Haskell, De Vita y Canellos (22) publican dos casos de leucemia granulocítica crónica complicados con hipercalcemia.

El caso uno: Se trata de una paciente de 44 años de edad con diagnóstico y tratamiento de leucemia granulocítica crónica desde 1967 y complicada con hipercalcemia. El 14 de Noviembre de 1969 desarrolló dolor intenso en caderas, su radiografía de pelvis mostró múltiples lesiones óseas destructivas. Se aplicó radioterapia local, aliviando con ello el dolor. Un mes después, un control radiológico no mostró cambios en las lesiones óseas. En Enero de 1970 la paciente manifiesta dolor óseo en esternón, hombro izquierdo y espalda. La radiografía reveló una lesión ósea lítica en húmero izquierdo, costillas, esternón, se observaron lesiones en cráneo, pelvis y cuellos femorales. Se aplicó radioterapia local en húmero y esternón. La paciente falleció en Mayo de 1970 de bronconeumonía.

El caso dos: Un paciente de 52 años con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica, complicado con hipercalcemia, en el que no se demostró lesiones óseas.

En 1973 A. Licht y E.A. Rachmilewitz (19) reportan el caso de un paciente de 40 años de edad con leucemia

mielocítica crónica, de cinco años de evolución, que desarrolló mielofibrosis poco antes de su muerte. Se le encontraron lesiones óseas destructivas en fémur, costillas, pelvis y cráneo, además, presentó complicación con hipercalcemia.

Earl Campbell, Maldonado y Suhrland (18) en 1975 publican el caso de una paciente de 50 años de edad, con diagnóstico de leucemia mielocítica crónica, que desarrolló una lesión osteolítica subcapital en fémur, contigua a una fractura lineal con mínimo desplazamiento. Se realizó biopsia de la lesión osteolítica y fijación interna de la cadera. El examen de la preparación de la lesión lítica fue similar a la de la médula ósea obtenida por aspiración. La lesión ósea fue tratada con radioterapia local, con la subsecuente curación de la misma, así como de la fractura.

En 1976, Dan M. Spengler, Leiberg y Bailey (17), dan a conocer el caso de un hombre de 43 años de edad, al que se le diagnosticó leucemia granulocítica crónica en 1971, iniciándose en esa fecha su tratamiento. En 1972 se detectó por radiografía una pequeña lesión lítica en la parte baja del esternón y una gran lesión destructiva en la parte media de la diáfisis del fémur izquierdo. La lesión fue tratada con un clavo de Kuntschner. Al octavo día del post operatorio se le inició radioterapia local al esternón y el decimocuarto día al muslo izquierdo. Se obtuvo buenos resultados en las lesiones óseas descritas. El paciente falleció en Febrero de 1973 debido a neumonía.

En 1977 M.V. Joyner (16) publica 3 casos de leucemia granulocítica crónica complicada con hipercalcemia, dos de ellos con lesiones óseas.

El caso uno: Se trató de una paciente de 19 años de edad con diagnóstico de leucemia granulocítica - crónica desde 1972, iniciándose en esa fecha su tratamiento. En 1973 se descubrieron por radiografías lesiones óseas líticas generalizadas y extensa calcificación de vasos sanguíneos. La paciente falleció durante un episodio de hipercalcemia.

El caso dos: Un hombre de 34 años de edad, con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica desde 1974, iniciándose en esa fecha su tratamiento. En 1975 se le observaron en radiografías lesiones óseas líticas, localizadas en varias costillas. El paciente murió durante un episodio de hipercalcemia.

El caso tres: Un paciente de 23 años de edad, con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica complicada - con hipercalcemia. No se menciona en el reporte estudios - radiográficos, solo se anotó dolor óseo generalizado.

En 1979, H.C. Oppermann, Ludwig y Georgi (15), publican el caso de un paciente del sexo masculino de 13 años de edad y con diagnóstico de leucemia mielocítica crónica tratada con busulfan. En una radiografía se observó una lesión osteolítica en cuello femoral derecho; la porción distal de dicho hueso no mostró alteraciones en esa fecha. Cuatro meses después y con tratamiento de busulfán, una radiografía de con-

trol reveló cambios esclerosos en la lesión del cuello femoral y en la metáfisis distal del mismo hueso se detectó una área de radiotransparencia de 4 x 4 cms. Semanas después el paciente falleció.

En 1980 C.A. Beukes, Vorster, Heyns (11) publican el caso de una paciente de 28 años de edad, con diagnóstico y tratamiento de leucemia granulocítica crónica desde 1978, en la que se detectaron lesiones líticas en cráneo, costillas y costilla lumbar.

En 1981 M. Välimäki, Vuopio y Liewendahl (8) publican el sitio y la incidencia de las lesiones óseas en 33 pacientes con leucemia mielocítica crónica, en un estudio comparativo de radiología y medicina nuclear. De los pacientes comprendidos en esta serie, 13 fueron del sexo masculino y 20 del femenino, con edades entre 14-67 años, y edad promedio de 40 años.

La centellografía reveló anomalías óseas en el 67% del total de la serie.

Las lesiones óseas se observaron en el 29% de 31 pacientes estudiados con radiografías.

