



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

11212
17/8

LESIONES CUTANEAS ASOCIADAS
A PACIENTES CON LEUCEMIA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. FCO. JAVIER ROBLES GUTIERREZ

ASESOR DE TESIS:
DR. AMADO SAUL CANO
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



MEXICO, D. F.



DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA

FALLA DE ORIGEN

1995

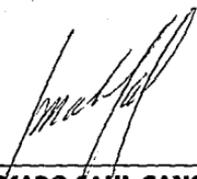


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

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.



DR. AMADO SAUL CANO
ASESOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA

HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO, S. S. A.
* JUL. 1954 *
SUBDIRECCION DE INVESTIGACION
CIENTIFICA

A los doctores Amado Saúl Cano y
Jorge Peniche Rosado, siempre maestros.

A la memoria de mi padre, quien nunca
abandonó una empresa iniciada.

A María, esposa y amiga. Por su apoyo,
comprensión y paciencia.

A mis hijos: Javier y Gabriela, esperando
que un día comprendan por qué no he
compartido algunos de sus momentos y,
me disculpen.

Al Dr. Refugio Choraño Gómez, mi
amigo, con fraternal afecto.

Con agradecimiento muy especial por
su apoyo y colaboración para la
realización de este trabajo a:

Dra. Gladys León Dorantes
Dra. Ivonne Arellano
Dra. Patricia Mercadillo Pérez
QFB. Alejandro Bonifaz Trujillo
Dr. Mario Gutiérrez Romero
Jefe del Servicio de Hematología.

Y por haber compartido conmigo sus
experiencias en la práctica médica
diaria a todos los médicos de base
del servicio; de manera especial a:
Dra. Esperanza Martínez
Dra. Olga Isunza
Dr. Antonio Sanabria.

INDICE
PARTE I
LAS LEUCEMIAS

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES HISTORICOS	2
DEFINICION Y ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS	3
CLASIFICACION	7
CUADRO CLINICO	10
ETIOPATOGENIA	13
DIAGNOSTICO	16
TRATAMIENTO	22
MANIFESTACIONES MUCOCUTANEAS Y DERMATOSIS ASOCIADAS	26

PARTE II
TRABAJO DE INVESTIGACION

INTRODUCCION	33
OBJETIVOS	33
METODOLOGIA	33
RESULTADOS	38
COMENTARIOS	47
ICONOGRAFIA	49
BIBLIOGRAFIA	51

PARTE I

INTRODUCCION

El paciente hematológico, en particular en el ámbito hospitalario, presenta múltiples complicaciones que motivan la consulta a diferentes especialidades médicas. La piel es un órgano con una gran expresividad clínica en estos pacientes. Las alteraciones cutáneas en ellos son frecuentes y de etiología múltiple. De aquí que se establezca una estrecha relación entre el dermatólogo y el hematólogo.

En la valoración cutánea del paciente hematológico deben tenerse en cuenta una serie de factores. En primer lugar, su enfermedad de base. Esta puede ser la causa de una variedad de lesiones cutáneas tanto específicas como inespecíficas. Por otro lado, el estado de inmunodepresión en el que generalmente se encuentra, lo hacen susceptible a cualquier tipo de infección oportunista y la frecuente pancitopenia puede enmascarar o modificar lesiones. Por último, la gravedad potencial del paciente hematológico justifica la introducción de nuevas y agresivas terapéuticas; así mismo, estos pacientes suelen estar en tratamiento con múltiples fármacos que, directa o indirectamente, pueden ser causa de lesiones cutáneas.

Por lo anterior, el dermatólogo debe estar preparado para efectuar una correcta interpretación de las lesiones cutáneas que pueden aparecer en el paciente hematológico, con el propósito de colaborar en forma eficiente y oportuna dentro del grupo multidisciplinario de manejo. Así, la hematología constituye un amplio campo de estudio del que puede beneficiarse la práctica y la investigación dermatológica.

El presente trabajo se enfoca en especial a las leucemias.

LAS LEUCEMIAS

ANTECEDENTES HISTORICOS

Las primeras descripciones formales de las leucemias pueden atribuirse al inglés Bennet y al célebre patólogo alemán R. Virchow, quienes en forma independiente publicaron en 1845 los dos primeros casos de leucemia. Corresponde también el crédito de haber acuñado el término "leucemia" a Virchow, aún cuando sostuvo en un principio el error de considerarlo un proceso supurativo "por hallarse enorme acumulación de células blancas en la periferia". Así mismo, propuso la primera clasificación de las leucemias, refiriéndose sin saberlo, a las formas crónicas de la enfermedad. (1)

En 1857, Friedreich identificó a la leucemia aguda como una entidad diferente a las descritas previamente, esta última de un curso más agresivo. (1)

En 1889 Epstein por su parte, y Fraenkel unos años más tarde, dividieron a su vez a la leucemia aguda en dos variedades morfológica y clínicamente distinta. No es, sin embargo, hasta los estudios de Ehrlich a fines del siglo pasado y de Naegeli y Schilling a principio de nuestro siglo, cuando se establecen características morfológicas, tintoriales y clínicas que permitieron identificar con mayor precisión a las leucemias agudas. (1)

El descubrimiento de la posibilidad de tratamiento de la leucemia aguda por Farber y colaboradores en 1945, es el punto de partida clave para establecer cada vez métodos de identificación más finos y precisos de la leucemia aguda, por la gran importancia pronóstico-terapéutica que conlleva. (1)

Un segundo paso trascendental en la historia de estas enfermedades fué establecido por Dalton (1966) y Dameshek (1967) al sugerir que las leucemias linfáticas crónicas eran el resultado de la acumulación y recirculación de linfocitos no funcionantes derivados de una clona celular anormal, incapaz de responder a los estímulos habituales y, consecuentemente, hiperlongeva. Este concepto de neoplasia acumulativa sigue siendo la base de los actuales tratamientos. (4)

Por último, el conocimiento creciente del sistema inmunológico, de las distintas poblaciones linfocitarias y de su evolución madurativa, nos esta haciendo comprender el modo en que estas neoplasias acumulativas derivan de células linfoides "congeladas" en estadios diferentes de su diferenciación y maduración. (4)

DEFINICION Y ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Las leucemias agudas son un grupo de neoplasias hematológicas que se caracterizan por la proliferación desordenada de los precursores del tejido hematopoyético. Son un desorden primario de la médula ósea, en el cual los elementos celulares normales son reemplazados por células inmaduras o blastos; pueden ser de estirpe linfoide o mielóide. (5)

Estas células pueden encontrarse no sólo en la médula ósea, donde de hecho se originan, sino también en la sangre periférica y además pueden infiltrar cualquier órgano o tejido del organismo. (1) En ocasiones la leucemia aguda linfoblástica es la expresión hematológica de un linfoma de alto grado de malignidad constituido por linfocitos T en diferentes estadios madurativos. (6)

No se conocen estadísticas precisas de la frecuencia de la leucemia aguda en nuestro medio; sin embargo, el registro nacional del cancer dió a conocer en 1983, que en el Distrito federal, el grupo de leucemias y linfomas en niños y adultos varones ocupó el primer lugar entre los padecimientos neoplásicos y en mujeres adultas únicamente fué superado por el carcinoma cervicouterino y mamario. (1)

La leucemia aguda linfoblástica es el tipo predominante de leucemia infantil y representa entre el 80 y 85% de todas las leucemias de estas edades. Las tasas de incidencias alcanzan índices de entre 2 y 4 nuevos casos por cada 100 000 habitantes y año, siendo discretamente mayor en varones que en mujeres. La edad de máxima incidencia se encuentra entre los 2 y 5 años. (6) Se ha sugerido que a medida que el nivel socioeconómico es más alto, la frecuencia de presentación de leucemia aguda es mayor. La mayoría de estos informes corresponden a leucemia linfoblástica. (1)

Las leucemias agudas no linfoblásticas son padecimientos malignos que se caracterizan por la acumulación en sangre y en médula ósea de precursores neoplásicos de las células sanguíneas, granulocitos, monocitos, eritrocitos y plaquetas.

Estas células neoplásicas llamadas blastos, presentan trastornos de la diferenciación y maduración celular, producen alteraciones de la mielopoyesis normal y tienen la capacidad de infiltrar cualquier órgano o tejido. Son padecimientos de curso agudo y terminación fatal en la gran mayoría de los casos. (2)

Las leucemias agudas mieloblásticas son más frecuentes por arriba de la cuarta década de la vida; se considera que el 80% de los casos de leucemia aguda corresponden a leucemia aguda mieloblástica, después de esta edad, a pesar de que la leucemia aguda disminuye en forma notable después de la quinta década. Como ocurre en todas las neoplasias hematológicas, existe un predominio en el sexo masculino con una razón 3:2. (1)

Los procesos incluidos dentro de la denominación genérica de síndrome mielodisplásico crónico son: leucemia granulocítica crónica, policitemia vera, mielofibrosis con metaplasia mieloide y, finalmente, trombocitopenia esencial. (7)

La leucemia granulocítica crónica es el síndrome mielodisplásico más frecuente y representa el 15% de todas las leucemias. Viene caracterizada por una proliferación muy preferente de la línea granulocítica, lentamente progresiva, que mantiene por muchos meses un buen gradiente madurativo, con traducción periférica (leucemia) desde fases muy precoces. (7)

La leucemia granulocítica crónica, con una incidencia de 1.4 nuevos casos por cada 100,000 habitantes y año, es menos frecuente que su homóloga linfocítica la leucemia linfocítica crónica. Afecta casi por igual a ambos sexos y su diagnóstico se puede hacer en todas las edades de la vida, con un máximo de frecuencia entre los 25 y 50 años y una edad máxima de incidencia situada en torno a los 40 años. No parece existir ninguna preferencia racial, siendo excepcional las formas familiares. (7)

La leucemia linfática crónica B, es un proceso neoplásico crónico adquirido y clonal de células inmunocompetentes que han quedado bloqueadas a nivel de un linfocito B probablemente virgen de contacto antigénico. En su expresión leucémica muestra una morfología de célula pequeña, con poca actividad mitótica, sin características morfológicas que los distinguan claramente de los linfocitos normales. (4)

Se ha señalado que la leucemia linfática crónica B es la más frecuente de todas las leucemias linfáticas crónicas (95%), representando en los países occidentales el 20 al 30% de todas las leucemias. En los países asiáticos su incidencia es mucho menor (2.5-3%). (4)

Es una enfermedad de adultos mayores, siendo excepcional antes de los 30 años. El 90% de los casos aparecen por encima de los 50 años y 2/3 por encima de los 60. La mayor afección masculina es clara (relación V/H=1.5). (4)

La leucemia linfática crónica de células T, es una enfermedad poco frecuente que representa un 2.5% de todas las leucemias linfáticas crónicas y, en un principio fué definida por la propiedad de formar roquetas con hematíes de carnero (y la presentación de otros marcadores de células T) de su población linfocitaria predominante. Sin embargo, en el transcurso de estos años ha demostrado una heterogeneidad morfológica, inmunológica y evolutiva que ha hecho dudar, en algunos casos, de si se trata de una neoplasia o de un proceso benigno. (4)

La leucemia-linfoma de células T del adulto, se trata de un proceso que incide en edades medias de la vida (20 a 60 años), con ligero predominio masculino. Comienza generalmente de forma aguda y cursa con infiltración cutánea y/o hipercalcemia. Todos los casos tienen mayor o menor grado de expresión leucémica con presencia de una población linfoide variada, pleomórfica, con núcleos de contorno irregular (dividido en varios lóbulos), de cromatina condensada y nucleolos poco llamativos. Un 20% de los pacientes muestran células menos abigarradas que recuerdan a las células de Sezary. En todos los casos el fenotipo es de linfocitos T. (4)

El síndrome de Sezary, descrito por este autor en 1938 como "eritrodermia con presencia de células monstruosas en la sangre y en la dermis", es hoy día definido como un dermatolinfoma T con expresión leucémica e íntimamente relacionado con la micosis fungoide. (4)

La tricoleucosis es un tipo especial de proceso linfoproliferativo-linfoacumulativo. La peculiar morfología de sus células ha popularizado y generalizado sus nombres actuales de tricoleucosis o leucemia de células peludas. (4)

Es una leucemia rara que representa menos del 2% de las leucemias del adulto. Afecta preferentemente a los varones (relación V/H=4/1) en edad media de la vida (quinta-sexta décadas), aunque se ha descrito entre 20 y 80 años.

