UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

IMPORTANCIA DEL DIAGNOSTICO DE LA LEUCEMIA PARA EL CIRUJANO DENTISTA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A :

Patricia Vite Alvarez

MEXICO, D. F. 1977

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

A mi maestro y director de tesis:

Dr. VICTOR DIAZ PLIEGO
a quien por sus atenciones
y buenos consejos estaré en
eterna gratitud.

AL HONORABLE JURADO.

A MI AMIGO:

DR. PABLO FUENTES S.

En agradecimiento por su dedicación y ayuda desinteresada, en la colaboración de esta tesis.

A MIS TIAS Y PRIMAS:

Con afecto.

IMPORTANCIA DEL DIAGNOSTICO DE LA LEUCEMIA PARA EL CIRUJANO DENTISTA.

1. Introducción
2. Definición
3. Historia
4. Etiología
   a) Influencias hereditarias y familiares
   b) Edad
   c) Relación con infecciones
   d) Influencias de toxinas y medicamentos
   e) Influencias de los traumatismos
   f) Influencias de los virus
5. Histopatología
   a) La médula ósea
   b) El bazo
   c) El hígado
   d) Alteraciones secundarias
6. Microscópicamente
7. Manifestaciones clínicas generales
8. Manifestaciones orales.
9. Diagnóstico diferencial
10. Diagnóstico
11. Pronóstico en leucemias agudas
12. Pronóstico en leucemias crónicas
13. Tratamiento
14. Casos clínicos
15. Conclusiones
16. Bibliografía.

I N T R O D U C C I O N

Suele afirmarse que el potencial absoluto de-crecimiento y desarrollo del ser humano se encuentra contenido en el huevo fertilizado en el momento de la-concepción. El grado en que ese potencial se cumple depende de la herencia genética y los factores ambientales. No es mucho lo que se puede hacer en lo atinente al legado genético de un niño, no obstante los factores ambientales pueden ser ventajosamente modificados o reguladosen beneficio del ser humano.

Así como todo niño tiene el derecho y el privilegio de crecer y desarrollarse hasta el límite máximo de su capacidad heredada -y, a ser posible, ir más allá-inclusive-, así también el adulto tiene derecho a una vida productiva, en el clímax de sus capacidades físicas e intelectuales.

Es por esta razón que el trabajo presentado - aquí como tesis pretende llevar un mensaje a los miem--- bros de la profesión odontológica, con el objeto de dirigir su atención hacia el diagnóstico oportuno de los problemas hemáticos, en especial la leucemia.

En algunos pacientes afectados de leucemia, - los signos orales son patognomónicos de la enfermedad, y por tanto el cirujano dentista debe conocer su sintomatología y adquirir conciencia de las ventajas, desventajas

y riesgos que implica el tratamiento de un paciente leucémico.

En la actualidad, se ha observado un incremento en el número de casos de leucemia -hecho que ha sido comprobado estadísticamente-, en especial en las formas agudas sin que se haya producido una depresión acentuada en las formas crónicas. Esto debe constituir un buen motivo para que el cirujano dentista se interese por el diagnóstico de las manifestaciones orales.

Asimismo, es preciso enfatizar la obligación del médico odontólogo en el sentido de proteger a sus pacientes y a su propia persona de los RX ionizantes administrados indiscriminadamente, así como contra otros agentes carcinogénicos, cooperando con sus conocimientos médicos a la aplicación de un tratamiento oportuno y adecuado, con el objeto de prolongar -en la medida de lo posible- la vida del paciente.

D E F I N I C I O N

La leucemia es un estado patológico de etiología desconocida que desemboca en la muerte, caracterizado por una extensa proliferación de leucocitos y sus precursores en los tejidos del organismo. SUele acompañarse de alteraciones cuali y cuantitativas de los glóbulos rojos de la sangre circulante.

H I S T O R I A

Aun cuando pueden encontrarse desde los tiempos de Hipócrates descripciones referentes a lo que en la actualidad puede considerarse como leucemia, los primeros conocimientos de la enfermedad datan de 1839 a 1845, cuando Donné realizó las primeras observaciones microscópicas, al tiempo que Cragie, Bennet y Virchow diferenciaron la entidad clínica. Virchow descubrió que las células afectadas eran leucocitos y distinguió una forma linfática y otra esplénica. Mediante la aplicación de los métodos de tinción sanguínea de Ehrlich, esta última forma fué identificada por Newman en 1891 como mielocítica.

La leucemia aguda fue descrita por Von Friedrich en 1857, y Naegeli en 1900, hizo la diferenciación linfoblástica.

Con la utilización de un equipo terapéutico a base de RX fue posible realizar -con posterioridad a 1920- una forma de tratamiento paliativo de la leucemia. Este fue logrado aun antes de que se dispusiera de los

antagonistas del ácido fólico y de la aplicación de los corticoesteroides en 1948 y 1949.

Ninguno de los tratamientos anteriores produjo un efecto favorable en la leucemia aguda. Cabe mencionar sin embargo que, en la búsqueda de un medio de curación de la leucemia, algunos pacientes se encuentran vivos actualmente y han permanecido en remisión durante cinco a quince años. No obstante, para fines prácticos debe tenerse en cuenta que la leucemia todavía es incurable; si bien las investigaciones acerca de su etiología son promisorias, los progresos hacia su cura prevención avanzan a pasos lentos.

La leucemia es una causa importante de mortalidad. Si observamos las estadísticas encontraremos que la frecuencia de muertes por leucemia se ha incrementado en casi cuatro veces desde 1920 a 1958.

En 1920 fue de 2 / 100,000 habitantes.

En 1958 se incrementó a 7.2 / 100,000 habitantes; cifra que se calcula ha mantenídose invariable hasta 1967. Se estima que en los Estados Unidos han muerto 14,400 personas a causa de esta enfermedad. El aumento de 1920 a 1958 se debió primordialmente a la creciente precisión de los diagnósticos, pero parece existir un aumento real de frecuencia entre los adultos.

Actualmente la leucemia es la principal causa de muerte en niños entre los 4 y los 14 años de edad. La leucemia aguda da muerte a más de 2,100 niños al año en Estados Unidos; se estima que cada año son diagnosti-

cados más de 100,000 casos nuevos de leucemia. En 1969, las muertes por leucemia alcanzaron un número mayor que las debidas a viruela, escarlatina, poliomielitis, paludismo, fiebre tifoidea y difteria en conjunto. Este aumento es real, y no obedece sólo a diagnósticos más precisos ni a la prolongación de la vida media de la población.