Los hallazgos radiológicos anormales en el 29% de los pacientes, es mayor que la informada por otros autores (27, 28, 39).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FRECUENCIA DE HALLAZGOS RADIOGRAFICOS ANORMALES

A NIVEL ÓSEO, EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOCITICA.

M. VALIMAKI y Col. ACTA. MED. SCAND. 210:403-408, 1981 (8)

FASE:	Nº DE PACIENTES	ANDRMALIDADES RADIOGRAFICAS	%
CRONICA	15	4	27
AGUDA	16	5	31
T O T A L :	31	9	29

Dos de estos pacientes presentaron extensa destrucción ósea y fueron tratados con vincristina, prednisona y radioterapia local a pesar de tener remisión hematológica. No hubo recaída durante los siguientes 12 y 14 meses, respectivamente.

El caso uno: Se trató de paciente del sexo femenino de 52 años de edad con leucemia mielocítica crónica, diagnosticada y tratada desde 1977. En ese año una centellografía ósea reveló incremento en la captación del radiactivo en hueso frontal y vértebras T-10, T-12, L-3 y costillas. Los estudios radiológicos mostraron osteoporosis de columna y fractura compresión de T-5 y L-3. El estudio de sangre periférica y médula ósea indicaron fase crónica de la enfermedad.

Posteriormente, la paciente fue tratada con prednisona oral (60 mgs por día) y vincristina i.v. (2 mgs por semana) por cuatro semanas. Después de ese tratamiento se aplicó radioterapia local a los sitios de afectación vertebral -



(2,000 rads), terminando en Octubre de 1977. Los estudios radiológicos de control revelaron nuevos sitios de compresión vertebral en T-10, T-12 y L-2 y cambios esclerosos en L-3. A partir de Mayo de 1978, no se observó progresión de las lesiones óseas.

La centellografía ósea de control mostró un claro decremento en la captación a nivel de las costillas, vértebras afectadas y hueso frontal.

El caso dos: Paciente del sexo femenino de 14 años de edad, con diagnóstico y tratamiento de leucemia mielocítica crónica desde Mayo de 1973. En Agosto de 1979 presentó una fractura en húmero derecho y en una costilla. Las fracturas curaron sin complicaciones. En Febrero de 1980 inició con dolor en columna lumbar, sin haber antecedentes de traumatismo. El estudio radiográfico de la región reveló fractura y compresión en L-1 y L-2. La centellografía mostró incremento de la captación a nivel de T-6, L-1, L-2 y L-5. Se aplicó radioterapia local con 2,000 r a la región de la columna afectada y posteriormente se dió Prednisona 40 mgs. v. o por día y Vincristina 2 mgs i.v. por semana durante un mes. Las radiografías de control no mostraron progresión de las lesiones.

Las anomalías radiológicas encontradas por estos autores en 9 de los 31 pacientes fueron varias, pero predominó la fractura compresión en columna dorsal y lumbar. Las lesiones óseas detectadas por radiografías y con localización extravertebral, se observaron en los pacientes con mielofibrosis; en esas lesiones predominó el componente osteolítico con

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

osteoesclerosis.

La mielofibrosis se ha reportado de 9% por Välimäki y 22% por Gralnick y Col. (8). Según la experiencia de estos autores, el componente radiológico de esta lesión puede ser osteolítica, mixta o esclerosa.

Las lesiones óseas, se han desarrollado primero o simultáneamente con la transformación blástica de la leucemia mielocítica crónica.

En los diferentes artículos revisados, el tiempo que transcurre desde la demostración de las lesiones óseas a la crisis blástica es menor de 10 meses cuando no se tomaron medidas terapéuticas especiales, excepto la radioterapia local.

La biopsia de las lesiones líticas, mostraron células blásticas inmaduras leucémicas igual que en sangre periférica y médula ósea. En pacientes con fase crónica, esos hallazgos sugieren que la lesión ósea puede, en algunos casos, representar un foco inicial de células blásticas. La radioterapia local, se ha visto que es efectiva en el alivio del dolor y curación de la lesión ósea en la mayoría de los pacientes. Según Bruce A. Chabner y Col (24), esto tiende a eliminar el foco de proliferación blástica, con lo cual se previene una diseminación sistémica.

La hipótesis de que la lesión ósea sea un foco de diseminación blástica lo consideran Välimäki y Col (8), como correcto, lo que los motivó a utilizar una terapia citotóxica en el tratamiento de estos pacientes a pesar de la remisión hematológica.

FRECUENCIA DE LESIONES ESQUELETICAS EN LEUCEMIA AGUDA

<u>TIPO DE LESION</u>	<u>NIÑOS (%)</u>	<u>ADULTOS (%)</u>
DESMINERALIZACION	100	43
BANDAS		
RADIOTRSPARENTES	93	10
OSTEOLITICA	90	57
DEFECTOS		
CORTICALES O PERIOSTEALES	50	9
DETENCION DE LAS LINEAS DE CRECIMIENTO	50	0

THOMAS ET AL (25)

DISTRIBUCION DE LAS LESIONES ESQUELETICAS ENCONTRADAS EN UN ESTUDIO DE 85 PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.