La proporción de tricoleucocitos presentes en sangre periférica es variable y, en la mayoría de los casos representa una mínima proporción de la fórmula leucocitaria. A lo largo de la evolución, sin embargo, un 10 a 20% de los casos pueden presentar una fase leucémica. (4)

Los métodos citométricos de análisis en flujo laminar, tales como el análisis Kappa-Lambda, pueden detectar poblaciones monoclonales de células B circulantes en 80% de los pacientes con linfomas no hodgkinianos. La presencia de estas células en sangre periférica no implica necesariamente invasión medular y sí, en cambio, se relaciona con el grado de extensión. (4)

Cuando el número de células tumorales circulantes sobrepasa los 5,000 por ml, se ha descrito al linfoma como leucomizado. Una franca invasión sanguínea con 10 000 a 100 000 células tumorales por ml crea, en el 10 al 15% de los linfomas no hodgkinianos, un cuadro de leucemia-linfoma que se conoce por el término clásico de leucemia de células linfo sarcomatosas o linfo sarcoleucosis. (4)

CLASIFICACION DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS

CLASIFICACION MORFOLOGICA: Desde 1976, la clasificación citomorfológica más ampliamente aplicada es la del grupo cooperativo FAB (French-American-British Classification), que atiende a criterios de tamaño celular, grado de variación de la morfología celular dentro de la misma población, granulación y grado de basofilia citoplasmática, así como forma del núcleo. Con arreglo a estos criterios la leucemia aguda linfoblástica puede dividirse en tres tipos: (6)

LAL-L1: Población monomorfa de linfoblastos pequeños, con relación núcleo/citoplasma alta.

LAL-L2: Acusada heterogeneidad en la morfología celular.

LAL-L3: Población monomorfa de linfoblastos grandes, basófilos y vacuolados. Este tipo suele corresponder a leucemias de linfoblastos B y es conocida como "tipo Burkitt"

CLASIFICACION INMUNOLOGICA: Las técnicas inmunobiológicas han permitido la clasificación de la leucemia aguda linfoblástica, según el tipo celular, en tres clases principales: LAL de células T, LAL de células B y LAL de células no T no B. (6)

Mediante la detección de antígenos de superficie con heteroanticuerpos producidos en conejos frente a linfocitos normales o malignos se ha demostrado una considerable heterogeneidad en las poblaciones linfocitarias y ha sido posible dividir a las leucemias agudas linfoblásticas en varios subgrupos. Los más importantes son los siguientes: (6)

LAL, COMUN: Constituida por linfoblastos no T no B, pero que poseen el antígeno común de la leucemia aguda linfoblástica (CALLA), antígeno inmune (IA) y transferasa terminal (TdT).

LAL de tipo T: Los linfoblastos presentan receptores de membrana para hemafes de carnero (rE/OKT11) y antígeno timocítico humano (HTA); son CALLA negativos y carecen de antígeno IA. La fosfatasa ácida es positiva en el 90% de los blastos.

Existe un pequeño grupo dentro de la LAL-T con antígeno común (LAL-T/c) y ausencia de receptores para hematies de carnero, de mucho mejor pronóstico.

LAL de tipo B: Presentan inmunoglobulinas de superficie (sIg) y antígeno IA. Morfológicamente son compatibles con la "leucemia de tipo Burkitt" (L3).

Un pequeño grupo presenta inmunoglobulinas citoplasmáticas (IgM) y antígeno común (CALLA), clasificándose como LAL-pre B.

LAL NULA: Corresponde a un reducido número de LAL no T no B que carecen del antígeno común (CALLA negativos).

CLASIFICACION DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS NO LINFOIDES

El grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) propuso, a partir de 1975, una forma universal e clasificar a la leucemia aguda con el fin de unificar criterios y determinar patrones de comportamiento evaluables en cualquier lugar. Surge entonces la clasificación morfológica de la leucemia aguda mieloblástica. En la evaluación inicial se obtuvieron muestras de sangre periférica y médula ósea que se manejaron con la tinción de Romanovsky. Inicialmente la FAB clasificó a la leucemia aguda mieloblástica en 6 grupos (M1 a M6) y en 1985 integró la M7 (1)

LAM-M1 (Leucemia Mieloblástica Indiferenciada)

Clara imagen de diferenciación granulocítica, pero no así de maduración.

Puede confundirse con LAL en la microscopía de luz.

En sangre periférica y médula osea mieloblastos de núcleo redondo, cromatina nuclear fina y homogénea, escaso citoplasma con bordes citoplasmáticos bien definidos.

LAM-M2 (Leucemia Mieloblástica con Diferenciación)

Mayor maduración hacia la línea mieloide que la anterior. Se identifican gránulos azurófilos escasos.

Algunas células muestran bastones de Auer
Células con más diferenciación hacia promielocito.

LAM-M3 (Leucemia Promielocítica)

Gran cantidad de gránulos azurófilos aberrantes.
Numerosos cuerpos de Auer.

Existe una variedad o subvariedad hipogranular que puede ser confundida con M2.

LAM-M4 (Leucemia Mielomonoblástica)

Observa ambas líneas celulares (mieloide y monocitoide) predominando el monoblasto con núcleo de aspecto "arriñonado", cromatina fina reticular, gran cantidad de citoplasma y bordes citoplasmáticos irregulares incluso con pseudópodos.

LAM-M5 (Leucemia Monoblástica Pura)

Células con aspecto monocitoide de gran tamaño, núcleo irregular de aspecto "arriñonado", citoplasma muy abundante, bordes aserrados.

Los cuerpos de Auer son raros.

Gran cantidad de monocitos aparentemente maduros en sangre periférica.

LAM-M6 (Eritroleucemia)

Presencia de precursores eritroides tanto en sangre periférica como en médula ósea, gran cantidad de proeritroblastos.
Serie roja con diseritropoyesis y megaloblastosis.
Coexisten una cantidad variable de mieloblastos, mielocitos, monocitos y promielocitos con anomalías diversas (cuerpos de Auer, megaloblastosis, gránulos eosinófilos y azurófilos gigantes).

LAM-M7 (leucemia Megacarioblástica)

Variedad más recientemente incluida por el grupo FAB.
Infiltrado de células estirpe megacariocítica (30%).

CUADRO CLINICO

La leucemia aguda linfoblástica puede manifestarse bien de forma incidiosa, siendo un descubrimiento casual en un estudio de sangre periférica, o bien como un cuadro agudo hemorrágico o infeccioso. La presencia de signos y síntomas sistémicos depende del grado de invasión de la médula ósea y del grado de extensión o localización de la infiltración extramedular. (6)

La anemia se manifiesta por la palidez, cansancio fácil, taquicardia y soplos cardíacos funcionales. La disminución de la granulopoyesis da lugar a infecciones locales (faringeas, respiratorias, etc.) o generalizadas (sepsis), acompañadas de fiebre y ulceraciones de la mucosa oral. La serie megacariocítica suele estar muy comprometida, por lo que las manifestaciones purpúricohemorrágicas son frecuentes y precoces. (6)

Podemos encontrar adenomegalias, axilares o inguinales entre un 12 y un 20% de los casos. El hallazgo de hepatomegalia es frecuente, llegando a alcanzar índices del 40 al 50%. Cerca de un tercio de los pacientes, presentan al diagnóstico dolor óseo, acompañado en algunos casos de artralgia o artritis. La afección del sistema nervioso central como manifestación precoz se presenta en menos de un 10% de los casos y puede manifestarse de diversas formas: como síndrome meníngeo, signos focales, síndrome hipotalámico o síndrome cerebeloso. (6)

Por último, en algunos casos existen al diagnóstico manifestaciones de invasión testicular (aumento de tamaño de uno o ambos testículos) ocular, (hemorragia retiniana, infiltración del nervio óptico) o pulmonar (disnea, hipoxia, infiltrado intersticial en la radiografía de tórax), si bien todas estas localizaciones son más frecuentes en los casos de recidiva leucémica. (6)

En términos generales, la leucemia aguda tiene un cuadro clínico mas o menos clásico, incluida la leucemia aguda mieloblástica. En general, el común denominador es la presencia del síndrome anémico en el 75 al 95% de los casos, manifestaciones hemorrágicas de piel y mucosas en la mitad; presencia de síntomas generales como diaforesis, pérdida de peso y apetito (10 y 35%). (1)

Existen variedades de leucemia aguda mieloblástica que se correlacionan con la posibilidad de filtración en forma más frecuente a órganos o tejidos. Aquellas con componente monoblástico M4 y M5, por ejemplo, suelen infiltrar encías y anillo de Waldeyer, mientras que la esplenomegalia, infiltración a sistema nervioso y a la piel son más frecuentes en las leucemias mieloblásticas que en otras. (1)

Por su parte la leucemia granulocítica crónica da la cara con dos tipos de manifestaciones clínicas: a) síntomas y signos propios de un síndrome constitucional hipermetabólico (astenia, inapetencia, adelgazamiento, febrícula y, sobre todo sudores nocturnos) y b) manifestaciones secundarias a la esplenomegalia (sensación de pesadez epigástrica o dolor en hipocondrio izquierdo. En la exploración clínica el hallazgo más constante es una esplenomegalia palpable (80-90% de los casos) de consistencia firme que, en la mitad de los pacientes sobrepasa los 10 cms. por debajo de la arcada costal y en la mitad de los casos se puede objetivar una hepatomegalia, generalmente moderada. (7)

Por último, en una porción algo menor de los casos, el paciente acude a la consulta por manifestaciones generales diversas (astenia, pérdida de peso, infecciones de repetición, etc.). Las adenomegalias se desarrollan en más del 90% de los pacientes y pueden afectar a cualquier ganglio, ya desde fases iniciales suelen presentarse adenomegalias cervicales, axilares, inguinales, supraclaviculares, etc., de tamaño variable, no dolorosas, de consistencia elástica, no adheridas entre sí ni a planos profundos. (4)

La leucemia linfocítica crónica de células B, puede afectar cualquier órgano o sistema de la economía. Habitualmente altera a varios, bien por invasión o como consecuencia de infecciones, toxicidad terapéutica, etc. La hepatomegalia por infiltración linfocitaria portal es frecuente y generalmente discreta. La acumulación de células leucémicas en la submucosa del tracto gastrointestinal, es poco llamativa, aunque en algún caso puede presentar diversos síntomas: diarreas, malabsorción, ulceraciones, hemorragias, etc. (4)

La alteración de la inmunología humoral en la leucemia linfática crónica B lleva a un claro protagonismo clínico de los fenómenos infectivos en la evolución de la enfermedad, entre las infecciones más frecuentes hemos de destacar las respiratorias, urinarias, cutáneas y, en las fases terminales, sepsis. (4)

Por último, merecen mención las manifestaciones dermatológicas de este tipo de leucemia. Pueden ser inespecíficas (prurito, pápulas de prurigo), secundarias a infecciones (piodermias, herpes zóster) o causadas por infiltraciones dérmicas específicas (máculas, nódulos, etc.) (4)

La leucemia linfática crónica T de células hipergranulares, es la forma más frecuente de las leucemias linfáticas crónicas T. Su cuadro clínico está dominado por infecciones de repetición. No son raros en su historia los datos de artritis reumatoidea y otras inmunopatías. En ella, la esplenomegalia es frecuente (50-80%) y se puede acompañar de hepatomegalia (20-30%). (4)