La leucemia es considerada como una enfermedad universal. En la edad pediátrica es la más frecuente de las neoplasias malignas.

En el Hospital Infantil de México la frecuencia fue de 0.37% de todas las admisiones, y de 25% de los tumores malignos.

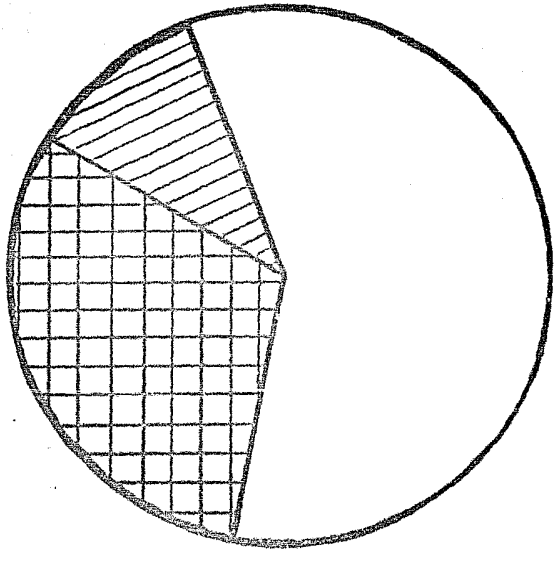
Ataca por igual a rodas las razas y en cualquier clima, independientemente de la condición social o económica de las personas. Predomina ligeramente en los varones. La edad promedio corresponde a los primeros cinco años de la vida; también se observa un aumento entre los 8 y 9 años de edad. Excepcionalmente se ha encontrado leucemia en los recién nacidos.

Existe la posibilidad de que varios miembros de una misma familia sean afectados por esta enfermedad, y, en ocasiones, se ha comprobado la existencia de leucemia aguda en tres miembros de la misma familia, e incluso entre hermanos gemelos.

Leucemia Linfocítica crónica 11%

Leucemia Mielocítica crónica 32%

Leucemias Agudas 57%



Frecuencia relativa de las distintas variedades de leucemia en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

E T I O L O G I A

La causa de la leucemia está envuelta en el - misterio de origen de todas las neoplasias, aunque se -- han reconocido ciertos factores contribuyentes como son: la radiación ionizante, la predisposición genética y virus.

Datos tales como la proliferación desenfrenada de células, la hiperproducción de formas inmaduras indiferenciadas que presentan anomalías morfológicas y bioquímicas, la infiltración de los tejidos normales y el - establecimiento de colonias en órganos a distancia sugieren que se trata de una neoplasía maligna.

Un dato muy constante en las células leucémicas de la leucemia mielocítica crónica es una alteración cromosómica que afecta a uno de los cuatro autosomas más pequeños y que se conoce como cromosoma Filadelfia (PH). El cromosoma Ph se encuentra en las células de la sangre periférica y en las células medulares de las series eritrocítica y granulocítica pero no en las células de - - otros tejidos. La incidencia de leucemia aguda es elevada entre los pacientes con Síndrome de Down, en los cuales existe un cromosoma adicional (trisomía 21). La anomalía cromosómica del grupo 21-22 parece asociarse a este tipo de leucemia.

A lo largo de los años, se han acumulado pruebas de que las radiaciones ionizantes son leucemógenos.- Puede producirse leucemia después de administrar peque-- ñas dosis repetidas. (por ejem. en los radiólogos y en-

los pacientes tratados por espondiloartritis anquilopoyética) o puede ser producida por una única dosis masiva - (por ejemplo en personas que sobrevivieron a las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki. Se ha observado que la leucemia es 1.7 más frecuente entre los médicos que entre los demás varones en general. Esta enfermedad se ha descrito diversas veces en personas expuestas en forma crónica a la acción de las radiaciones, y - los datos disponibles indican que su frecuencia en los - radió logos es de ocho veces a diez veces mayor que en - los no radiólogos y ha sido más frecuente entre las personas de raza blanca que entre los negros.

Influencias hereditarias y familiares

Existen varios informes acerca de leucemia en- diveros miembros de una familia, así como en hermanos gemelos. En un reciente escrito se describen 6 personas - con leucemia linfocítica que comprenden 2 generaciones - de una familia. En otro se describen tres casos de leucemia en tres hermanos, habiendo aparecido la enfermedad a los 39, 45 y 55 años respectivamente. En dos de ellos fue del tipo linfocítico crónico y del mielocítico crónico y del mielocítico crónico en el tercer. No todos los casos referidos pueden aceptarse como verdaderas leucemias no excediendo probablemente de 35 los casos familiares auténticos. La probabilidad por lo tanto, de que se observe mas de uno en una familia es muy pequeña. No -- obstante, ya se ha indicado que la existencia de una enfermedad tan rara en varios miembros de una familia, no- puede deberse solo a la casualidad.

Es notable que aunque la leucemia mieloide es- en general más frecuente que la linfocítica, se ha observado esta última seis veces más en los casos familiares- que la primera. A consecuencia de estas observaciones - se ha llegado a la conclusión de que los factores hereditarios influyen en la etiología de la leucemia. La forma de heredarse, sobre todo, en lo que se refiere a la - leucemia linfocítica, se describe como un tipo autosomático dominante condicional, con gran variación en el fenotipo debido a otros genes o a influencias externas.

Edad. Se ha observado leucemia en recién nacidos (leucemia congénita) en unos 20 casos. La propor--- ción entre los tipos mielógeno y linfógeno, fue en estos casos de 5 a 1. Se han referido leucemias en los lactantes y las estadísticas indican, que se presentan más a - menudo en los primeros cinco años de la vida que en ninguna otra edad. Hasta los veinte la mayor parte de los- casos son agudos, desde ésta época hasta los cincuenta,- es mayor la frecuencia de la leucemia mielocítica, mientras después de los cincuenta es mayor la frecuencia de- la linfocítica crónica.

Sin embargo, no debe deducirse de esto que la- leucemia aguda no aparece nunca en viejos, ni que no puede encontrarse leucemia crónica en niños. Se ha referido leucemia mieloblástica aguda en un hombre de 80 años- de edad. Uno de nuestros pacientes tenía un niño de - - seis años, quien padecía leucemia mielocítica crónica -- desde hacía 22 meses. Esto lo hemos visto en 3 niños de

menos de 3 meses de edad. La leucemia monocítica crónica, que más a menudo es aguda que crónica, predomina en las edades medianas de la vida.