41 NIÑOS

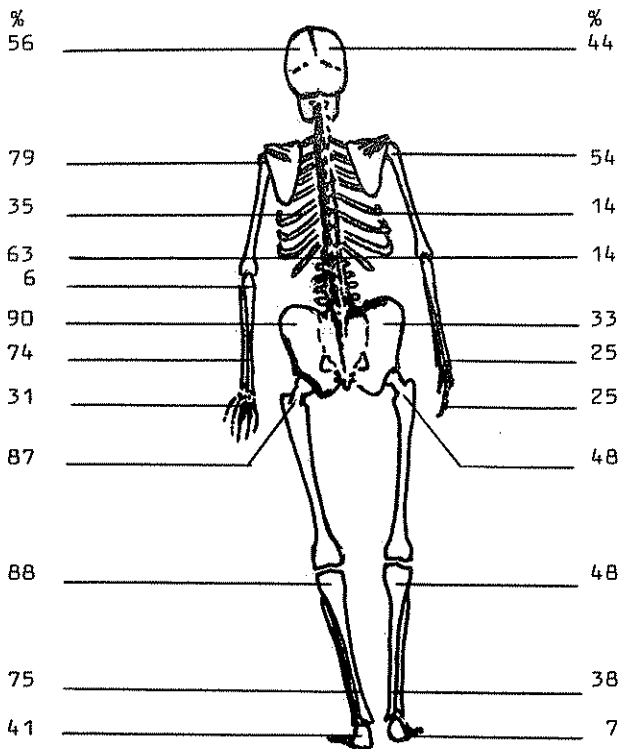
44 ADULTOS

35 - LINFOBLASTICA

23-LINFOBLASTICA

6 - MIELOBLASTICA

21-MIELOBLASTICA



THEODORE. F. HILBISH. ET AL (26)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2

PLANTEAMIENTO  
DEL  
PROBLEMA

2.1.- Hasta el momento se desconoce la evolución de las lesiones óseas infiltrativas en la leucemia, relacionadas con la quimioterapia y es importante conocer su comportamiento cuando se compara con la remisión y la recidiva medulares.

2.2.- OBJETIVO: Conocer la evolución de las lesiones óseas infiltrativas por leucemia y compararlas con la remisión medular.

3

MATERIAL Y METODOS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 3.1. Se estudiaron 20 pacientes con leucemia del Departamento de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.
- 3.2. Se tomaron radiografías del esqueleto axial y periférico.
  - 3.2.1. Del esqueleto axial: cráneo en proyección lateral, columna dorsolumbar en proyecciones anteroposterior y lateral, tórax óseo en oblicuas, pelvis en proyección anteroposterior.
  - 3.2.2. Del esqueleto periférico: húmero, cúbito y radio, manos, fémur, tibia y peroné, pies en proyección anteroposterior.
- 3.3. La técnica radiográfica se individualizó en lo que toca a kilovoltaje y miliamperaje, dependiendo de la constitución del paciente y la región anatómica que se exploró, de acuerdo a los criterios del Departamento de Radiodiagnóstico.
- 3.4. Se tomó el primer estudio radiológico, para detectar lesiones óseas en estos pacientes.
  - 3.4.1. El estudio radiográfico de control se realizará post-tratamiento (al lograr la remisión medular) y de acuerdo a los resultados se podrán repetir cada mes hasta su desaparición.
- 3.5. Los criterios de remisión medular serán de acuerdo a los internacionales.
- 3.6. Los estudios radiográficos iniciales, se analizarán por dos personas, utilizando lente de aumento.



- 3.7. Definición o descripción de lo que se considerará como infiltración leucémica.
- 3.7.1. Presencia de lesiones líticas de tipo permeativo, con distribución en el hueso medular fundamentalmente y en el esponjoso.
  - 3.7.2. Bandas de radiotransparencia metafisiarias.
  - 3.7.3. Bandas de radiotransparencia medulares.
  - 3.7.4. Osteopenia regional.
  - 3.7.5. Fracturas de tipo compresivo en columna.
  - 3.7.6. Presencia de lesiones blásticas, con el mismo patrón de distribución que las líticas.
  - 3.7.7. Lesiones mixtas, con la misma distribución.
  - 3.7.8. Hipertrofia de la cortical endostal.
  - 3.7.9. Obliteración del hueso medular.
  - 3.7.10. Periostitis.
- 3.8. De la información recopilada se clasificaron las lesiones en líticas, blásticas y mixtas.
- 3.9. El trabajo se continuará en forma prospectiva.
- 3.9.1. Los criterios de evaluación radiológica al concluir el proyecto de investigación, se hará observando en forma comparativa la evolución de las lesiones óseas infiltrativas post-quimioterapia en base a su morfología, arquitectura, trabeculación primaria y cambios en la respuesta lítica o blástica.
- 3.10. Los pacientes que fallezcan durante el tratamiento y tengan lesiones óseas, se les hará revisión anatomopatológica de las estructuras óseas afectadas.