En la leucemia linfoma de células T del adulto, la infiltración cutánea es variable de unos pacientes a otros, de aparición brusca en el 70% de los casos, recordando los aspectos de la micosis fungoide. Casi todos los casos presentan gruesas adenopatías periféricas y adenomegalias abdominales, infiltrados pulmonares, afectación gastrointestinal, etc. Todos los casos tiene mayor o menor grado de expresión leucémica. Un 20% de los pacientes muestran células abigarradas que recuerdan a las células de Sezary. (4)

En 1974, Galton y colaboradores separaron de las leucemias linfáticas crónicas una variante más agresiva, caracterizada por sus rasgos morfológicos (protagonismo de prolinfocitos) y sus peculiaridades clínicas; se trata de las leucemias prolinfocíticas, cuyo cuadro clínico de inicio suele caracterizarse por la presencia de síntomas generales (fatiga, astenia, diaforesis, pérdida de peso) o por los derivados de una gran esplenomegalia (infarto esplénico, abultamiento abdominal, etc.). Más raramente la presentación de otras formas (fiebre, diátesis hemorrágica, etc.). las adenomegalias pueden estar ausentes; con frecuencia existe hepatomegalia y en las formas T hay afectación cutánea. (4)

El síndrome de Sezary, definido hoy como un dermatolinfoma de células T con expresión leucémica, en su fase de estado el síntoma más común que lo caracteriza es la eritrodermia, acompañada de infiltración y edema, generalizada o más raramente localizada en algunos territorios. Otras lesiones cutáneas frecuentes son la pigmentación, queratodermia palmoplantar, alopecia, alteraciones de las uñas y nódulos o pápulas agrupadas en placas. Las adenomegalias pueden alcanzar gran tamaño. (4)

El cuadro clínico de la tricoleucosis deriva de los síntomas de la anemia presentes desde el comienzo en 80% de los casos. En un tercio de los pacientes, la clínica inicial está dominada por la aparición de fiebre e infecciones y en otro tercio por la aparición de púrpura y/o hematomas. con menor frecuencia es la esplenomegalia dolorosa el dato de presentación (25%). No es raro el diagnóstico por casualidad, tras una analítica practicada por otras causas. (4)

ETIOPATOGENIA

Hasta el momento actual no ha sido posible identificar a un factor o factores como de acción etiológica probable, ni mucho menos segura, en el desencadenamiento de una leucemia aguda linfoblástica. (6) Sin embargo, se han encontrado algunos factores predisponentes, entre los que cabe mencionar factores ambientales, genéticos, infecciosos y estados de inmunodeficiencia. (5)

De los factores ambientales destaca por su importancia la radiación ionizante. Se ha involucrado a la radiación ionizante basándose en los estudios realizados en los sobrevivientes de las bombas de Hiroshima y Nagasaki. Dichos estudios indican que las leucemia puede ocurrir 1 a 2 años después de la exposición, con una incidencia máxima entre los 4 y 8 años después de la exposición. También se ha señalado un mayor riesgo en los niños expuestos durante la etapa prenatal a las radiaciones. El mecanismo de la leucemogénesis probablemente sea debido a un efecto directo sobre el DNA, que causa la activación de protooncogenes que finalmente van a condicionar el desarrollo de la leucemia. (5)

Otro factor involucrado en la génesis de la leucemia es el benceno. Este y sus derivados constituyen el ejemplo clásico que sugirió la relación entre sustancias químicas de empleo no farmacológico y cancer. Inicialmente se observó que en los trabajadores italianos del calzado que empleaban productos derivados del benceno entre sus materiales de trabajo, tenían una incidencia de leucemia mieloblástica aguda de 12/100 000 habitantes, mientras que en la población no expuesta fué tan sólo de 2/100 000 habitantes. (1,5,2,)

En la leucemia granulocítica crónica, la inmensa mayoría de los casos carecen de circunstancias etiológicas aparentes y, en menos del 5% de los casos es posible encontrar antecedentes de contacto con benzol u otros solventes industriales y, sobre todo, exposición a radiaciones ionizantes. (7)

También se ha observado una mayor incidencia de leucemia en pacientes que han recibido agentes alquilantes. Se ha encontrado una alta tasa de incidencia de leucemia en pacientes con mieloma múltiple tratados con melfalán, así como en pacientes con enfermedad de Hodgkin, tratados con radioterapia y mostasa nitrogenada o ciclofosfamida. El desarrollo de leucemia secundaria al uso de uno o varios agentes alquilantes se ha atribuido a un efecto directo sobre el DNA. (5)

Se han comunicado casos de leucemia aguda linfoblástica tras aplasias provocadas por cloranfenicol. Como mencionamos, el mecanismo de acción de estos carcinógenos químicos no está bien definido; se piensa que pueden actuar como agentes activadores de una lesión previa del DNA (¿congenita?) o bien como verdaderos carcinógenos que originan por sí mismos alquilación de los átomos donadores de electrones de los ácidos nucleicos o proteínas, lesionando primitivamente el DNA nuclear. (6)

La herencia como factor etiológico de las leucemias, no está bien establecida. Es excepcional la aparición de leucemia aguda linfoblástica en varios miembros de una fratría; la frecuencia en hermanos de pacientes leucémicos es de 1:500 y en gemelos monocigotos 1:5. (6)

Es llamativa la incidencia de leucemia en niños con síndrome de Down, 15 veces mayor que en la población normal; tal vez la trisomía 21 represente una inestabilidad cromosómica preleucémica, ya que se han encontrado trisomías 21 o rupturas cromosómicas del par 21 en células leucémicas de pacientes leucémicos sin fenotipo Down. (6)

Algunos defectos inmunológicos congénitos, generalmente asociados a rupturas cromosómicas y translocaciones, significan un riesgo elevado de leucemia aguda, que en ocasiones se expresa como leucemia aguda linfoblástica (síndrome de Bloom, ataxia telangettasia, Wiskott-Aldrich). Así mismo se sabe que un 15% de los enfermos con pancitopenia aplásica crónica congénita (anemia de Fanconi) evolucionan hacia una leucemia aguda. Una explicación a la predisposición de padecer neoplasias en estos casos debe concebirse sobre la existencia de anomalías en el DNA. (6)

En cuanto a hemopatías preleucémicas, han sido comunicado numerosos casos de leucemia aguda linfoblástica surgida tras una aplasia que remitió a los pocos días de tratamiento. En general, las leucemias agudas surgidas en el seno de diferentes pamielopatías crónicas suelen tener un carácter no linfoide y aparecen en individuos de edades avanzadas. (6)

El papel que juegan los virus en la génesis de la leucemia en aves, ratones y gatos ha sido bien demostrada. En todos ellos parece actuar como agente inductor algún tipo de virus RNA (oncornavirus) con capacidad de elaborar una molécula de DNA (provirus), copia de su RNA, a través de la acción de una enzima DNA-polimerasa RNA-dependiente (transcriptasa inversa). De esta manera, podría explicarse la posibilidad de que un virus de naturaleza RNA fuera capaz de incorporar una nueva información genética en el genoma de la célula huésped: en este caso, en una célula hematopoyética autoperpetuable. (6)

Desde hace algunos años se ha descrito en leucemias humanas la presencia de transcriptasa inversa relacionada con ciertos oncornavirus; también se ha hallado, en el citoplasma de células blásticas, ácidos nucleicos relacionados con virus RNA. De todos estos hallazgos cabe deducir que al parecer existen oncornavirus oncogénicos estrechamente relacionados con algunas leucemias agudas humanas. (6)

En 1980, Poiesz describió el virus de la leucemia humana de células T (HTLV-I), que es el causante de las leucemias de células T; posteriormente se identificó el virus HTLV-II en pacientes con leucemia de células peludas. Otra asociación que se menciona es la del virus Epstein Barr con leucemia de células B, con la translocación t(8;14) y la activación del oncogén c-myc. (5)

El mecanismo de transformación blástica, inducido por una o varias de las posibles circunstancias etiológicas que se han descrito, no se conoce con exactitud. Es aceptable que la incorporación vírica al genoma de las célula hematopoyéticas germinales pudiera ser facilitada por algún tipo de predisposición genética y por lesiones prenatales del DNA a través de diversos agentes físicos o químicos. (6)

DIAGNOSTICO

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

El diagnóstico hematológico, viene siendo dado por los siguientes datos hemocitométricos y morfológicos: el hallazgo fundamental lo constituye una leucocitemia elevada 10 000 y 200 000 leucocitos por ml. con un claro predominio de elementos leucémicos morfológicamente inmaduros y atípicos. No obstante, un 25% pueden ser leucopénicos y a veces subleucémicos. La trombocitopenia es generalmente acusada y el recuento de hematíes está disminuído, con valores del hematócrito inferiores al 30%. (6)

El aspirado de médula ósea, permite objetivar, en la mayoría de los casos, la substitución del parénquima hematopoyético normal por un infiltrado monomorfo de elementos blásticos. La PAS positividad en collarete, con reacciones de peroxidasa y esterasa negativos, permite determinar la naturaleza linfoide de los blastos. Los linfoblastos de naturaleza T muestran un patrón de actividad característico frente a la fosfatasa ácida, con distribución focal confinada al aparato de Golgi. (6)

Generalmente, el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica es sencillo, pero algunos síntomas y signos iniciales pueden coincidir con los observados en otros cuadros hematológicos, inmunológicos o infecciosos tales como, mononucleosis infecciosa, linfocitosis aguda infecciosa, fiebre reumática, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia aplásica, artritis reumatoidea, etc. El estudio morfológico de la sangre periférica y especialmente el aspirado de médula ósea establecen fácilmente el diagnóstico. (6)

LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA

En cuanto a la biometría hemática, los niveles de hemoglobina observados son variables, pero suelen fluctuar entre 5 y 8 g/dl. En promedio, la mayoría de las series coinciden en que al rededor del 15% de los casos presentan al momento del diagnóstico cifras de leucocitos normales; el 30% aproximadamente presentan leucopenia y el 25% presentarán la forma hiperleucocitaria de la enfermedad. Se calcula que aproximadamente la mitad de los pacientes se presentarán al inicio con neutropenia y sólo una tercera parte lo hará con cuentas normales. (1)

La cifra de blastos es muy variable; sin embargo, existe consenso general con respecto a la existencia de una relación directa entre el porcentaje de blastos en sangre periférica y la cifra de leucocitos; a mayor leucocitosis, mayor porcentaje de blastos periféricos e incluso mayor grado de neutropenia.