Relación con infecciones. Como no se sabe nada acerca de la causa de la leucemia, se ha prestado - - atención a la coexistencia de leucemia y diversas enfermedades, así como su desarrollo después de traumatismos. Desde el punto de vista clínico, la leucemia aguda semeja una sepsis fulminante. Sin embargo, debe hacerse notar que las pruebas indiscriminatorias de microorganis-- mos como causa de leucemia son muy escasas y deficientes. Las puertas de entrada habituales para la inyección, como los aparato digestivo y respiratorio, suelen aparecer en general desprovistos de signos de enfermedad en tanto que la infiltración de órganos y tejidos tan característica de la leucemia, no se encuentra en enfermedades de orígen infeccioso reconocido.

Influencias de toxinas y medicamentos. Se ha expresado la idea de que la leucemia era causada por acción de alguna toxina, que podría ser producida por una infección. También se ha pensado que toxinas exógenas - serían responsables del orígen del proceso leucémico. Se ha observado leucemia en personas expuestas a la acción de ciertos productos químicos, sobre todo benzol ciertas drogas como la fenil butazona, piridina y colorantes de anilina. A consecuencia de inyecciones de benzol, se -- han producido, en el ratón blanco, leucemia y procesos - leucemoides en el 15% de los animales. Habiéndose refe-

rido proporciones menores de animales afectados a consecuencia de inyecciones de indol, clorhidrato de hidroxilamina, alquitrán y un compuesto de dibenzantraceno.

Influencia de los traumatismos. Se han descrito mas de 70 casos de leucemia consecutivos a traumatismos. La mayor parte de los traumatismos consistieron en contusiones abdominales, mientras en algunos casos causaron fracturas óseas. La leucemia salvo raras excepciones, fue de la variedad mielocítica. No existen pruebas concluyentes de haberse producido leucemia por la lesión en ninguno de estos casos. Sin embargo no se puede negar la posibilidad de que se hubiera agravado una leucemia preexistente o asintomática. Los intentos de producir leucemia en los animales por traumatismos no han tenido éxito.

Influencia de los virus. En las aves y los ratones, la leucemia es producida por virus y dichos virus leucemógenos se transmiten verticalmente de madre a hijos. Esto no se ha demostrado en el hombre y existen pocas pruebas epidemiológicas de que la leucemia humana sea de orígen vírico. Sin embargo, dado que algunos virus hacen que cultivos del tejido hepático sufran una transformación maligna y produzcan anomalías cromosómicas, no puede excluirse una etiología vírica y es posible que el virus de la leucemia del hombre sea demasiado pequeño para poderlo detectar mediante los estudios llevados a cabo hasta la fecha.

Hay una hipotesis en aceptar que tal vez el agente causal de las leucemias sea un virus congénito, -

cuya acción cuando se manifiesta, lo es después de períodos variables de tiempo o bien en distintas generaciones y bajo la influencia de factores predisponentes (congénito o constitucionales) o precipitantes como la radiación.

H I S T O P A T O L O G I A

La leucemia es una enfermedad en la que existe una proliferación anárquica e ilimitada de leucocitos,- muchos de los cuales no llegan a la madurez.

Los leucocitos se acumulan en sus lugares de - origen, infiltran la médula ósea y otros tejidos y generalmente, aunque no de modo invariable aparecen en gran-número en la sangre periférica.

La progresiva hiperplasia del sistema retículo endotelial, con una transformación comprobable de sus células en monocitos, ha sido considerada por algunos in-- vestigadores (Downey) como la alteración tisular básica- de la leucemia monocítica del género Schilling.

Algunos otros han propuesto un concepto morfológico del padecimiento a diferenciación monocítica de - las células reticulares primitivas de los órganos y tejidos internos (Robb Smith).

Se encuentra infiltración difusa de células -- anormales en médula ósea, hígado, bazo y otros tejidos,- fenómeno análogo a la diseminación metastásica de un cancer de tejidos macizos.

Por lo regular el número de leucocitos en sangre periférica, está muy aumentado, en ocasiones 100,000 /Mm. (3) de sangre, o más, en la circulación hay número- subnormal de leucocitos; esta variante se llama leucemia aleucémica o leucemia leucopénica.

Sin embargo, incluso en estos casos, parte de los leucocitos en sangre periférica son inmaduros y anormales, y la infiltración de órganos y tejidos guarda semejanza con la observada en casos mas característicos. A menos que se añada el calificativo aleucémica, nos referimos a la forma corriente de leucemia con aumento del número de leucocitos en sangre periférica.

Desde el punto de vista teórico, debiera ser posible que ocurrieran leucemias mielógena, linfocítica y monocítica agudas y crónicas.

Sin embargo en la práctica, la leucemia monocítica crónica es muy poco frecuente, y quiza no exista, aunque las leucemias mielógenas y monocíticas, puras y agudas son entidades plenamente conocidas, se observan muchos casos agudos de leucemia mielógena y monocítica mixta, lo cual sugiere que por lo menos en algunas, las células inmaduras en la médula ósea pueden experimentar diferenciación simultánea, siguiendo las líneas mielógena y monocítica.

De vez en cuando se advierte leucemia fulminante con formas inmaduras en la sangre; estas células anormales en ocasiones están tan poco diferenciadas que se justifica el nombre de leucemia de células madres.

En términos generales, las leucemias crónicas presentan el número máximo de leucocitos, y los glóbulos blancos en la circulación, suelen ser de la variedad más madura.

En cambio, en las leucemias agudas quizá solo-

haya aumento moderado del número de leucocitos (30,000 a 100,000 por Mn. (3) pero es más probable que los elementos sean "citoblastos" más primitivos.

No puede predecirse el comportamiento biológico de la leucemia. Enfermedades que han tenido curso crónico poco activo durante largo tiempo bruscaMente pueden poner en libertad abundantes "leucoblastos"- muy inmaduros en la sangre periférica y adoptar el aspecto de leucemia aguda.

Estos ataques a menudo se llaman "crisis de- leucoblastos". En estas circunstancias, el fenóneno - corresponde al del cuadro fulminante agudo de leucemia.

Hay pacientes en los cuales la enfermedad comienza con linfoma (neoplasia del tejido linfoide) y - en el curso del padecimiento comienzan a presentarse - células leucémicas en la sangre.

En casi todas estas circunstancias, el tipo- de leucemia corresponde al cuadro histogénico de linfoma. Así pues sería lógico suponer que el linfosarcoma produzca leucemia linfocítica, y el sarcoma de células del reticulo, leucemia histiocítica.

De manera análoga, las masas sólidas de células plasmáticas que forman el plasmacitoma o el mieloma múltiple a veces origina leucemia plasmocítica de - células plasmáticas.