R E S U L T A D O S

- 4.1. Se estudiaron 20 pacientes con leucemia, del Servicio de Hematología (Tablas 1 y 2), 8 mujeres (40%) y 12 hombres (60%), con edades que variaron de 16 a 73 años, con promedio de edad de 34 años (Tabla 3).
- 4.2.1. 16 pacientes con leucemia linfoblástica (80%), de los cuales 7 del sexo femenino (43.75%) y 9 del masculino (56.25%), 15 de ellos con fase aguda (93.75%) y una paciente (6.25%) con la forma crónica de la enfermedad (Tabla 4).
- 4.2.2. Con la leucemia mieloblástica 4 pacientes (20%), de los cuales hubo una mujer (25%) y los tres restantes hombres (75%), todos con fase aguda.
- 4.3.1. Los hallazgos radiográficos en orden de frecuencia fueron:
- I. Lesiones líticas 16 (80%) pacientes, de los cuales 13 (65%) con leucemia linfoblástica aguda y 3 con mieloblástica aguda (15%) (Tabla 5).
  - II. Bandas radiotransparentes centromedulares, mediodiafisarias en 15 pacientes (75%), 11 de ellos con leucemia linfoblástica aguda (55%), 1 con mieloblástica aguda (5%) y uno con linfoblástica crónica (5%) (Tabla 5).
  - III. Desmineralización ósea en 14 pacientes (70%), 12 de ellos con la forma linfoblástica aguda (60%), uno en fase crónica (5%) y el restante con mieloblástica aguda (5%). (Tabla 5).
  - IV. Bandas radiotransparentes verticales en columna en dos pacientes (10%), uno con leucemia

linfoblástica aguda y el otro con mieloblástica aguda (Tabla 5).

V. Hipertrofia cortical endostal en dos pacientes (10%) con distribución igual que la anterior (Tabla 5).

VI. Infartos óseos en 2 pacientes con leucemia linfoblástica aguda (10%). (Tabla 5).

VII. Fractura compresión en un paciente (5%), con linfoblástica aguda (Tabla 5).

VIII. Lesiones en las láminas vertebrales en un paciente con leucemia mieloblástica aguda (5%) (Tabla 5).

4.3.2. En los 16 pacientes a quienes se les detectaron lesiones líticas, la forma que predominó fue la permeativa, encontrada en 14 de ellos (87.5%), 11 con leucemia linfoblástica aguda y 3 con mielocítica aguda. La forma moteada se observó en 4 pacientes (25%), 3 de ellos con linfoblástica aguda y uno con mieloblástica aguda. Las lesiones de tipo geográfico se hallaron en 4 pacientes, todos con leucemia linfoblástica aguda. Las lesiones mixtas (permeativas y geográficas) fueron detectadas en dos casos, ambos con linfoblástica aguda (Tabla 6).

4.3.3. La distribución en el esqueleto de las lesiones líticas en sus diferentes formas, se detallan en las tablas 7, 7-A, 8 y 9.

- 4.3.4. En dos casos de leucemia linfoblástica aguda, se identificaron lesiones líticas con esclerosis perilesional, uno de ellos en radio y el otro en rama isquiática.
- 4.3.5. Los sitios más frecuentes en los que se observaron las bandas radiotransparentes centromedular, mediodiafisarias se describen en la tabla 10.
- 4.3.6. La estructura ósea en la que se observó con mayor frecuencia la desmineralización fue la columna dorsolumbar (Tabla 11).
- 4.3.7. La fractura compresión se detectó en un caso de leucemia linfoblástica aguda, a nivel de T-5 y T-7. Y en uno de los pacientes con mieloblástica aguda se identificaron lesiones en las láminas de L-3 y L-4.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

No.	PACIENTE	AFILIACION	SEXO	EDAD
1	R.U.M.	0683 28 0024	F	16 años
2	P.S.M.	7580 64 1091	F	18 "
3	O.P.M.	0151 24 0101	M	21 "
4	Q.V.I.	8980 62 6068	M	22 "
5	CH.D.V.	1179 61 0148	M	22 "
6	E.N.R.I.	1979 61 1979	F	23 "
7	R.M.J.	1977 59 5351	M	24 "
8	A.A.M.	0675 58 1577	F	25 "
9	R.C.E.	1178 57 6185	M	27 "
10	H.S.A.	0675 53 0834	M	28 "
11	V.L.M.	1164 46 6167	F	36 "
12	H.H.M.E.	0657 40 045	F	43 "
13	S.O.R.	0151 29 1458	M	52 "
14	P,P.E	0144 23 1078	M	63 "
15	M.P.J.	0165 10 0250	M	73 "

LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA

No.	PACIENTE	AFILIACION	SEXO	EDAD
1	H.V.C.	0144 08 2713	F	65 años

LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA

No.	PACIENTE	AFILIACION	SEXO	EDAD
1	L.R.C.	1177 58 4866	F	23 años
2	V.L.C.	0674 58 1844	M	25 "
3	C.J.R.	0673 44 0118	M	40 "
4	E.E.F.	6561 42 0004	M	41 "

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TABLA 5. HALLAZGOS RADIOGRAFICOS