La cifra de plaquetas al momento del diagnóstico es inferior a la normal en el 50% de los pacientes, aunque en el 40% del total suele ser grave. El aspirado de médula ósea resultará hiper celular en más del 90% de los casos. Habitualmente la imagen de la médula ósea por aspiración muestra un porcentaje variable de blastos que deben exceder siempre el 30% de las células nucleadas; existe depresión variable de megacariocitos casi siempre importante, así como de las series roja y granulocitaria normales; no es raro encontrar algún grado de diseritropoyesis y megaloblastosis. Hasta en el 65% de los casos es posible encontrar mielofibrosis en la biopsia de médula ósea cuando se utilizan tinciones especiales. (1)

LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA

Los hallazgos analíticos más frecuentes en el momento del diagnóstico son: hiperleucocitosis neutrofilica con mielemlia en sangre periférica, habitualmente superior a los 50 000/ml; un 70% de los casos duplica, al menos, esta cifra (100 000 a 250 000/ml). La citada hiperleucocitosis se realiza, muy preferentemente, a expensas de neutrófilos maduros (segmentados y cayados), con presencia de frecuentes precursores granulocíticos (metamielocitos, mielocitos, etc.) e incremento habitual de granulocitos basófilos y menos frecuentemente de eosinófilos. (7)

En un 65% de los pacientes existe, en el momento del diagnóstico, una anemia generalmente moderada, normocítica y normocroma y en más del 60% de los casos se descubre una cierta trombocitosis generalmente moderada (400,000 a 600,000 plaquetas/ml.), aunque en un 5% de los mismos aquella puede sobrepasar el millón. (7)

El cuadro medular, estudiado citológicamente por aspirado e histológicamente por biopsia, muestra una intensa hiperplasia de la hemopoyesis mielóide (con escasas lagunas grasas), realizada fundamentalmente a expensas de un notable incremento de la granulopoyesis, que suele mantener un buen gradiente madurativo. (7)

La población megacariocítica suele estar, igualmente, incrementada a expensas de elementos de talla media o pequeña. En la fase inicial se puede objetivar un cierto grado de mielofibrosis (10 a 25% de los casos), habitualmente de patrón reticulínico, hecho que suele progresar, en proporción y cuantía, a lo largo de la evolución del proceso (30-40%). (7)

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B

La masa tumoral se acumula fundamentalmente en sangre y sistema linfóide y su expansión es generalmente lenta, por lo que en una fracción importante de pacientes el diagnóstico se hace de manera casual al practicar un hemograma de rutina. En este momento puede haber sólo linfocitosis en la fórmula leucocitaria, sin adenomegalias ni otros síntomas derivados de leucemia linfática crónica B. (4)

En los estudios de sangre periférica, normalmente la tasa de linfocitos no suele exceder de 4 000 células/ml. Una linfocitosis mantenida es el hecho más característico de la leucemia linfática crónica B. La cifra de estas células es variable a lo largo de la evolución de la enfermedad. En estadios iniciales es moderada (entre 5 000 y 15 000/ml), pero progresivamente va subiendo hasta cifras que pueden superar el millón (aunque en la mayoría de los pacientes son inferiores a 100 000). Esta población linfocitaria suele estar formada por células pequeñas, con núcleo redondo sin núcleo visible, citoplasma escaso sin apenas granulación azurófila, y gran fragilidad mecánica al hacer las extensiones de sangre, lo que los lleva a romperse originando las llamadas "manchas de Gúprecht. (4)

El grado de anemia es variable a lo largo del proceso, pero ya en el momento del diagnóstico la mitad de los pacientes muestran una anemia moderada, normocítica y normocroma, con tasa normal o baja de reticulocitos. La trombocitopenia es generalmente tardía y secundaria a la ocupación medular. También como en la anemia, puede desempeñar en algún caso mecanismos autoinmunes o de hiperesplenia. La neutropenia raramente es importante hasta los estadios finales de la enfermedad. (4)

El estudio de médula ósea muestra, desde el principio de la enfermedad, un grado variable de infiltración linfocítica. En el aspirado, la morfología de estas células es similar a las de la sangre periférica y apenas presentan mitosis. En el estudio histopatológico pueden verse distintos patrones de infiltración (nodular, intersticial, mixto, difuso) (4)

En el 50 al 75% de los pacientes con leucemia linfática crónica B se descubre hipogamaglobulinemia y los estudios seriados de las inmunoglobulinas han demostrado la caída progresiva de éstas a lo largo de la evolución. (4)

En un 10% de los casos puede hallarse hipergamaglobulinemia, sobre todo aumento de IgM, más raramente de IgA y, en 1-2% de los casos aparecen picos monoclonales de una inmunoglobulina idéntica a la hallada en la superficie de las células leucémicas. (4)

Un 10 a 15% de las leucemias linfática crónicas B presentan manifestaciones hiperinmunes (hipersensibilidad a la picadura de insectos, alergias alimentarias, etc.) y en un 20% de los pacientes puede hallarse una prueba de Coombs directa positiva, aunque sólo 5 a 10% desarrollan anemia hemolítica. La aparición de anemia trombopénica inmunológica es más rara. (4)

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA DE CELULAS T

Hematológicamente se caracteriza por una linfocitosis persistente de cuantía variable, pero superior a los 10 000 elementos/ml en más de la mitad de los casos, realizada a expensas de células de apariencia madura con citoplasmas amplios y presencia de una granulación azurófila llamativa. Citoquímicamente son fosfatasa ácida positiva y ANAE negativas. (4)

Esta linfocitosis se acompaña de una notable neutropenia, inferior a 500/ml, en casi la mitad de los casos, de evolución crónica. En 40 a 50% de los casos existe anemia macrocítica y en ocasiones arregenerativa (eritroblastopenia selectiva). La trombopenia es discreta o inexistente. (4)

En todos los casos la médula ósea está infiltrado por linfocitos de morfología similar a la descrita, en cuantía variable (entre 35 y 70% de la celularidad global), generalmente con patrón nodular. (4)

El estudio de linfocitos ha mostrado un peculiar fenotipo inmunológico: Forman rE, tienen receptor para la fracción Fc de la IgG, CD3 y CD8+, CD4-. Parecen, pues, ser el resultado de la expansión de una población T citotóxica/supresora. (4)

Recientemente se ha presentado evidencia clara de un tipo más agresivo de leucemia linfática crónica T: la LLC-T con fenotipo colaborador/inductor. (4)

Hematológicamente presentan anemia y trombopenia discretas y una linfocitosis que puede alcanzar cifras muy elevadas. Estos linfocitos son de tamaño mediano o pequeño, citoplasma moderado y sin granulación, núcleo frecuentemente indentado. Citoquímicamente muestran positividad de la fosfatasa ácida y, a diferencia e las anteriores, ANAE positiva. El fenotipo inmunológico es de linfocitos T colaboradores (rE+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8+). Son frecuentes las anomalías cromosómicas sobre todo en los pares 8 y 14 y la investigación por infección por HTLV-1 es negativa. (4)

LEUCEMIA LINFOMA DE CELULAS T DEL ADULTO

En todos los casos el fenotipo es de linfocitos T (positividad de CD2,3,4,5 y negatividad de CD8). Los aspectos histopatológico de los ganglios son todavía más variados que los de sangre periférica, pudiendo adoptar forma de linfoma difuso de células pequeñas, medianas, pleomórfica o grandes. La médula ósea puede estar indemne, pero con la máxima frecuencia está invadida aunque en cuantía moderada. (4)

LEUCEMIA PROLINFOCITICA

La sangre periférica suele mostrar anemia y trombopenia generalmente moderadas y, sobre todo, una elevada leucocitemia (con frecuencia superior a 100,000/ml). Esta leucocitemia está protagonizada por aumento de prolinfocitos. Son células de tamaño mediano; núcleo redondo (a veces irregular en las formas T), de cromatina bien condensada y con nucleolo destacado. El citoplasma es amplio, con basofilia variable y, en ocasiones, con prolongaciones. (4)

La médula ósea se encuentra invadida masivamente desde el principio, con depresión de la hemopoiesis normal. el estudio del fenotipo inmunológico ha mostrado la estirpe B en la mayoría e los casos (80-95%), inmunoglobulinas abundantes (IgM o IgD), rM más bajas que la LLC-B y reordenamiento de los genes para las cadenas pesadas y ligeras. (4)

En el 5 al 20% restante el fenotipo de los prolinfocitos es de células T: rE+, CD4+/CD8- en 2/3 y en el resto CD4+/CD8+ ó CD4-/CD8+. (4)

SINDROME DE SEZARY (DERMATOLINFOMA T CON EXPRESION LEUCEMICA)

El estudio hematológico muestra leucocitosis moderada (10,000 a 30,000 leucocitos /ml) con linfocitosis realizada a expensas de células peculiares denominadas células de Sézary. Estas muestran un tamaño variado (grandes o pequeñas) en íntima relación con el número de sus cromosomas (células diploides, triploides, tetraploides). El núcleo es voluminoso y de morfología muy compleja, que se ha denominado cerebriforme. (4)

En su mayoría muestran un fenotipo de linfocitos T colaboradores/ inductores. No suele haber anemia ni trombopenia. La infiltración medular suele ser escasa, en cambio es llamativa la cutánea. (4)

TRICOLEUCOSIS

La anomalía más característica de la tricoleucosis es la pancitopenia. Sin embargo, un 50% de los pacientes en fase diagnóstica sólo muestra monocitopenia (12%), bicitopenia (22%) ó incluso valores normales (16%).(4)

Morfológicamente, los tricoleucocitos son células mononucleadas, con un núcleo generalmente ovalado (a veces indentado) en el que puede verse uno o dos nucleolos no muy destacados. El citoplasma es azul pálido, a veces algo grisáceo, con proyecciones finas (lo que le ha dado el nombre de tricoleucocitos o células velludas) o más gruesas.(4)

Citoquímicamente destaca, en estas células, la positividad resistente al tartrato de la fosfatasa ácida. Este hecho que se considera característico de estas células, está presente en un número variable de ellas (5-95%). La negatividad de esta tinción no excluye el diagnóstico, ya que este hecho puede verse en un 5-10% de los casos.(4)

El estudio de la médula ósea suele requerir una biopsia ósea, ya que en 33 a 55% de los casos la punción aspirativa no depara material medular y cuando se consigue éste no suele ser apto para juicio diagnóstico. La biopsia en cambio suele ser definitiva. En un 50% de los casos hay hiper celularidad con infiltración por tricoleucocitos y marcada disminución de la hemopoyesis normal. (4) En un 42% la celularidad es normal, la infiltración por tricoleucocitos se dispone en islotes y se conserva en parte, la hemopoyesis. Por último, una pequeña proporción (8%) muestra médulas vacías que pueden ser confundidas con pancitopenias aplásicas si no se detectan en una búsqueda minuciosa, los islotes de tricoleucocitos existentes entre el tejido graso.(4)

En todos los casos, sea cual sea la celularidad, hay un llamativo aumento de reticulina. La morfología "peluda" de las células puede ser de difícil observación en la microscopía óptica. En cambio es siempre muy destacada en microscopía electrónica.(4)

Hoy día, parece demostrada la naturaleza B de los tricoleucocitos en la mayoría de los casos. Los estudios inmunológicos de estas células han demostrado la presencia de antígenos de los CD19, 20 y 24, reordenamiento de los genes para las cadenas pesadas y las cadenas ligeras así como, transformación de los tricoleucocitos por el virus de Epstein Barr. Todo ello sugiere que se trata de células B presecretoras.(4)

T R A T A M I E N T O

La finalidad del tratamiento quimioterápico es eliminar la citología leucémica preservando la cantidad suficiente de células de células normales para repoblar la médula ósea. Dado que que la velocidad de recuperación de la célula leucémica es más lenta, la estrategia terapéutica está basada en la administración de ciclos de fármacos con intervalo suficiente para que las células normales se recuperen, pero no así las leucémicas. (6)

Se distinguen las siguientes fases del tratamiento: a) inducción a la remisión; b) neuroprofilaxis; c) terapéutica de mantenimiento, y d) supresión de la terapéutica. (6)

TRATAMIENTO DE INDUCCION: Su objetivo es una rápida reducción de la masa tumoral con restauración de la hemopoyesis normal. Los fármacos que se han ensayado para esta fase han sido: vincristina, prednisona, daunorrubicina, L-asparaginasa y ciclofosfamida. (6)

La gran mayoría de los esquemas terapéuticos se basan en la probada eficacia de dos agentes combinados: prednisona y vincristina. La adición de L-asparaginasa, eleva el índice de remisión completa a un 95%. En aquellas leucemias de alto riesgo la terapéutica de inducción se realiza con cuatro fármacos, siendo la daunorrubicina el cuarto fármaco utilizado. (6)

Para el pequeño grupo de pacientes que no entran en remisión completa con este protocolo se han ensayado un buen número de combinaciones terapéuticas en los que se incluyen otros fármacos como el VM-26, arabinócido de citosina (ARA-C), CPM, etc., si bien es cierto que en pocos casos se consigue el éxito terapéutico. (6)

NEUROPROFILAXIS. Se considera que las meninges representan un rservorio para las células blásticas desde el comienzo de la enfermedad. La irradiación craneal junto con la administración de metrotexate intratecal han reducido la recidiva meníngea a un 7-10%. La neuroprofilaxis se realiza inmediatamente después de alcanzar la remisión completa. (6)