Aun que las varias formas de leucemia difieren por los tipos específicos de células que partici--

pan, todas tienden a producir determinadas alteraciones-morfológicas básicas que pudieran considerarse el cuadro anatómico general de la leucemia.

Conviene clasificar estas alteraciones en dos-grupos:

Cambios primarios que guardan relación directa con la proliferación anormal de leucocitos.

Cambios secundarios que resultan del efecto -- destructor de los infiltrados celulares y las neoforma-- ciones, que se observan en órganos y tejidos.

Las leucemias se caracterizan fundamentalmente por infiltración anormal de médula ósea, bazo, ganglios-linfáticos, hígado y riñones.

Puede participar cualquier otro tejido de la - economia, pero ello es menos frecuente, y por lo regular el ataque es menos grave que en los órganos mencionados.

Las células leucémicas guardan mayor o menor - semejanza con los equivalentes normales en médula ósea o ganglios linfáticos, con la posible excepción de que - - tienden más a la inmadurez y quizá en células esparcidas, aisladas haya cierta atípia anaplásica.

LA MEDULA OSEA

En los casos plenamente desarrollados tiene color pardo rojizo o blanco grisáseo, lo cual depende de que la hematopoyesis normal es excedida por masas de leucocitos.

La substitución de la médula ósea comienza enfocos pero al progresar la enfermedad, se torna generalizada y afecta toda la médula ósea roja normalmente activa. A veces se extiende a zonas de médula ósea amarilla o adiposa. Al avanzar la enfermedad, las células originales de la médula ósea son substituídas progresivamente.

Las células neoplásicas invaden y causan erosión del hueso esponjoso y cortical. Hay ataque de todos los huesos, pero los fenómenos suelen manifestarse inicialmente y son más floridos en cuerpos vertebrales, esternón, costillas y pelvis.

En ocasiones los infiltrados óseos en la leucemia mielógena se convierten en masas tumorales llamadas CLOROMAS.

Pueden presentarse dentro del hueso o en la región subperióstica en cualquier sitio del esqueleto, pero por lo regular atacan el cráneo.

Los tumores tienen color verde neto al examinarlos por primera vez, pero este color rápidamente se desvanece cuando se oxida el pigmento, cuyo caracter no se ha dilucidado.

Puede recuperarse el color valiéndose de agen--

tes reductores, de la índole del peróxido de hidrógeno e hiposulfito. Por su caracter de variantes del infiltrado mielógeno, estos tumores son de cierto interés, pero no tienen importancia clínica específica.

En todas las formas de leucemia los ganglios -- linfáticos suelen estar aumentados de volúmen, sin embargo varía mucho el grado de crecimiento.

Como se supone que la leucemia linfática se origina dentro de los focos linfoides de la médula ósea y - en los ganglios, [illegible] la linfadenopatía mas notable - - (con ganglios de [illegible] de diámetro) [illegible]

En la leucemia mielógena el aumento de volumen-ganglionar es mucho menos notable, y en la monocítica la linfadenopatía solo tiene gravedad moderada a mínima.

En todas las leucemias es característico que -- los ganglios atacados permanezcan discretos, de consis-- tencia semejante al caucho y homogéneos, caracteres que-permiten distinguirlos del ataque inflamatorio, en el -- cual están fusionados, a veces blandos y fluctuantes.

La superficie de corte es blanda de color blanco grisáseo, y tiende a sobre-salir de la cápsula.

En la linfadenopatía interna pueden presentarse áreas de hemorrágia o infarto. El ataque no es uniforme en todos los ganglios de la economía y la distribución - de la linfadenopatía varía mucho según los sujetos.

En el examen histológico, se aprecia que los --

ganglios están invadidos parcial o completamente por las células monoplásicas, en grado aproximadamente proporcional al aumento de volumen del ganglio y el período evolutivo de la leucemia.

Por último los senos son invadidos y se borran todas las estructuras, incluyendo los centros germinativos. Las células leucémicas pueden invadir la cápsula ganglionar y derramarse hacia los tejidos adyacentes.

Esta invasión completa de los ganglios es muy característica de la leucemia linfática, algo menos en la mielógena, y es menos notable aún en la monocítica.

EL BAZO

Está invariablemente más o menos aumentado de volumen. La esplenomegalia más notable depende de leucemia mielógena: no es raro que el bazo pese 5 Kg. o más.

En estas circunstancias, el órgano puede llenar casi la cavidad abdominal y extenderse hacia la pelvis.

En la leucemia linfática, el peso del bazo rara vez excede de 2.5 Kg. En la leucemia monocítica es raro que el peso del bazo exceda de un kilogramo. En todos los casos la cápsula se engruesa y con frecuencia hay adherencias fibrosas hacia los tejidos vecinos.

En el corte del parénquima esplénico suele ser más consistente que el normal y tiene color gris sucio.

En la esplenomegalia intensa los nódulos esplénicos normales se hacen vagos y el tejido adopta aspecto

hemorrágico. Sin embargo, es difícil que este borramiento completo ocurra en el ataque mínimo causado por leucemia monocítica.

En la leucemia mielógena, muchas veces se presentan grandes áreas de necrósis, como mapas de color amarillo blanco.

Desde el punto de vista histológico, las infiltraciones leucémicas del bazo presentan los cuadros descritos para los ganglios linfáticos, varían desde invasión focal a difusa hasta desaparición progresiva de la arquitectura normal de las áreas atacadas.

EL HIGADO

Suele estar aumentado de volumen en todas las formas de leucemia, pero no tanto como el bazo. La hepatomegalia puede ser más notable en la leucemia linfática que en las demas, pero es raro que el peso del hígado exceda de 2.5 Kg.

El ataque hepático por lo regular presenta carácter difuso, en consecuencia, no produce alteraniones notables en la superficie de corte.

Sin embargo, en algún caso hay conglomerantes irregulares alrededor de las áreas portales, que originan moteado difuso, fino apreciable a simple vista.

En ocasiones se presentan focos masivos de infiltración de tejido gris blanco, muy semejantes a las metástasis de otras formas de cáncer.

El infiltrado hepático suele presentar imâgenes microscópicas más o menos peculiares para cada forma de-leucemia.

En la leucemia mielógena, el infiltrado no es - preciso y se descubre en todo el lobulillo.

En las triadas portales pueden descubrirse algunos acúmulos de células, pero además hay células dispersas en los cordones hepáticos por debajo de las paredes sinosoidales.