ANORMALIDAD RADIOGRAFICA	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	LEUCEMIA LINFOCITICA CROMICA	LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA	TOTAL	%
LESIONES LITICAS	13	0	3	16	80
BANDAS RADIOTRANSPARENTES CENTROMEDULARES MEDIOFIASIAS	11	1	3	15	75
DESMINERALIZACION	12	1	1	14	70
BANDAS RADIOTRANSPARENTES VERTICALES EN COLUMNA VERTEBRAL	1	0	1	2	10
HIPERTROFIA CORTICAL ENDOSTAL	1	0	1	2	10
INFARTOS OSEOS	2	0	0	2	10
FRACTURA COMPRESION	1	0	0	1	5
LESIONES EN LAMINAS VERTEBRALES	0	0	1	1	5



TABLA 6  
 LESIONES LITICAS

TIPO	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA	TOTAL
PERMEATIVAS	11	3	14
MOTEADAS	3	1	4
GEOGRAFICAS	4	0	4
MIXTAS	2	0	2

TABLA 7  
DISTRIBUCION DE LAS LESIONES LITICAS PERMEATIVAS

ESTRUCTURA ANATOMICA	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA	TOTAL
HUMEROS	10	1	11
FEMUR	6	0	6
TIBIA	6	3	9
COSTILLAS	3	0	3
CUBITO Y RADIO	2	0	2
CLAVICULA	1	0	1
ESCAPULA	1	0	1
RAMAS ISQUIATICAS	1	0	1
PERONE	1	0	1

**TABLA 8  
DISTRIBUCION DE LAS LESIONES LITICAS MOTEADAS**

ESTRUCTURA ANATOMICA	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA	TOTAL
COSTILLAS	1	0	1
ESCAPULA	1	0	1
RAMAS ISQUIOPUBICAS	1	0	1
HUMERO	0	1	1

**TABLA 9  
DISTRIBUCION DE LAS LESIONES LITICAS GEOGRAFICAS**

ESTRUCTURA ANATOMICA	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA
ESCAPULA	1	0
MANO	1	0
RAMAS ISQUIPUBICAS	4	0
PIES	1	0

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

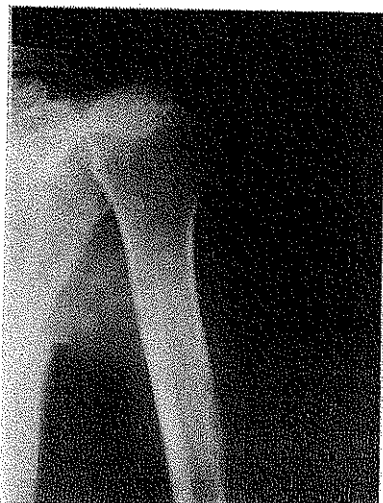
TABLA 10  
BANDAS RADIOTRASPARENTES CENTROMEDULARES MEDIODIAFISIARIAS

ESTRUCTURA ANATOMICA	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA	LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA
HUMERO	0	0	1
CUBITO Y RADIO	1	0	0
TIBIA	10	1	3

TABLA 11  
DESMINERALIZACION

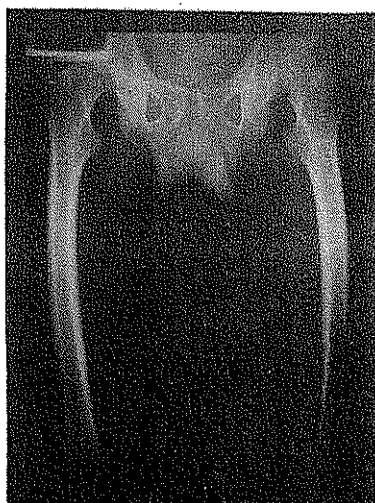
ESTRUCTURA ANATOMICA	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA
COLUMNA DORSAL	9	1
COLUMNA LUMBAR	8	1
PELVIS	4	1
MANOS	3	0
TIBIA	3	0
CRANEO	2	0
PERONE	2	0
HUMERO	1	0
PIES	1	0
CUBITO Y RADIO	1	0

La Única paciente con leucemia linfoblástica crónica, presentó desmineralización de todas las estructuras óseas estudiadas.



LESIONES LITICAS PERMEATIVAS  
EN METAFISIS PROXIMAL DEL HUMERO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



LESIONES LITICAS GEOGRAFI  
CAS EN RAMAS ISQUIOPUBI  
CAS Y PERMEATIVAS EN FE  
MUR PROXIMAL (BILATERAL)



BANDAS RADIOTRASPARENTES  
CENTROMEDULARES, MEDIODIA  
FISIARIAS EN TIBIAS.

5

D I S C U S S I O N

La lesión ósea es más frecuente en niños con leucemia aguda debido al moldeamiento óseo dinámico (hemisferización, crecimiento, constricción). En el adulto que tiene forma aguda o crónica de la leucemia, la lesión ósea es menos frecuente.

Las lesiones óseas son el resultado de proliferación de las células leucémicas. En adultos la medular normalmente es médula grasa, cuando la hematotoyesis de la leucemia se presenta, la médula grasa es reemplazada por células leucémicas proliferantes que frecuentemente no son suficientes, por ello la destrucción del hueso no siempre se presenta.