TERAPEUTICA DE MANTENIMIENTO. Con la terapéutica de mantenimiento se obtiene una progresiva reducción de la leucemia residual con la esperanza de conseguir la erradicación completa. Esta fase se realiza con la combinación básica de 6-mercaptopurina y metrotexate. Deben realizarse recuentos leucocitarios semanales intentando que los leucocitos se mantengan entre 2,000 y 3,000/ml. y elevando la dosis si se alcanzan recuentos superiores. Cada 10 semanas en los pacientes de bajo riesgo y cada 8 en los de alto riesgo, se suspende esta terapéutica y se realiza una reinducción con vincristina, prednisona y daunorrubicina. (6)

SUSPENSIÓN DE LA TERAPÉUTICA. Después de 30 o 36 meses de remisión completa mantenida debe suprimirse la terapéutica. Antes de su retirada debe realizarse estudio de líquido cefalorraquídeo, médula ósea y biopsia testicular y administración de un nuevo ciclo quimioterápico igual a la inducción, fase conocida como de intensificación final. (6)

En los últimos años ha comenzado a ensayarse la inmunoterapia pasiva mediante la infusión endovenosa repetida de anticuerpo monoclonal específico (J5) frente al antígeno común de la leucemia aguda linfoblástica, no pareciendo obtenerse cambios significativos en la celularidad de la médula ósea. Estas últimas investigaciones tal vez puedan conducir a nuevos enfoques terapéuticos futuros. (6)

En cuanto a la leucemia aguda mieloblástica, hasta hace 25 años era absolutamente incurable, tenía una sobrevida de pocos meses y muerte inevitable en menos de un año. Ahora, se han propuesto esquemas con monoterapia, entre los que destacan el arabinósido de citosina (ARA-C), daunorrubicina y amsacrina, con lo que la remisión completa no excede el 50%. Desde finales de los sesenta se empezó a utilizar el ara-c combinado con otros fármacos, tales como 6-mercaptopurina ó 6-tioguanina, aumentando el porcentaje de remisión completa de 35 a 56% y con la adición de un antracíclico, hasta del 50 al 85%, lo que no es posible obtener con quimioterapia menos agresiva. (1)

La esperanza de curación para los pacientes con leucemia aguda mieloblástica parece ser cada vez más real con el empleo de trasplante de médula ósea singénico de médulas tratadas para eliminar las clonas leucémicas. Los mejores resultados de trasplante en estos pacientes se ha alcanzado cuando se realiza durante la primera remisión completa, con una duración de sobrevida libre de la enfermedad a 3 años del 40 al 70%, a diferencia de los tratados con poli-quimioterapia, que son inferiores al 50%. (1)

Con respecto a la leucemia granulocítica crónica, el primer agente terapéutico que mostró eficacia en su tratamiento fué la radioterapia esplénica, a dosis totales de 6 a 10 Gy, fraccionada a lo largo de varias semanas. Con ello se logra una remisión temporal del cuadro clinicohematológico. (7)

A mediados de los años cincuenta comenzó la posibilidad de tratamiento del proceso, con la introducción del agente alquilante busulfán, con una terapéutica de ataque de 0.06 mg/kg (lo que equivale a unos 4 mgs/día para un adulto) se logra en pocas semanas una respuesta favorable en más de 95% de los pacientes. Este tratamiento se puede realizar también de manera intermitente, coincidiendo con los rebotes del proceso mieloproliferativo. (7)

Desde hace algunos años se dispone de una opción de monoquimioterapia alternativa al busulfán con un agente inhibidor de la síntesis del DNA que es la hidroxiurea.

Menos eficaces en la fase mielocítica del proceso se han mostrado otros agentes terapéuticos como el dibromomanitol, la 6-mercaptopurina, el melfalán, etc. (7)

En las agudizaciones mieloides se suelen utilizar combinaciones de antraciclinas (daunorrubicina, mitoxantrona, etc.) con arabinósido de citosina, mientras que en las formas linfoides se emplean terapéuticas de leucemias agudas linfoblásticas, tales como prednisona y vincristina, asociadas o no a las mismas antraciclinas. (7)

Por último, los resultados alentadores del trasplante de médula ósea alogénica, en fase de remisión completa de leucemias agudas no linfoides y los buenos resultados obtenidos en leucemia granulocítica crónica con trasplante de médula ósea a partir de hermanos gemelos univitelinos, han puesto en marcha el trasplante de médula ósea alogénico como intento de "solución final" en pacientes relativamente jóvenes (menos de 45 años) que dispongan de un hermano HLA-idéntico. Los mejores resultados (60% de largas remisiones libres de enfermedad) se han logrado realizando el trasplante de médula ósea en los primeros años de la fase crónica, antes de aparecer la aceleración del proceso. (7)

Los intentos de autotrasplante en fase de agudización, a partir de células sanguíneas o medulares recogidas en fase diagnóstica "mielocítica" y crioconservadas con ánimo de "restablecer" una hemopoyesis mioleide crónica, han dado resultados muy alentadores. (7)

En cuanto a la leucemia linfoblástica crónica, la terapéutica más empleada es la monoquimioterapia con clorambucil en forma continua o intermitente. También ha demostrado su efectividad la ciclofosfamida empleada también en forma continua o intermitente. Con cualquiera de estas terapéuticas disminuyen progresivamente la leucocitemia y los infiltrados hísticos. (4)

Dado que las terapéuticas intermitentes son menos inmunosupresoras que las continuas hay una cierta tendencia a emplear estas pautas, dada que ambas han sido igualmente eficaces. (4)

Los corticosteroides tienen una clara indicación en la leucemia linfática crónica B cuando ésta se acompaña de anemia hemolítica autoinmune o de púrpura trombocitopénica idiopática. También se ha demostrado su utilidad, asociados al clorambucil, en las terapéuticas intermitentes. (4)

La indicación fundamental de la radioterapia en la leucemia linfática crónica B es su uso como medida paliativa para reducir grandes adenomegalias o grandes esplenomegalias sintomáticas. (4)

La esplenectomía se ha usado sobre todo en pacientes con anemia hemolítica autoinmune o púrpura trombocitopénica idiopática (resistentes a la corticoterapia), en esplenomegalias gigantes dolorosas o con signos de secuestación (anemia y trombopenia), etc. (4)

Cuando fracasan las monoquimioterapias (con o sin esteroides) se han recomendado diversos protocolos de los empleados en linfomas no hodgkinianos (COP, CHOP, etc.) con los que a veces, pueden conseguirse resultados favorables, aunque generalmente de corta duración. (4)

El uso de anticuerpos monoclonales, interferón, moduladores celulares, deoxicoformicina, etc., representa nuevos abordajes terapéuticos todavía en vías de estudio. El trasplante de médula ósea, las raras veces en que la edad del paciente y la existencia de donante lo permitan, puede ser curativo. (4)

La terapéutica de las leucemias prolinfocítica (B y T), es generalmente poco eficaz. El principal arsenal empleado ha consistido en alquilantes, radioterapia esplénica, esplenectomía y leucoféresis. (4)

En la tricoleucosis o leucemia de células peludas, la esplenectomía es la terapéutica inicial de elección cuando es necesario un tratamiento activo; aunque un 16% de los pacientes presentan una evolución tórpida y no lo requieren. (4)

El alfainterferón es la segunda terapéutica eficaz en la tricoleucosis. Con él se consigue una normalización de los recuentos sanguíneos en 70 a 100% de los casos. Sin embargo, no desaparecen los tricoleucocitos de la sangre ni de la médula ósea en la mayoría de los pacientes (80-100%). Parece pues, una terapéutica paliativa de las citopenias que origina además estas complicaciones. (4)

La deoxicoformicina es un inhibidor de la adenosindeaminasa que ha provado ser de gran eficacia en el tratamiento de la tricoleucosis. Casi un 60% de los pacientes muestran una remisión completa. (con desaparición de los tricoleucocitos de sangre y médula ósea) que dura más de un año. Sin embargo, su toxicidad (hepática, renal, inmunosupresión, etc.) es mayor que las medidas anteriormente expuestas. Conviene reservar para casos muy agresivos o para aquellos en que ha fracasado esplenectomía e interferón. (4)

**MANIFESTACIONES MUCOCUTANEAS
Y
DERMATOSIS ASOCIADAS**

Las manifestaciones mucocutáneas de la leucemia depende del tipo de ésta y se les divide en dos grupos: manifestaciones específicas verdaderos infiltrados leucémicos y las inespecíficas o leucemides. La dicotomía, sin embargo, no está siempre totalmente definida, ya que por un lado uno puede encontrar un cuadro histológico específico en lesiones que clínicamente parecen leucemia y por otro lado las lesiones específicas no siempre revelan el típico infiltrado en los cortes histológicos. (18)

Las manifestaciones cutáneas específicas de la leucemia aguda pueden ser nodulares, vesiculares, bulosas, en forma de placas eritematosas o de apariencia exfoliativa. Histológicamente existe una alteración muy característica de la arquitectura normal de la piel por las células leucémicas que la invaden, ocurren en menos del 5% de los casos de leucemia no linfocítica. (10,12)

La leucemia cutis se define como infiltrados leucémicos en la piel y es generalmente un signo de enfermedad diseminada. Muy rara vez puede ser la presentación inicial de una leucemia. La frecuencia de leucemia cutis difiere dependiendo del tipo de leucemia. En las series reportadas por Boggs y colaboradores, 15 (11%) de 134 pacientes con leucemia mieloblástica o monocítica, tenían infiltrados cutáneos en su presentación inicial y 17 pacientes desarrollaron lesiones en algún momento de su terapia. (34)

La frecuencia de leucemia cutis fué mucho menor en la leucemia linfoblástica aguda con 2 (1.3%) de 159 pacientes que estuvieron afectados como presentación inicial y sólo 3% en algún momento de su enfermedad. Los pacientes con leucemia cutis típicamente se presentan con pápulas firmes rojas o purpúricas, pruríticas o placas o nódulos que blanquean con la presión. Así mismo, la distribución de estas lesiones varían con el tipo de leucemia: las de la leucemia aguda y las de las leucemias linfocíticas crónicas se presentan con más frecuencia en la cara y las extremidades; las de las leucemias granulocíticas crónicas se presentan en el tronco y las de las leucemias monocíticas se presentan en el cuerpo entero. (34)

Ocasionalmente la leucemia cutis se presenta con lesiones poco usuales que pueden simular rosacea, lupus eritematoso sistémico, infecciones por hongos, sífilis secundaria, micosis fungoide, sarcoidosis, erupciones cutáneas, enfermedades vesículo-ampollosas, psoriasis gutata y urticaria pigmentosa. (34)

La dermatosis neutrofilica febril aguda, también llamada síndrome de Sweet, se caracteriza por fiebre, neutrofilia y aparición abrupta de placas eritematosas, dolorosas principalmente en las extremidades superiores, la cabeza y el cuello. Histológicamente la característica más importante es un denso infiltrado dérmico de neutrófilos. Esta entidad fué la principalmente asociada a leucemia mielógena aguda en un estudio de 39 pacientes con síndrome de Sweet asociado a malignidad; se cree que sea una de las manifestaciones no específicas del proceso maligno de base. (10,11,13)

Así pues, en el momento actual, la única asociación estadísticamente significativa del síndrome de Sweet que se ha encontrado es con la leucosis mielomonocítica aguda en varones. La asociación del síndrome de Sweet a enfermedades malignas supone, según series recientes, de un 10 a un 20% de los casos descritos. Las enfermedades hematológicas son las más frecuentes y, así desde que Matta y Malak en 1973 comunicaron el primer caso de síndrome de Sweet con hemopatía se han descrito 54 casos con dicha asociación ocupando el primer lugar la leucemia mielóide aguda. Se han descrito también casos aislados de leucemia mielóide crónica, tricoleucemia, linfomas, mieloma y otros procesos linfoproliferativos. Es importante recordar que en estas entidades el cuadro hematológico puede venir precedido, incluso en años, por las lesiones cutáneas. (17,16)

El pioderma gangrenoso, es una ulceración destructiva necrosante, no infecciosa de la piel que se presenta como un nódulo furunculoso, una pústula o una ampolla hemorrágica. A nivel histopatológico, las lesiones observadas no son patognomónicas, pero muestran las características de formación de grandes abscesos estériles, junto a trombosis venosa y capilar, hemorragia, necrosis y una infiltración celular masiva. Un hallazgo importante es la coagulación. Las lesiones incipientes pueden parecerse a las de la dermatosis neutrofilica de Sweet. (9)