En la leucemia linfática la infiltración se localiza característicamente en las áreas portales. En esta discrásia son respetadas relativamente las regiones - centrales del lobulillo.

El infiltrado hepático en la leucemia monocítica es menos notable, a menudo no la hay, tiende a presentas los caracteres descritos en la leucemia mielógena, - la leucemia de células plasmáticas en hígado, adopta dos formas, modular y difusa.

Con frecuencia se observa infiltración leucémica en riñón suprarenales, tiroides, miocardio y muchos - otros tejidos de la economía.

En todos estos sitios el infiltrado comienza como pequeños conglomerados perivasculares, que difunden - progresivamente por el estroma del órgano.

Al acumularse las células en número suficiente- pueden comprimir y destruir las estructuras parenquimatosas vecinas.

La infiltración muy abundante puede causar áreas de color gris pálido visibles por inspección. Sin embargo, estos infiltrados, suelen diferir de las metástasis corrientes.

Tienden a estar menos bien circunscritos y a ser más difusos, de manera que no borran la estructura subyacente, tanto como la metástasis de otros tipos de neoplasias malignas.

Debe mencionarse en especial la infiltración leucémica de piel y mucosa gingival. Ocasionalmente se acumulan células anormales en el tejido conectivo dérmico y subcutáneo (leucemia cutánea). Ello causa formas variables de máculas o pápulas planas o elevadas, cuyo color varía del blanquecino al rojo.

Los infiltrados gingivales son particularmente característicos de la leucemia monocítica, los pacientes presentan tumefacción e hipertrofia del borde gingival, a menudo los tejidos blancos atacados sangran abundantemente o presentan infección bacteriana secundaria, que produce alteraciones necróticas superficiales.

Alteraciones secundarias. Llamamos alteraciones secundarias a las lesiones que resultan del efecto destructor y erosivo del infiltrado leucémico.

El ataque de médula ósea va seguido característicamente de anemia y trombocitopenia. La anemia es de caracter mielocítica, puede ser muy grave y origniar anoxia generalizada y local.

La trombocitopenia causa hemorragia, una de las manifestaciones más características de todas las formas de leucemia.

En la piel pueden ocurrir, púrpura, equimosis, acompañadas de infiltración leucémica o sin ella. En la leucemia avanzada son frecuentes las hemorragias en las encías, y focos hemorrágicos en vejiga, mucosa de pelvis y cálices renales serosas que revisten las cavidades corporales, envolturas serosas de las vísceras, sobre todo corazón y pulmón.

No es raro que no se presenten hematomas intraparenquimatosas, por lo regular en el cerebro, muchas veces la tendencia hemorrágica difusa es el dato anatómico más notable en la necropsia.

El número de leucocitos suele estar elevado en la leucemia, pero los glóbulos blancos anormales circulantes poseen poca capacidad defensiva.

Esta pérdida de leucocitos de función normal aumenta la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, que pueden atacar cualquier órgano sitio del cuerpo, pero son particularmente frecuentes en boca, piel, pulmón, riñón, vejiga y colon.

Las infecciones bacterianas en la leucemia, son bastante parecidas que las observadas en la granulocitopenia, ambas tienen como denominador común la deficiencia de leucocitos funcionales.

La proliferación leucémica en la médula ósea --

causa dilatación de los espacios nodulares, invade el -- hueso esponjoso y el cortical, y origina osteoporósis -- con aumento de zonas radiolúcidas.

Los infiltrados en otros tejidos y órganos permanecen circunscritos al tejido conectivo intersticial.- Así pues los elementos parenquimatosos suelen estar separados, pero sin lesión grave.

Por ello la insuficiencia hepática, renal o cardíaca, es muy rara en estas circunstancias, solo en ca-- sos excepcionales el aumento de los ganglios portahepáticos comprime los conductos biliares extrahepáticos lo suficiente para causar ictericia obstructiva.

Microscópicamente. En cortes microscópicos preparados a partir de las lesiones bucales se revelan, una infiltración densa del tejido conectivo por células inmaduras de las series linfoídea, mielógena o monocítica.

En la leucemia linfocítica, las mismas consis-- ten en células que se parecen a linfocitos o poseen nú-- cleos hipercromáticos algo mayores.

En la leucemia mielógena, las células infiltrantes tienen núcleos lobulados y cantidades variables de - gránulos citoplasmáticos, por lo cual se parecen a mieloblastos y mielocitos.

En la leucemia monocítica, las clélulas infil-- tradas se asemejan a monocitos atípicos o a histiocitos.

MANIFESTACIONES CLINICAS GENERALES

En la leucemia aguda los síntomas muchas veces aparecen bruscamente, con fiebre, postración, palidez rápidamente creciente, dolores óseos o articulares, hemorragias de mucosa o piel, agrandamiento brusco de ganglios linfáticos, o úlceras en la cavidad oral. Sin embargo, no es raro, sobre todo en adultos, en comienzo más gradual, con el paciente que va resintiendo en plazo de uno a dos meses debilidad progresiva, anorexia, palidez y febrícula. Con sorprendente frecuencia el enfermo señala que su mala salud comenzó con una infección respiratoria alta; en lugar de un rápido restablecimiento aumenta la postración y aparecen los demás síntomas.

Las manifestaciones clínicas de leucemia aguda se producen por proliferación e infiltración de células, anemia, hemorragia e infección; como pueden estar afectados prácticamente todos los órganos y tejidos, los signos y síntomas son extraordinariamente variables. La fiebre es casi obligada en el curso de la enfermedad. El aumento de temperatura puede ser ligero o intenso, contínuo o en agujas. En la mayor parte de casos puede identificarse una infección causal. Son frecuentes las infecciones de vías respiratorias, pielonefrítis, septicemia y lesiones ulcerosas o abcesos, en particular en regiones densamente pobladas de bacterias (cavidad bucal, recto, piel). Además de las bacterias patogénicas usuales, gérmenes en estado normal son relativamente poco vi

rulentos pueden causar graves infecciones (proteus, ps.-aeruginosa, etc). Con frecuencia creciente se han descubierto infecciones secundarias diseminadas por hongos, - enfermedad de inclusión citomegálica, infecciones por -- pneumocystic carinni y virosis generalizada, posiblemente por el empleo de antimicrobianos, esteroides suprarrenales y quimioterápicos antileucémicos que pueden facilitar su desarrollo en pacientes con resistencia disminuída. En algunos enfermos en quienes no puede aislarse un microorganismo infectante, la administración de antimicrobianos puede lograr que la temperatura se normalice.- Quedan muy pocos casos en los cuales no puede demostrarse la infección y la terapéutica antimicrobiana no es beneficiosa; entonces la fiebre probablemente esté causada por el estado hipermetabólico general de los pacientes - leucémicos, por el efecto similar a una destrucción tisular producido por el recambio de gran número de células normales destruídas por infiltración, o por infección de virus es otra inadvertida.