Las lesiones esqueléticas en la leucemia son:

1.- Desmineralización difusa, puede ser debido a la alteración del metabolismo de proteínas y minerales de la infiltración leucémica de la médula ósea que adelgaza las corticales y ensancha los canales medulares y que con frecuencia explica las fracturas por compresión. La desmineralización mejora durante la remisión.

2.- Lesiones osteolíticas. Se presentan cuando la proliferación (infiltración) medular se hace más extensa; las variantes que se conocen son:

a.) Destrucción geográfica ("mordida"). Destruye amplia zona cortical y esponjosa con límite claro del hueso adyacente con o sin esclerosis.

b.) Destrucción moteada ("apolillada") implica destrucción con pequeñas zonas de osteolisis espaciadas en toda una área. Cuando se presenta en la cortical causa fractu-



ras en hueso patológico. Se le ve con frecuencia en metástasis.

c.) Destrucción permeativa ("cedazo"). Produce pequeños agujeros que son difíciles de visualizar en la cortical en contraste con los tipos anteriores; es un tipo de destrucción con pobre definición y los cambios en las radiografías son difíciles de detectar, no hay límite preciso con el hueso normal. Traduce lesiones más extensas que lo que radiológicamente puede demostrarse. De las lesiones destructivas descritas estas últimas son las más agresivas.

3.- La proliferación de células leucémicas debajo del periostio origina los siguientes tipos radiográficos de elevación del mismo:

a.) Reacción sólida con tres subtipos: "delgada" (se presenta en lesiones benignas y malignas). "Gruesa" (de más de 1 mm de grosor habitual en las lesiones de menos agresividad). "Ondulada" (es indicación de benignidad y es común observarla en estasis venosa).

b.) Reacción en laminación (capas de cebolla). Indica proceso intermitente cíclico puede ser delgada o gruesa (más de 1 mm).

c.) Espiculación: Se debe a un desequilibrio en la etapa reparativa que sigue a la elevación perióstica. La benigna es corta, gruesa y densa. La espiculación de problemas más agresivos o son grandes delgadas y ralas pueden adoptar formas de "rayos", ser "paralelas" o en "terciopelo". La reacción sólida periosteal se presenta en condiciones benignas y malignas

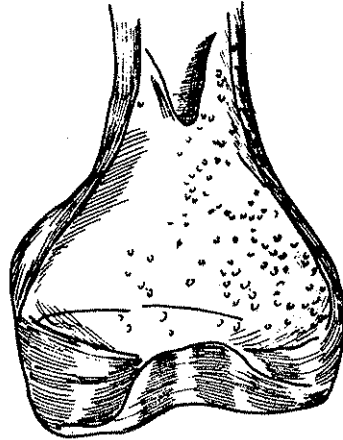
y es frecuente en las leucemias. En este estudio ninguno de los pacientes presentó este tipo de lesión.

4.- Bandas radiotransparentes: Son metafisiarias horizontales en huesos largos, que se visualizan mejor en tibia y fémur, alrededor de la rodilla. Son el resultado de proliferación celular extensa en los extremos de estos huesos en donde el crecimiento es rápido. No se encontraron en este estudio. Observando en los huesos largos de estos mismos pacientes, bandas radiotransparentes medio diafisiarias centromedulares aún no descritas en la literatura existente en pacientes con leucemia.

5.- Bandas radiodensas: Son metafisiarias adyacentes a las radiotransparentes, pueden desarrollarse durante el tratamiento con quimioterapia y si son múltiples períodos de remisión y recaídas de la enfermedad. Representan matriz cartilaginosa calcificada y no reabsorbida.

6.- Lesiones osteosclerosas. Son raras y si se presentan son tardías en el curso de la enfermedad, resultan del engrosamiento trabecular de la esponjosa. En la leucemia la explicación puede ser la de células leucémicas proliferantes que causa actividad osteoblástica reactiva. Su presencia en la leucemia del adulto podría ser considerada como mieloesclerosis - que probablemente no es una forma de leucemia.

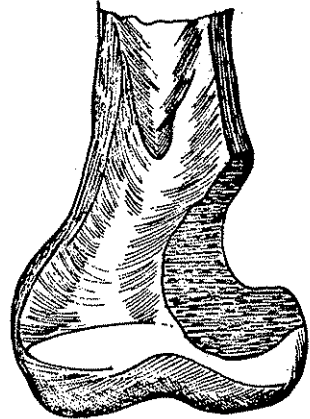
7.- Se continuará este trabajo de investigación y la evolución de las lesiones óseas se evaluarán tomando en cuenta los aspectos radiológicos descritos, en correlación con los datos de remisión medular, post-quimioterapia.