Existen dos formas principales de presentación, probablemente relacionadas con la profundidad de la lesión: a) una lesión nodular eritematosa sensible, en un principio rojiza, que con la evolución se convierte en azulada en el centro antes de ulcerarse, y b) una o varias vesiculopústulas, que pueden parecerse a lesiones de acné, foliculitis o dermatitis herpétiforme. La forma ampollosa hemorrágica se asocia con síndromes mieloproliferativos, como leucemia o policitemia vera. (9) Perry y colaboradores reportan tres pacientes con una forma atípica superficial bulosa de pioderma gangrenoso y en los que los relapsos de la leucemia siempre estaban relacionados al relapso de las úlceras y el control de la leucemia siempre hacía que las lesiones cutáneas se hicieran quiescentes. (19)

El eritema nodoso asociado a leucemia es muy raro y ha sido reportado ocurriendo con leucemia monocítica aguda, leucemia linfocítica crónica y leucemia granulocítica crónica. (20)

Los xantomas, formas de presentación clínica bastante poco frecuente de las alteraciones del metabolismo lipídico y a veces asociados a riesgo elevado de vasculopatía arterioesclerótica y de modo ocasional a pancreatitis y, el xantogranuloma juvenil o nevoxantoendoteloma, enfermedad caracterizada por su aparición en la infancia con curso recidivante y regresión espontánea cuya morfología lesional lo constituye lesiones únicas en alrededor del 75% de los casos, las cuales al principio son pápulas o nódulos eritematosos, mas tarde amarillos y por último placas aplanadas o máculas de color marrón; estas dos entidades han sido descritas asociadas a leucemia mielóide crónica juvenil. (25)

La naturaleza de los xantomas no ha sido completamente esclarecida, aunque existe un acuerdo general en que los pacientes son normolipémicos y en que las lesiones tienen una falta de evidencia citológica de malignidad. En la mayoría de los casos, los xantomas en estos pacientes se presentan al final del segundo año de vida. En por lo menos 50% de los casos los xantomas se notan antes o al momento del diagnóstico de la leucemia. (25)

Las crioglobulinas son globulinas que precipitan del plasma o del suero durante el proceso de enfriamiento. Las crioglobulinas de componente único están compuestas de una inmunoglobulina (IgG, IgM, IgA) y pueden asociarse con mieloma, macroglobulinemia, linfoma o aparecer como forma idiopática primaria. Las crioglobulinas mixtas son inmunocomplejos formados por una inmunoglobulina IgG y una antiglobulina, generalmente IgM y con menor frecuencia IgA o IgG. Pueden encontrarse en pequeñas cantidades en personas normales y en muchas enfermedades diferentes, en ocasiones sólo de forma transitoria. Entre estas se incluyen la endocarditis bacteriana subaguda, la lepra, la sífilis, las leucemias, la hepatopatía, la artritis reumatoidea las conectivopatías y las carcinomatosis. (9)

La crioglobulinemia de tipo II, que muestra inmunoglobulinas monoclonales y policlonales, también puede ser asociada con malignidades de base en el 60% de los casos. Además del mieloma y la macroglobulinemia, estas malignidades incluyen la leucemia linfocítica, la leucemia de células peludas, linfoma, micosis fungoide y otros desórdenes mieloproliferativos. (29)

La afectación cutánea de la leucemia de células T del adulto ha sido reportada en un rango de 43 a 72%, a pesar de la alta frecuencia de su ocurrencia, no han sido descritas y la mayoría de los reportes brevemente mencionan varios cambios cutáneos que incluyen la eritrodermia, pápulas, nódulos, placas, tumores y lesiones ulcerativas. (26)

El prurito puede ser la característica de presentación de la micosis fungoide y más raramente del linfosarcoma y de las leucemias. La eritrodermia exfoliativa, al igual que el prurito es un patrón de reacción que tiene muchas causas, la mayoría resulta

del empeoramiento de dermatosis crónicas. En dos series que incluían 150 pacientes, exactamente el 8% tenían un tumor que era un linfoma o una leucemia. Características asociadas pueden incluir, la alopecia, la hiperpigmentación, la queratodermia palmoplantar y la linfadenopatía secundaria. (27)

La asociación de herpes zoster con carcinoma interno generalmente es aceptada. Blank y Rake mencionan que el zoster ha sido notado después de una gran variedad de estímulos o traumas. Entre los más comunes se enlistan el cancer de mama, la leucemia y la enfermedad de Hodgkin. (32) Incriminados en la precipitación del brote de herpes zoster están la depresión de la inmunidad del huésped resultante de los efectos sistémicos de los tratamientos con rayos X, agentes alquilantes o corticosteroides. Aunque esta cuestión todavía es controversial, algunas autoridades creen que la ACTH y la terapia con esteroides, especialmente, aumentan la morbilidad del herpes zoster en favor de la diseminación viral. (33)

El llamado eritema acral provocado por quimioterapia se caracteriza por intenso eritema bien delimitado doloroso, que puede evolucionar hacia la formación de ampollas, y que se localiza primariamente en palmas y plantas. Se relacionó inicialmente con la citarabina, pero posteriormente se ha asociado a múltiples citostáticos. También se ha señalado en pacientes transplantados de médula ósea, situación en la que debe plantearse el diagnóstico diferencial con la enfermedad injerto contra huésped. La histología no es específica y sugiere una reacción tóxica. (3)

Recientemente se ha descrito una reacción máculopapular eritematosa generalizada en varios pacientes en tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos recombinante humano, que es una citocina producida en el hombre por los linfocitos T, los fibroblastos, las células endoteliales y los queratinocitos; favorecedor de la proliferación y diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas, específicamente de las líneas granulocítica y monocítica; así mismo, promueve las funciones de las células mieloides maduras, lo que de termina una mayor actividad fagocítica. (3)

En el paciente transplantado de médula ósea, son frecuentes las erupciones máculopapulosa cuya etiología puede ser múltiple: la enfermedad injerto contra huésped, las reacciones medicamentosas y las infecciones. La enfermedad injerto contra huésped se desarrolla en dos fases: aguda y crónica. La primera se caracteriza por una erupción máculopapulosa que en los casos graves puede dar lugar a la formación de ampollas con un cuadro clínico semejante a la necrolisis epidérmica tóxica y al síndrome de la piel escaldada por estafilococo. En la fase crónica las lesiones son liquenoides, poiquilodérmicas y esclerodermiformes. Esta fase crónica se caracteriza por la afectación multisistémica, semejando un proceso autoinmune, en la que se han descrito fascitis eosinofílica y polimiositis. (3)

En todas las formas de leucemia, ya sean agudas o crónicas de los diferentes tipos, las lesiones orales aparecen casi inevitablemente y, en un gran número de ellas con frecuencia son los signos de presentación de la enfermedad. Las lesiones orales más frecuentes son: hiperplasia y hemorragia gingival, petequias, ulceración y caída de los dientes. Son más comunes en las formas agudas de la enfermedad y en el tipo monocítico. (8)

Las lesiones orales en la leucemia infantil son considerablemente menos comunes porque los niños con mayor frecuencia están afectados por leucemia linfocítica aguda, una forma que con poca frecuencia produce lesiones orales microscópicas, sin embargo, los cambios radiológicos en la mandíbula por pérdida del hueso alveolar se detecta en el 63% de los leucémicos infantiles estudiados (8)

A continuación se muestra en dos cuadros, las principales manifestaciones mucocutáneas y algunas dermatosis asociadas a los diferentes tipos de leucemia:

**PRINCIPALES MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS Y
DERMATOSIS ASOCIADAS A LEUCEMIAS**

	LAL	LAM	LLC-B	LLC-T	LGC	LMCJ	TL
Palidez de piel y mucosas	+	+	+	+			
Ictericia			+				
Eritrodermia				+			
Petequias			+	+			
Equimosis	+		+	+			
Púrpura	+						+
Hematomas							+
Gingivorragia		+	+				
Adenomegalias			+	+	+		
Hiperpigmentación				+			
Alopecia				+			
Nódulos			+	+			
Máculas			+				
Pápulas				+			
Placas				+			
Ulceras orales	+						
Ulceras de piel				+			
Prurito			+	+			
LAL= Leucemia Aguda Linfoblástica					LGC= Leucemia Granulocítica Crónica		
LAM= Leucemia Aguda Mieloblástica					LMCJ= Leucemia mielocítica Crónica Juvenil		
LLC-B= Leucemia Linfocítica Crónica de células B					TL= Tricoleucemia		
LLC-T= Leucemia Linfocítica Crónica de células T							

**PRINCIPALES MANIFESTACIONES MUCOCUTANEAS Y
DERMATOSIS ASOCIADAS A LEUCEMIA**

	LAL	LAM	LLC-B	LLC-T	LGC	LMCJ	TL
Leucemia cutis			+				
Candidosis	+						
Hiperplasia Gingival		+					
Linfedema			+				
Flebotrombosis			+				
Queratodermia P/P				+			
Piodermia			+				
Abscesos perianales y anorrectales	+	+					
Eritema nodoso		+	+	+	+		
Linfoadenitis Supurativa							+
Xantogranuloma Juvenil							+
Crioglobulinemia							+
Manifestaciones de artritis reumatoide				+			
Orquitis		+					
Sx. Sweet		+					
Cloromas	+	+					
Pioderma Gangrenoso		+					
Herpes Zoster			+				

PARTE II

TRABAJO DE INVESTIGACION PREVALENCIA DE LESIONES CUTANEAS ASOCIADAS A PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA

INTRODUCCION

Un buen número de pacientes ingresados al servicio de hematología del Hospital General de Mexico de la S.S., son portadores de algún tipo de leucemia y en ellos se ha observado variadas alteraciones cutáneas de etiología múltiple. Nos propusimos conocer las dermatosis que prevalecen en este tipo de pacientes teniendo como antecedente la revisión del tema y la experiencia de las frecuentes interconsultas a nuestro servicio por la unidad de hematología, motivadas éstas por la aparición de signos dermatológicos variados en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de algún tipo de leucemia. Al iniciar este trabajo de investigación nos hemos planteado los siguientes

OBJETIVOS:

- 1.- Conocer la prevalencia de dermatosis en pacientes adultos con leucemia.
- 2.- Obtener, a través del estudio dermatológico, criterios de diagnóstico temprano en el paciente leucémico, para así, instituir un tratamiento precoz y con ello disminuir el daño en los pacientes afectados.

METODOLOGIA:

La población estudiada, la constituyeron pacientes adultos hospitalizados en la Unidad de Hematología del Hospital General de México de la S.S y que reunieron los criterios de inclusión que este estudio de investigación contempló.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Pacientes adultos de cualquier edad y sexo hospitalizados en el servicio de Hematología del Hospital General de México de la S.S con diagnóstico clínico y por laboratorio de algún tipo de leucemia.
- 2.- Pacientes sometidos a estudios complementarios al diagnóstico de base (LEUCEMIA), en tratamiento y bajo vigilancia médica con estancia intrahospitalaria en el servicio de Hematología del Hospital General de México de la S.S.
- 3.- Pacientes que aceptaron por sí mismos ser sometidos a estudio dermatológico.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.- Pacientes en los que no se realizó el diagnóstico de alguno de los tipos de leucemia y que no se encontrasen hospitalizados en el servicio de Hematología de este Hospital General.
- 2.- Pacientes ambulatorios que acudían a la consulta externa del servicio de Hematología de este Hospital General, aunque tuviesen fundamentado el diagnóstico de algún tipo de leucemia.
- 3.- Pacientes con algún tipo de leucemia pero que se negaron a ingresar al estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- 1.- Pacientes en los que clínicamente se realizó el diagnóstico de algún tipo de leucemia pero en los que no se fundamentó éste con estudios de laboratorio.
- 2.- Pacientes que no complementaron sus estudios o tratamiento durante su estancia intrahospitalaria y decidieron su alta voluntaria.