La anemia está causada por una combinación de - factores: disminución de la producción de glóbulos rojos o insuficiencia de la eritropoyesis para compensar la vida abreviada de los eritrocitos, un compuesto hemolítico, hemorragia o ambos. Según su gravedad la anemia puede - causar palidez, gran parte de la debilidad, disnea, dilatación cardíaca, incluso insuficiencia cardíaca de gasto elevado. La hemorragia casi siempre puede relacionarse con un número de plaquetas bajo o en disminución (generalmente menos de 20,000/M (c)) pero a veces también se-

han observado anomalías de la coagulación: tiempo de coagulación prolongado, disminución del factor V, fibrinolisis activa e hiperfibrinogenia (sobre todo en la leucemia mielocítica aguda) y, en raros casos, presencia de un anticoagulante circulante.

En la tercera parte, aproximadamente de los pacientes, el agrandamiento de los ganglios linfáticos constituyen el primer signo de leucemia aguda. El agrandamiento generalizado es particularmente frecuente en la forma linfocítica, pero puede ser muy neto en la leucemia mielocítica aguda. Los ganglios tienden a seguir asialados, pueden ser blandos o duros, muchas veces dolorosos y generalmente sin alcanzar un diámetro mayor de 2 o 3 cm., a menos que drenen una zona infectada. Cuando se efectúa biopsia de ganglios en pacientes con leucemia aguda mielocítica o monocítica, deben hacerse preparaciones por contacto y teñirse con colorantes de Wright; los patólogos que examinan preparaciones teñidos con H y E pueden establecer el diagnóstico equivocado de linfoma o de carcinoma anaplástico. El agrandamiento de las amigdalas del timo, o de los ganglios del mediastino anterior, pueden ser tan grave en la leucemia linfoblástica que produzca obstrucción parcial; el tejido linfático en cualquier parte de la economía puede estar invadido, creando síntomas locales como las que simulan una apendicítis aguda. El bazo suele aumentar suficientemente de volumen para extenderse varios centímetros por debajo del reborde costal derecho.

Son frecuentes las petéquias, manifestaciones

purpúricas y equimosis acompañadas a veces de formación de ampollas o zonas de necrósis. En la leucemia aguda monocítica, en particular hasta los leucocitos depósitados en la piel a nivel de zonas purpúricas proliferan formando placas planas y elevadas en las cuales pueden producirse pequeños abcesos. En raros casos puede haber un exantema sarampinoso generalizado. La hemorragia en los bordes gingivales de los dientes, las manchas purpúricas, y las zonas necróticas de ulceración en las cavidades nasal y bucal son manifestaciones frecuentes.

En la leucemia monocitica aguda la infiltración leucémica hace que las encías se vuelvan esponjosas y tan inflamadas e hiperplásticas que los dientes quedan casi cubiertos. Raramente ocurren estos cambios en la leucemia mielocítica aguda. Cuando hay infección en la boca los ganglios linfáticos cervicales y submaxilares pueden alcanzar gran volumen, y la celulitis afectar los tejidos de cara o cuello. La hemorragia retiniana, en forma de flama o de manchas redondeadas con un área blanca central son comunes, también pueden descrubrirse hemorragias en conjuntivas y párpados. Exsoftalmia uni o bilateral se observa en el cloroasma, cuando se forman masas verdosas o nódulos de células leucémicas mieloblásticas en el espacio retroorbitario.

Se han descrito en los pulmones infiltraciones de células leucémicas de tipo miliar, pero de interpretación clínica de los infiltrados pulmonares resulta difícil, por la presencia de bronconeumonía. Es común el de

sarrollo de derrames serosos, sobre todo en los espacios pleurales. La infiltración leucémica del estómago o de otras porciones del tubo digestivo a veces es suficientemente amplia para causar dolor, úlceras y signos de irritabilidad. Es posible la hemorragia gastro-intestinal intensa, generalmente procedente de zonas micóticas que afectan en parte o todo el tubo digestivo, perforación del apéndice, ciego, o íleon terminal.

El absceso perirectal es complicación temida porque raramente cura, tiende a extenderse, causa fiebre y muchas molestias. Las manifestaciones genitourinarias incluyen hematuria venial por infiltración de la pared de la vejiga, infección a cualquier nivel, agrandamiento del riñón a consecuencia de infiltración pero generalmente sin trastorno funcional y, en raros casos, priapismo. Si viene el embarazo durante el curso de una leucemia aguda, el feto raramente sobrevive.

La participación de huesos y articulaciones puede ser espectacular con dolor e hipersensibilidad constantes e intermitentes, y signos de artritis aguda simulando la fiebre reumática aguda o la enfermedad de Still. Estos cambios suelen depender de infiltración subperióstica, y necrósis ósea o ambos. Leucopenia, dolor óseo o necrósis ósea constituyen un complejo clinicopatológico que se descubre en el 15% aproximadamente de los pacientes con leucemia aguda, es menos frecuente la hiperuricemia y no ser rara la nefropatía por ácido úrico (sobre todo durante el tratamiento). Pueden formarse nódulos

subperiósticos a lo largo de la diáfisis de los huesos o la proliferación medular puede causar adelgazamiento de- la corteza y finalmente, fracturas patológicas, muchas - veces hay hipersensibilidad esternal.

Los cambios neurológicos pueden variar según -- los nervios en los cuales se ha producido infiltración,- hemorragia o extención directa de la proliferación leucémica. Pueden estar afectados nervios craneales, proce-- diendo anomalías de movimientos oculares, trastornos de- la visión, sordera, síntomas vestibulares y parálisis facial. La participación de las meninges raquídeas o de - las raíces nerviosas, y las reunitis periféricas, no -- son raras. La meningitis leucémica es particularmente - frecuente en niños, sobre todo varones con leucemia linfocítica aguda, pueden observarse incluso durante el curso de una remisión hematológica lograda terapéuticamente.

Los productos quimioterápicos utilizados para - provocar una remisión no cruzan la barrera hematoencefálica, de manera que las células leucémicas pueden proliferar en las meninges aunque estén inhibidas en otras -- partes. La leucemia meníngea está causada por infiltración aracnoidea, en particular a lo largo del tallo encefálico, resultando de ello obstrucción al curso del líquido cefalorraquídeo, aumento de la presión intracra--- neal, incluso hidrocefalia. Las manifestaciones clínicas principales con náuseas y vómitos, cefalea, letargia, convulsiones, edema de papila, parálisis de nervios craneales, y otros signos neurológicos menos específicos.