LESION LITICA  
PERMEATIVA



LESION LITICA  
MOTEADA



LESION LITICA  
GEOGRAFICA

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

REACCION  
PERIOSTICA



SOLIDA  
GRUESA



SOLIDA  
DELGADA



SOLIDA  
ONDULADA



ESPICULACION  
MALIGNA



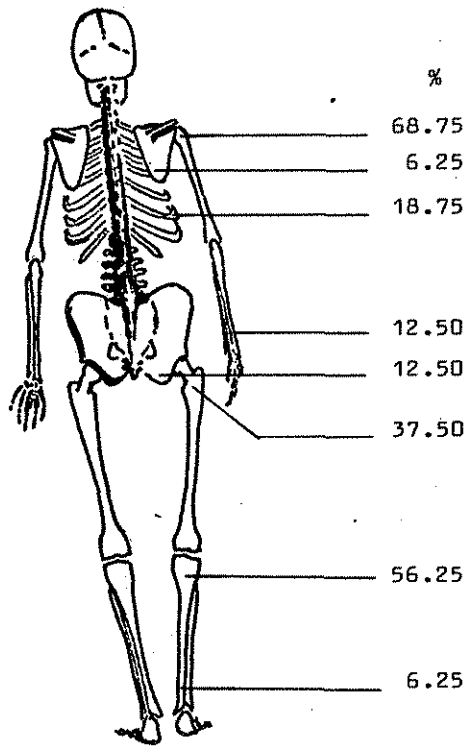
TERCIOPELO



PARALELA

DISTRIBUCION DE LAS LESIONES LITICAS ENCONTRADAS EN 16 DE LOS  
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA DE ESTE ESTUDIO.

- 13 - LINFOBLASTICA
- 3 - MIELOBLASTICA



B I B L I O G R A F I A

- 1.- MURRAY N. SILVERSTEIN. LEUKEMIA WITH OSTEOARTICULAR SYMPTOMS AND SIGNS. Ann Intern Med. Nov. 1983 59:5: 637-45
- 2.- D. JEFFREY. DEMANES. BONE INVOLVEMENT IN HAIRY-CELL LEUKEMIA. Cancer 1982. 49:1967-1701.
- 3.- SEWA. S. LEGHA. EVALUATION OF ASMA IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA. Blood Aug. 1982. 60: 2: 484-90.
- 4.- TERRY L. SMITH. PREDICTION OF REMISSION IN ADULT ACUTE LEUKEMIA. Cancer 1982. 50: 466-72.
- 5.- M.J. KEATING. A PROGNOSTIC FACTOR ANALYSIS FOR USE IN - DEVELOPMENT OF PREDICTIVE MODELS FOR RESPONSE IN ADULT ACUTE LEUKEMIA. Cancer 1982. 50: 457-65.
- 6.- C. ROZMAN. PROGNOSIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: A MULTIVARATE SURVIVAL ANALYSIS OF 150 CASES. Blood. May 1982 59: 5: 1001.
- 7.- MICHELENE BACCARANI STAGING OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. Blood 59: 6:1191-96. Jun. 1982.
- 8.- M. VALIMAKI. BONE LESIONS IN CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA. Acta Med. Scand. 1981. 210:403-8.
- 9.- KENNETH. A. FOON. TREATMENT OF ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA IN OLDER PATIENTS. The New England Journal of Medicine DEC.-1 1981. Pag. 1470.
- 10.- ROLAND. MERTELSMANN. TREATMENT OF ACUTE NONLYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN ADULTS. Cancer 1981. 48:2136-42.
- 11.- C. A. BEUKES. METAMORPHOSIS OF CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA, LYTIC BONE LESIONS AND HIPERCALCEMIA. S. Afr. Med. J. 2 Aug. 1980. 58:21416

- 12.- VIRGINIA. CLOUGH. MYELOFIBROSIS IN CHRONIC GRANULOCYTTIC LEUKEMIA, British Journal of Hematology 1979 42:515-26
- 13.- M.A.J. CROFTS. RHEUMATOID ARTHRITIS AND HAITY-CELL LEUKEMIA. The lancet JUL. 28 1979. Pag. 203-4.
- 14.- JOHN. R. KRAUSE. GRANULOCYTTIC SARCOMA PRECEDING ACUTE - LEUKEMIA. Cancer 1979. 44:1017-21.
- 15.- H.C. DPPERMANN. OSTEOLYTIC LESION IN CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA. Pediatr. Radiol. 1979. 8:254-56.
- 16.- M.V. JOYNER. HYPERCALCEMIA. British Medical. Journal. 22 Oct. 1977. Pag. 1060.
- 17.- DAN. M. SPENGLER. RAPID. DIAPHYSEAL DESTRUCTION. AN - UNUSUAL ASSEUS MANIFESTATION OF CHRONIC GRANULOCYTTIC - LEUKEMIA. Clin Orthop. 1979. 115-231-35.
- 18.- SEARL. CAMPPELL. PAINFUL LYTIC BONE LESION IN AN ADULT WITH CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA. Cancer. 1975. - 35:1354-56.
- 19.- A. LICHT. MYELOFIBROSIS, DSTEDLYTIC BONE LESIONS AND HYPERCALCEMIA. Acta. Haemat. 1973. 49:182.89.
- 20.- HOWARD. RASMUSEN. THE CELLULAR BASIS OF METABOLIC - BONE DISEASE. The New England Journal of Medicine. Jul. 5 1973. 289:1:25-32.
- 21.- RICHARD. S. NEIMAN. HYPERCALCEMIA IN UNDIFFERENTIATED LEUKEMIA POSSIBLE PRODUCTION OF PARATHORMONE-LIKE SUBS-TANCE BY LEUKEMIC CELLS. Cancer. Oct. 1972. 30:4:942-44.
- 22.- CHARLES. M. HASKELL. HYPERCALCEMIA IN CHRONIC GRANULOCYTTIC LEUKEMIA. Cancer APR. 1971. 27:4:872-79.