PROCEDIMIENTO:

- 1.- Se informó al paciente del objetivo principal del estudio ofreciendo una explicación detallada del procedimiento a seguir y, se solicitó firma de la carta de consentimiento informado.
- 2.- Se obtuvieron datos generales del paciente revisando su expediente personal.
- 3.- Se realizó estudio dermatológico del paciente en su propia unidad.
- 4.- Se tomó biopsia de piel y muestras para examen directo, estudiados respectivamente por la Dra. Patricia Mercadillo Pérez de la Unidad de dermatopatología y por el QFB Alejandro Bonifaz Trujillo encargado del laboratorio de la Unidad de Dermatología.
- 5.- Se tomaron fotografías de algunas dermatosis observadas.
- 6.- Se elaboraron gráficas y tablas de frecuencia de las variables estudiadas, así mismo, tras el estudio del comportamiento de estas variables, se formularon algunas conclusiones.

Se analizaron las siguiente variables

- 1.- Tipo de leucemia 2.- Edad 3.- Sexo 4.-Ocupación
- 5.- Tratamiento instituido 6.- Dermatosis observadas:
- | | |
|-------------------------|-----------------|
| Prurito | pápulas |
| Nódulos | Ampollas |
| Excoriación | Urticaria |
| Atrofia | Liquenificación |
| Xerosis | Poiquilodermia |
| Hiperpigmentación | Alopecia |
| Ulceras orales | Ulceras de piel |
| Tumoración | Eritrodermia |
| Hiperqueratosis | palmoplantar |
| Eritema acral | Impétigo |
| Ectima | Furunculosis |
| Abscesos | Hidradenitis |
| Herpes | Candidosis |
| Dermatofitosis | |
| Pigmentación ungueal | |
| Hiperplasia gingival | |
| Gingivorragias | |
| Púrpura | Vasculitis |
| Dermatitis Herpetiforme | |
| Erupción Varioliforme | |
| Eritema multiforme | |
| Eritema Nodoso | |
| Urticaria Pigmentosa | |
| Pioderma Gangrenoso | |
| Síndrome de Sweet | |
| Xantomas | |
| Síndrome Anémico | |
| Síndrome hemorrágico | |

Se recolectaron los datos a través del formato que presentamos en la siguiente página:

FORMA DE RECOLECCION DE DATOS

Caso No _____ Expediente No. _____ Fecha _____
 Edad _____ Sexo _____ Ocupación _____
 Tipo de leucemia _____ Quimioterapia _____

DERMATOSIS OBSERVADAS

Prurito _____ Pápulas _____ Nódulos _____
 Ampollas _____ Excoriación _____ Urticaria _____
 Atrofia _____ Liquenificación _____ Xerosis _____
 Poiquilodermia _____ Hiperpigmentación _____ Alopecia _____
 Ulceras orales _____ Ulceras de piel _____ Tumoración _____
 Eritrodermia _____ Hiperqueratosis _____ Eritema acral _____
 Impétigo _____ Ectima _____ Furunculosis _____
 Abscesos subcutaneos _____ Hidradenitis _____
 Herpes Simplex _____ Herpes Zoster _____ Candidosis _____
 Dermatofitosis _____ Pigmentación ungueal _____
 Hiperplasia gingival _____ Gingivorragias _____
 Púrpura _____ Vasculitis _____ Dermatitis herpetiforme _____
 Erupción varioliforme _____ Eritema multiforme _____
 Eritema nodoso _____ Urticaria pigmentosa _____
 Pioderma gangrenoso _____ Sx. de Sweet _____ Xantomas _____
 Sx. Anémico _____ Sx. Hemorrágico _____ Otros _____
 Biopsia de piel _____ Exámen Dir _____
 _____ Cultivo _____
 Tzank: _____

Se informó al paciente el objetivo principal del estudio, explicándole de manera detallada el procedimiento a seguir y se solicitó su consentimiento para la realización de éste. En los casos que se consideró necesario la toma de biopsia o de material para estudio micológico, también se solicitó la autorización del paciente; los procedimientos se llevaron a cabo observando todos los principios de asepsia y el material utilizado fué desechado.

R E S U L T A D O S

Durante el período del estudio, fueron ingresados 255 pacientes al servicio de Hematología con diferentes diagnósticos; de ellos, 89 pacientes (35.2%) se hospitalizaron con diagnóstico de algún tipo de leucemia corroborado éste mediante estudios de laboratorio y gabinete. (Gráfica No.1)

La leucemia aguda linfoblástica se observó en 56 pacientes (62.9%); la leucemia aguda mieloblástica en 15 pacientes (16.9%); la leucemia granulocítica crónica se observó en 17 pacientes ingresados (19.1%) y en un paciente se diagnosticó eritroleucemia (1.1%). (Gráfica No.2)

Del total de ingresos con diagnóstico de algún tipo de leucemia, solo se pudieron revisar 30 pacientes (33.7%) los cuales reunieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio. De ellos 14 fueron del sexo masculino (46.6%) y 16 fueron del sexo femenino (53.3%). (Gráfica No.3)

Las edades en el sexo masculino fluctuaron entre los 18 y 56 años y en el sexo femenino entre los 17 y 57 años.

En los pacientes del sexo masculino, la leucemia aguda linfoblástica se presentó en 7 de ellos (50.0%); la leucemia aguda mieloblástica se observó en 6 pacientes de este grupo (42.9%) y uno de ellos (7.1%) se diagnosticó como portador de leucemia granulocítica crónica con infiltración a piel, lo cual fué corroborado con el estudio de biopsia. (Gráfica No.4)

En el grupo de pacientes del sexo femenino la leucemia linfoblástica aguda se observó en 9 pacientes (56.2%) y la leucemia aguda mieloblástica se diagnosticó en 7 pacientes (43.7%). La leucemia granulocítica crónica no fué observada en este grupo de pacientes.

A continuación se muestra una tabla de frecuencia de los diferentes manifestaciones mucocutáneas observados durante el estudio.

MANIFESTACIONES MUCOCUTANEAS OBSERVADAS

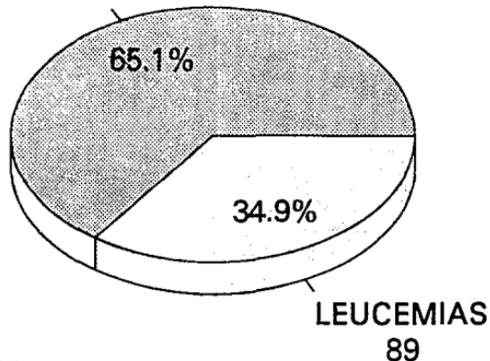
30 PACIENTES LEUCEMICOS

DERMATOSIS	PRESENTE EN No. DE CASOS	%
Palidez de piel/mucosas	23	76.6
Xerosis	18	60.0
Alopecia de piel cabelluda	14	46.6
Púrpura	14	46.6
Hiperqueratosis P/P	9	30.0
Hiperplasia gingival	8	26.6
Dermatitis exfoliativa	8	26.6
Equimosis y hematomas	7	23.3
Gingivorragia	6	20.0
Candidosis oral	4	13.3
Prurito	4	13.3
Pigmentación Ungueal	4	13.3
Dermatofitosis	3	10.0
Ulceras orales	3	10.0
Distrofia ungueal	2	6.6
Abscesos piógenos	2	6.6
Herpes simple	2	6.6
Herpes zoster	1	3.3
Ulceras de piel	1	3.3
Ulcera perianal	1	3.3
Nódulos	1	3.3
Pápulas	1	3.3

R E S U L T A D O S
E N
G R A F I C A S

DIAGNOSTICO DE INGRESO HEMATOLOGIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