No es raro el signo de Kerning. Las suturas --

del cráneo pueden estar abiertas en los niños. El exa-- men del líquido cefalorraquídeo revela presión aumentada, pleocitosis de células anormales (25 a 11,000 / mm(3)) o ambos. Se ha observado a veces acompañando a la meningitis leucémica del hipotalamo, hiperfagia, aumento patológico del peso y trastornos de la conducta (síndrome hipotalámico).

En pacientes con trombocitopenia la hemorragia- intracraneal es fenómeno terminal frecuente, se produce- sobre todo debajo de la aracnoides, aunque frecuentemente se extiende a la substancia cerebral. Otro tipo de - hemorragia intracraneal distintiva ocurre en estos pa--- cientes durante la crisis blástica con recuentos leucocitarios mayores de 100,000 / mm(3); la hemorragia es a nivel de la corteza, pero cuando es masiva puede extenderse a los ventrículos o el espacio subaracnoideo. Se acompaña de nódulos leucémicos dentro de las zonas de hemo-- rragia.

La destrucción localizada de la pared vascular, formación de un nódulo leucémico y hemorragia alrededor- del mismo. La coalescencia de varias de tales lesiones- origina las grandes hemorragias macroscópicas, que clínicamente aparecen como hematomas subepiteliales.

MANIFESTACIONES ORALES

Las lesiones de la mucosa bucal, durante la leucemia están entre las manifestaciones más desagradables identificadas por los Odontólogos y los médicos. El enfermo leucémico presenta una palidez especial y puede tener encías que sangran fácilmente y crecimiento en los ganglios linfáticos del cuello.

Las manifestaciones bucales en orden de frecuencia son: gingivitis inespecífica, hipertrofia gingival, hemorragias gongivales, petéquias sobre las encías y en la mucosa bucal, y por último gingivitis necrótica aguda. Se cree que la frecuencia tan baja de la última lesión se debe al tratamiento con antibióticos, instituidos por el médico tratante.

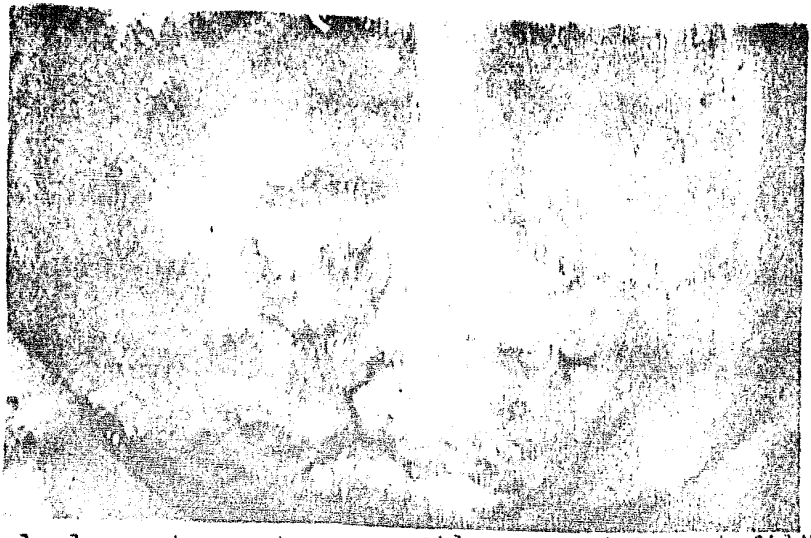
La tumefacción gingival es seguida muchas veces por necrosis y ulceración, dolor dental y edema de cara y labios. Por eso cualquier hiperplasia gingival generalizada, en especial las desarrolladas rápidamente, con o sin hemorragia y crecimiento linfático cervical debe investigarse mediante biopsia o análisis del cuadro hemático. Los enfermos con falta de higiene oral antes del comienzo de su enfermedad pueden presentar obliteración casi completa de los dientes por crecimientos gingivales, tanto de la cara bucal como de la labial. Después se agrega el cuadro típico de la gingivitis necrótica aguda, ulceraciones, sangrado y formaciones de una seudomenbrana grisáces. Las lesiones despiden olor fétido y el enfermo se queja de dolor difuso y sabor metálico.

Las lesiones microscópicas muestran a los leucocitos inmaduros propios del padecimiento, obliterando -- los tejidos normales de la pulpa dental. También se ven infiltraciones leucémicas densas en el hueso alveolar lo que ocasionalmente da dolor dental. En el tejido gingival que cubre los dientes parcialmente salidos se ve - - fragmentación epitelial e hiperemia submucosa, hemorragias y focos extravasculares de leucocitos tumorales.

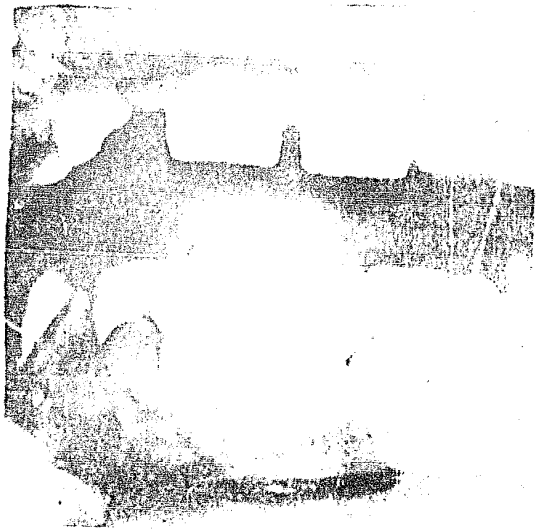
En los enfermos desdentados el epitelio está -- conservado y el hueso se ve densamente infiltrado de células leucémicas, lo que causa su destrucción. Los hallazgos histológicos explican los siguientes datos clínicos: la infiltración leucémica en los tejidos gingivales traumatizados y la ausencia relativa de la infiltración en el tejido conjuntivo gingival de los enfermos desdentados confirman la sospecha de que los cambios gingivales son favorecidos por los traumatismos sobre los tejidos. Por la infiltración de las células tumorales en la submucosa. La hipertrofia de la encía marginal forma -- bolsas falsas, proporcionando un medio ideal para los -- gérmenes que causan estomatitis necrótica aguda. No se desarrollan lesiones en los enfermos muy jóvenes o en -- los que no tienen dientes debido a que el surco gingival es poco profundo en los primeros y ha desaparecido en -- los segundos, así como a la escases de cálculos y a la - ausencia de irritación interdental.