- 23.- HAROLD. S. BALLARD. HYPERCALCEMIA IN CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA. The New England Journal of Medicine. 1970. 282:12:663-65.
- 24.- BRUCE. A. CHABNER. DESTRUCTIVE BONE LESIONS IN CHRONIC GRANULOCITIC LEUKEMIA. MEDICINE 1969. 48:5:401-10.
- 25.- LOUIS. B. THOMAS. THE SKELETAL LESIONS OF ACUTE LEUKEMIA. Cancer. MAY-JUN 1961. 14:608-21.
- 26.- THEODORE. F. HILBISH. ACUTE LEUKEMIA SKELETAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN AND ADULTS. Arch. Intern. Med. 1959. 104:9-85.
- 27.- DONALD. G. CLEMENTS. CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA: UNUSUAL BONE CHANGES IN ADULTS. Radiology. 1956. 69:399-403.
- 28.- JAMES NESBITT. SOLITARY LYTIC BONE LESION IN AN ADULT WITH CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA. Radiology 1955. 64:724-26.
- 29.- SCHINZ. M. R. BAENSCH. W.E. FRIEDL. E. AND VEHLINGER E. ROENTGEN DIAGNOSTICS. FIRST AMERICAN EDITION. VOL. II Pags. 958-68 1952.
- 30.- SHANKS. S. C. AND NERLEY. A TEXTBOOK OF XIRAY DIAGNOSIS VOL. II THE CHEST pp. 426-27 1951.
- 31.- COLEY BL. NEOPLAMS OF BONE A RECATES CONDITIONS. THEIR ETIOLOGY PATHOGENESIS. DIAGNOSIS AND TREATMENT. NEY YORK. PAUL B. HOEBER Inc. pp. 404-5. 1949.
- 32.- WINTROBE CLINICAL MENALOGY 1949.
- 33.- MEYER FRIEDMANN, AND GINSBERG. INFILTRATION OF BONE WITH

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- SPONTANEOUS. FRACTURE IN A CASE OF CHRONIC MYELOGENOUS.  
LEUKEMIA. ARCH. SURG. 46:514-17. APRIL 1943.
- 34.- PASCUCCI. CHRONIC LEUKEMIA. Radiology 39: 75-80 JULY  
1942.
- 35.- MENDL AND SAKL. BONE CHANGES IN LEUKEMIA A.M.J. ROENT-  
GENOS. 44:31-36. JUL. 1940.
- 36.- TOWNSENA A SINGLE MYELOID BONE TUMOR ASSOCIATED WITH A  
BLOOK PICTURE OF CHRONIC MYELOCYTIC LEUKEMIA. CANAD.  
MAJ. 40:352-54. APRIL 1939.
- 37.- GOLDEN R. DIAGNOSTIC ROENTGENOLOGY NEW YORK. THOMAS NELSON  
JONES 1936. VOL. I pp. 480-82.
- 38.- FORKNER. LEUKEMIA AND ALLIED DISORDERS NEW YORK 1936.
- 39.- CRAVER L.F. AND COPELAND CHANGES OF THE BONES IN THE  
LEUKEMIA ARCH. SURG. 30:639-49 APRIL 1935.
- 40.- VOLBERG FM. JR. NHALEN J.P. KROOK AC. LAMELLATED -  
PEROSTEAL REACTIONS. Radilogy and Hystology Investiga-  
tion A.M.J. Roetgenol 128:85-87 1977.
- 41.- MEEMA H. E. DAEPOUCCUS D.G. AND MENA S: A ROETGENOLOGY  
STUDY OF CORTICAL BONE RESORTION IN CHRONIC RENAL FACTURE  
Radiology 128:67-74 1978.
- 42.- BONE CHANGES IN HEMATOLOGY DISORDEN. JOHN E. ROSELEY  
GRUNE STRATON pp. 78-93 1983.
- 43.- DIAGNOSIS BONE AND JOINT DISORDEN. RESNIK NIWAYAMA. W.B.  
SAUNDERS COMPANY Vol. III pp. 1993-200 1981.
- 44.- LODWICK G.S. RADIOGRAPHIC DIAGNOSIS AND GRADING OF BONE  
TUMORS WITH COMMENTS ON COMPUTER EVALUATION. IN PROCEED-  
INGS OF THE FIFTH NATIONAL CANCER CONFERENCIA PHILADELPHIA.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- SEPT. 17-19 1969 pp. 369-80 (INTERNATIONAL SKELETAL).
- 45.- LODNICK G.S. THE BONE A JOINTS. IN ATLAS OF TUMOR -  
RADIOLOGIC CHICAGO YEAR BOOK MEDICAL PUBLISHER IN 1971.
- 46.- THE RADIOLOGY CLINICS OF NIRTH AMERICAN. DIC. 1981. BONE  
DISEASE.
- 47.- EDEIKEN HODES. DIAGNOSTICO RADIOLOGICO DE LAS ENFERMEDA-  
DES DE LOS HUESOS. ED. PANAMERICANA pags. 1029-1046.