OTROS PADECIMIENTOS
166



GRAFICA 1

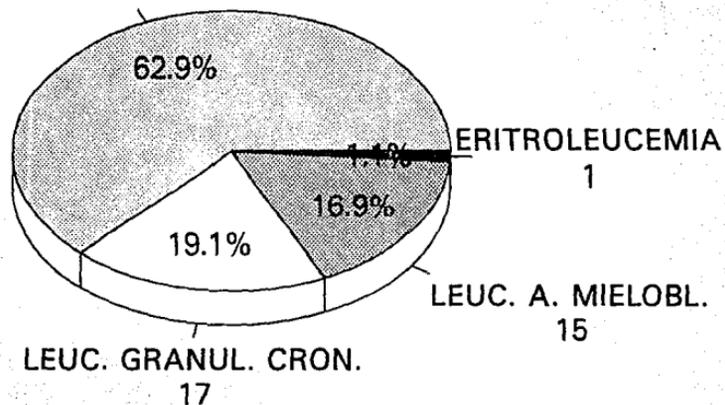
TOTAL DE INGRESOS 255

TIPOS

DE LEUCEMIA AL INGRESO

89 PACIENTES

LEUC. A. LINFOBLASTICA
56

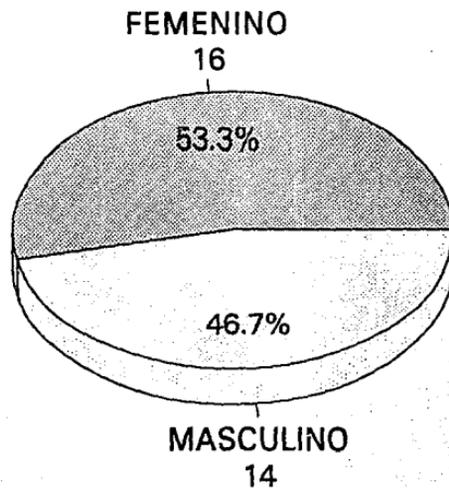


GRAFICA 2

DISTRIBUCION

POR SEXO

30 CASOS ESTUDIADOS

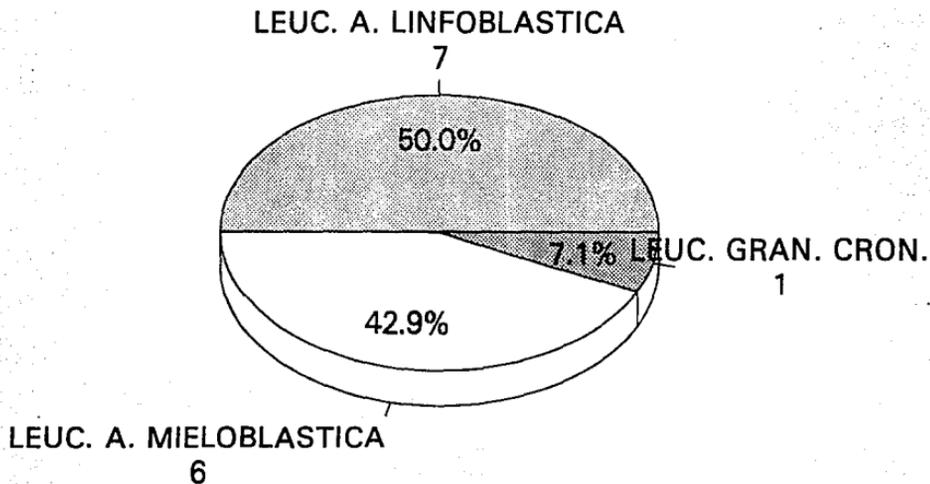


GRAFICA 3

TIPOS DE LEUCEMIA

EN PACIENTES MASCULINOS

14 PACIENTES



GRAFICA 4

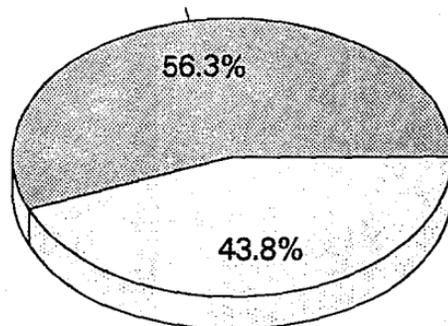
TIPOS DE LEUCEMIA

EN PACIENTES FEMENINOS

16 PACIENTES

LEUC. A. LINFOBLASTICA

9



LEUC. A. MIELOBLASTICA

7

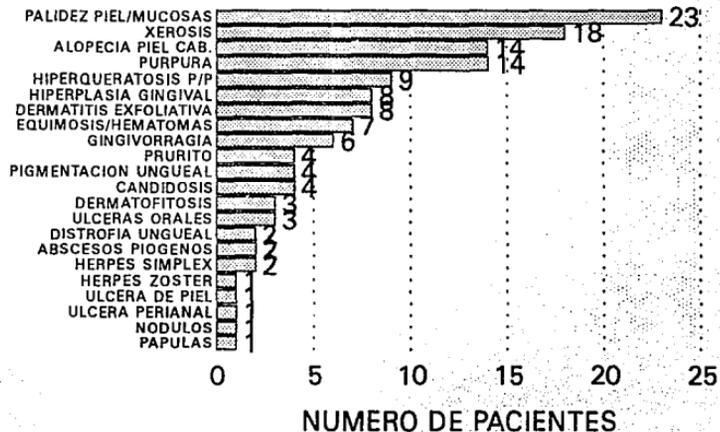
GRAFICA 5

MANIFESTACIONES

MUCOCUTANEAS

30 PACIENTES LEUCEMICOS

DERMATOSIS OBSERVADAS



GRAFICA 6

COMENTARIOS

La piel, es un órgano con una gran expresividad clínica y, en este estudio hemos podido comprobar lo que algunos autores han mencionado en relación a la versatilidad de los signos mucocutáneos y las dermatosis asociadas al paciente leucémico. En el desarrollo de este estudio pudimos observar lo importante que representa desde el punto de vista estadístico el diagnóstico de leucemia en el ingreso total de pacientes al servicio de hematología de este hospital; aproximadamente la tercera parte de ellos son diagnosticados con algún tipo de leucemia y, la mayoría de estos pacientes, en algún momento de su estancia, presentan manifestaciones cutáneas debidas a la inmunosupresión en la que se encuentran o, éstas forman parte del cuadro en sí del tipo de leucemia de la que son portadores.

Lo anterior constituye un motivo muy frecuente de interconsulta a nuestro servicio y de ahí, concideramos nosotros, la importancia de la realización de más estudios de este tipo.

Al igual como ha sido referido en la literatura, nosotros hemos podido observar cómo la gran mayoría de estos pacientes se presentan al ingreso con manifestaciones cutáneas de síndrome anémico y/o hemorrágico. También como ha sido mencionado en la mayoría de las publicaciones, síntomas inespecíficos como la xerosis, la hiperqueratosis palmoplantar y la dermatitis exfoliativa, estuvieron presentes de manera importante en nuestros pacientes estudiados. Es de llamar la atención la baja frecuencia con que fué referido el síntoma prurito ya que en un buen porcentaje de los casos estudiados, se observaron grados variables de piel xerótica y sabemos que ésta es condicionante del primero.

Las uñas con cambios distróficos observados en dos de nuestros pacientes estudiados, fueron analizadas mediante exámen directo en búsqueda de dermatofitos, lo que no se constató. Una hiperpigmentación café negrusca de las uñas también fué observada en cuatro de los pacientes estudiados, este hallazgo no ha sido comentado en la literatura revisada.

Sabemos que la hiperplasia gingival y las úlceras a diferentes niveles pueden ser depósito de células leucémicas; estas manifestaciones de la enfermedad estuvieron presentes en 8 y 5 de nuestros pacientes respectivamente. La infiltración leucémica no pudo ser comprobada mediante biopsia dadas las condiciones de trombocitopenia por la que cursaban dichos pacientes, de manera indirecta sabemos que sí cursaban con infiltración leucémica a esos niveles ya que dichas manifestaciones fueron desapareciendo durante la aplicación de quimioterapia.

Finalmente quiero insistir en que este estudio queda abierto para continuarlo o, mejor aún para ampliarlo, realizando estudios que contemplen la búsqueda de manifestaciones cutaneas en cualquier tipo de paciente hematológico, es decir, en pacientes con la patología que hoy nos ha ocupado y, en los que cursen con cualquier otro problema linfoproliferativo, adultos o infantes, ya que, esta rama de la medicina actual nos ofrece un amplio campo para la investigación dermatológica.

ICONOGRAFIA



Fig. 1 Alopecia en leucemia

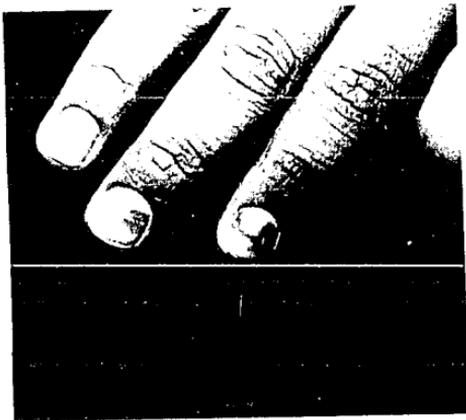


Fig. 2 Pigmentación Ungueal

FALLA DE ORIGEN



Fig. 3 Infiltración leucémica a piel

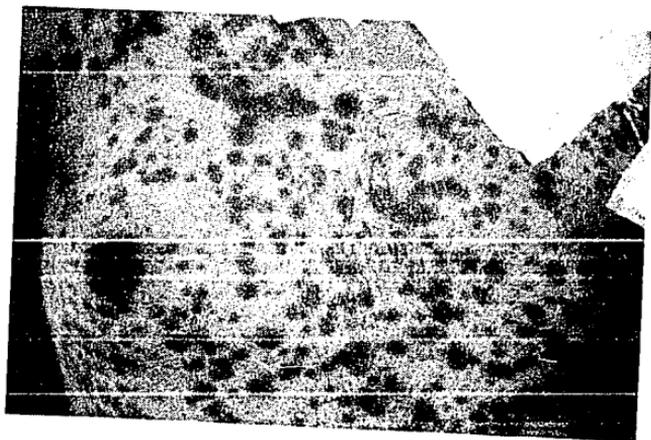


Fig. 4 Infiltración leucémica a piel. Detalle

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

- 1.- Plascencia, M.A.: Leucemias agudas no linfoides. Rev. Medicine. Tercera ed., Mex. Agosto 1989 p:444-49
- 2.- Sales, C.V.: Leucemia aguda no linfoblástica. Rev. Medicine tercera ed. Mex., Agosto 1985 p: 533-39
- 3.- Martín, O.E.: Dermatología y Hematología relación interdisciplinaria. Rev. Piel. Vol.7. No.5 Ed. Doyma Barcelona Esp. p: 221-23
- 4.- Oturriño, J.: Procesos linfoproliferativos crónicos con expresión leucémica. Rev. Medicine tercera ed., Mex. Agosto 1989 p: 462-73
- 5.- Volea, M.V.: Leucemia aguda linfoblástica. Rev. Medicine tercera ed., Mex. Agosto 1989 p:456-61
- 6.- Bernacer. B.M.: Leucemias agudas linfoblásticas. Rev. Medicine segunda ed., Mex. Agosto 1985 p: 502-11
- 7.- Sánchez, F.J.: Síndromes mieloproliferativos crónicos. Rev. Medicine tercera ed., Mex. Agosto 1989 p: 424-37
- 8.- Fitzpatrick, T.B.: Dermatología en Medicina General tercera edición. Ed. Interamericana, Mex. 1988
- 9.- Rook, A.: Tratado de dermatología cuarta edición. Ed. Doyma Mex. 1989
- 10.- Smith, R.S.: Febrile neutrophilic dermatosis in acute myelogenous leukemia. Arch. Derm. Vol.114 March, 1978 p:413-14
- 11.- Cooper, P.H.: Acute neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome) and mieloproliferative disorders. Cancer Vol. 51, No.8 April 1983 p. 1518-26
- 12.- Klock, J.C.: Febrile neutrophilic dermatosis in acute myelogenous leukemia. Cancer Vol.37, No.2 February 1976 p:222-27
- 13.- Cohen, P.R.: Sweet's syndrome and malignancy. The American journal of Medicine. Vol.82, June 1987 p: 1220-26
- 14.- Spector, J.I.: Sweet's syndrome asociation with acute leukemia. JAMA Vol.244, No.10. 1980 p:1131-32
- 15.- Goodfellow.: Sweet's syndrome and acute myeloid leukemia. The Lancet, Sept.1, 1979 p: 478-79
- 16.- Sánchez, F.M.: Síndrome de Sweet asociado a leucosis mieloide crónica en fase proliferativa. Rev. Clin. Esp. Vol.186 No.4, 1985 p: 196-7

- 17.- Zamora, M.E.: Síndrome de Sweet estudiado en diez casos y revisión de la literatura. Rev. Clin. Esp. Vol.186 No.6, Abril 1990 p: 264-69
- 18.- Costello, M.J.: Cutaneous manifestations of myelogenous leukemia. Arch. Derm. Vol.71(2) 1955 p: 605-14
- 19.- Perry, H.O.: Bullous pioderma gangrenosum and leukemia. Arch. Derm. Vol.106, Dec.,1972 p: 901-905
- 20.- Bernard, P.J.: Erythema nodosum as the initial manifestation of leukemia. Arch. Derm. Vol.89 March.,1964 p:339-41
- 21.- Kawano, F.: Variation in the clinical courses of adult T cell leukemia. Cancer Vol.55, No.4 Feb.15, 1985 p: 851-56
- 22.- Braverman, I.M.: Bowen's disease and internal cancer. JAMA Vol.266, No.6 Aug.1991 p: 842-43
- 23.- Uchiyama, T.: Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. Blood Vol.50,No.3 Sept. 1977 p:481-92
- 24.- Morier, P.: Juvenile chronic granulocytic leukemia, juvenile xantogranulomas and neurofibromatosis case report and review of literature. J. Am. Acad. Dermatol. Vol.22 No.5 part 2 May 1990 p:962-65
- 25.- Cooper, P.H.: Association of juvenile xantogranuloma with juvenile myeloid leukemia. Arch. Derm. Vol.120 March. 1974 p:371-75
- 26.- Chan, H.L.: Cutaneous manifestations of adult T cell leukemia/linfoma. Journal of the Amer. Acad. Derm. Vol.13 No.2 part 1 Aug.1985 p: 213-19
- 27.- Peter, H.: Skin markers of malignancy. Arch. Derm. Vol.102 Dec. 1970 p: 680-92
- 28.- Poole, S.: Cutaneous markers of internal malignancy. J. Am. Acad. Dermatol. Vol.28 No.1 Jan.1993 p: 1-13
- 29.- Poole, S.: Cutaneous markers of internal malignancy. Part 2. J. Am. Acad. Dermatol. Vol.28 Feb. 1993 p: 147-64
- 30.- Abrahams, I.: 101 cases of exfoliative dermatitis. Arch. Dermatol. Vol.87, Jan.1963 p: 136-41
- 31.- Nicolis, G.D.: Exfoliative dermatitis. Arch. Dermatol. Vol.108, Dec. 1973 p: 788-97

32.- Graham, J.H.: Bowen's disease and its relationship to systemic cancer. Arch. of Derm. Vol.80 Aug. 1959 p: 133-59

33.- Sokal, J.E.:Varicella-zoster infection in Hodgkin's disease clinical and epidemiological aspects. A.M. Journal of Med. Vol.39, Sept. 1965 p: 452-63

34.- Diagnosis: Leukemia cutis. In Arch. Dermatol. Vol.126, Nov.1990 p: 1497-1502

35.- Merselis, J.G.: Disseminated herpes zoster a report of 17 cases. Arch. of Internal Medicine.Vol.113 May 1964 p: 679-86

36.- Chren, M.: Rashes in immunocompromised cancer patients. Arch. Dermatol. Vol.129 Feb.1993 p: 175-81

37.- Cutaneous tipe of adult T cell leukemia/linphoma in a french west indian woman. In J. Am. Acad. Dermatol. Vol.23, No.5 Nov.1990 p: 994-1000