Hipertrofia bilateral del paladar, puede ser el primer signo de una leucemia crónica.

Hipertrofia gingival en una mujer de 49 años con leucemia crónica.



En la leucemia aguda es posible que existan, infiltraciones localizadas de células leucémicas en otros lugares de la mucosa oral especialmente en la lengua.



La hipertrofia gingival puede ser tan importante, que los dientes quedan casi cubiertos por completo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la leucemia aguda puede establecerse por estudio histopatológico de sangre periférica y médula ósea. Se descubre anemia normocrómica y trombocitopenia que van de grado moderado a intenso, en mayoría de los casos en que el paciente acude por primera vez a buscar ayuda médica, o aparecen poco tiempo después. El número total de leucocitos varía también ampliamente, pero se halla dentro de límites normales en el 15% aproximadamente, inferiores a los normales e intensamente leucopénicos en el 25% y aumentados en el 60% de los casos.

En forma característica predominan células muy inmaduras de la capa leucémica, que pueden constituir más del 90% de los leucocitos de la sangre periférica. Con examen poco cuidadoso pueden catalogarse equivocadamente de linfocitos normales. Pero cuando el número normal y total de glóbulos blancos de la sangre es menor la proporción de células leucémicas disminuye, y a veces solo puede identificarse alguna forma anormal ocasional.

Con pocas excepciones la médula ósea obtenida por aspiración está formada por una masa casi sólida de células leucémicas inmaduras, con muy pocos granulocitos normales, eritrocitos nucleados o megacariocitos. La excepción más frecuente ocurre en fase temprana durante el curso de la leucemia mielocítica y monocítica. La médula Puede ser hipocelular y pueden verse un número normal

o casi normal de elementos eritroides, algunos de los -- cuales quizá parezcan megaloblastos (megaloblastoides). Muchas veces es difícil diferenciar los diversos tipos - de leucemia aguda, se necesita prestar atención cuidadosa a los detalles de las células.

Algunos especialistas creen que todas las for-- mas pueden clasificarse, otros afirman que las células - de algunos pacientes son tan jóvenes que en tales cir--- cunstancias hay que utilizar el término "leucemia de célula fundamental". Puede ayudar a identificar los blastos, "la compañía que llevan" por la presencia de formas intermedias y más maduras de la serie leucocitaria. En- la leucemia mielocítica aguda, por ejem. suelen poderse identificar promielocitos o mielocitos. Los gránulos -- son más fáciles de descubrir en estas células inmaduras- con tinciones supravitales o de peroxidasa, que en coloración de Wrigth se manifiesta ostensiblemente de color- rojo y forma cristálina análogamente y en la leucemia monocítica aguda es útil la presencia de monocitos aunque- los cuerpos de Auer se han descrito en unos pocos casos- dudosos de reacciones leucemoides mortales, suelen descubrirse unicamente en casos de leucemia mielocítica aguda o monocítica aguda.

Estos cuerpos de inducción citoplásmica son de- forma bacilar, estructuras cristalinas homogéneas que se tiñen de rojo con la coloración de wrigth, a veces tie-- nen extremos romos, otras veces puntiagudos, de manera - que se parecen a bacilos de acido resistentes o agujas y probablemente están formados por coalescencia de gránu--

los. Puede ser difícil por el examen inicial distinguir entre la leucemia mieloide aguda y la crónica, por que las manifestaciones de la leucemia mielocítica crónica en el curso de una recaída grave se parecen a los del proceso agudo.

La duración de los síntomas varía entre unas pocas semanas a varios meses, la presencia de un bazo muy aumentado de volumen, la ausencia de fenómenos hemorrágicos o trombocitopenia y la presencia de varios mielocitos o de formas más maduras en la sangre periférica, harán sospechar que la enfermedad es crónica a pesar de la inmadurez de las células manifiestas en la médula ósea.

Es muy poco el valor diagnóstico práctico que tengan otros estudios de laboratorio. El ácido úrico de la sangre tiende a estar elevado En la leucemia monocítica o mielomonocítica, la producción intensa de lisozima en suero y en orina es una prueba diagnóstica útil. Es frecuente observar un aumento no especifico de globulina alfa 2 plasmática.

La concentración de vitamina B12 se ha señalado alta tanto en la leucemia mielocítica aguda como en la crónica. Pueden descubrirse leucocitos en número aumentado en el líquido cefalorraquídeo incluso en ausencia de participación manifiesta del Sistema nervioso central.

Cuando el número de glóbulos blancos está muy aumentado por encima de los valores normales, la siferencia entre leucemia aguda y otras enfermedades no suele ser extraordinariamente difícil En las reacciones leucemoides la falta de maduración de las células en sangre

periférica y en médula ósea tiende a ser ligera.

El problema de diagnóstico diferencial es más difícil cuando se plantea, alguna enfermedad donde los linfocitos están muy aumentados, como ocurre en la mononucleosis infecciosa y en niños con tosferina, varicela, linfocitosis infecciosa o sífilis congénita, se han señalado recuentos hasta de 100,000 a 200,000 glóbulos por mm(3), casi todos linfocitos.

La médula ósea suele estar afectada en menor grado, los ganglios linfáticos y el bazo pueden estar aumentados de volumen, pero el curso de las enfermedades que provocan linfocitosis tiende a ser breve. El descubrimiento de anticuerpos hetrófilos (prueba de Paul-Bunnel) y el reconocimiento de los cambios distintivos en los linfocitos establecen el diagnóstico de mononucleósis infecciosa.

En niños el neuroblastoma metastásico, puede ser particularmente difícil de distinguir de la leucemia aguda; puede haber cambios óseos similares de una leucemia aguda. Y las células tumorales que guardan un parecido superficial con los leucocitos leucémicos, pueden descubrirse en número bastante grande en sangre periférica como en la médula.

Los problemas de diagnóstico diferencial se plantean más frecuentemente, cuandw el número total de glóbulos blancos en la leucemia aguda, se hallan dentro de valores normales o por debajo. Con pocas excepciones, estudiando un frotis de sangre pueden descubrirse por lo menos unas pocas células leucémicas inmaduras. Los cam-

bios de la médula ósea son tan definidos, como en caso - de recuento elevado.

La anemia y la trombocitopenia de la médula - - ósea o la anemia hipoplástica en médula celular, muchas- veces son muy difíciles de distinguir, ya que los elemen tos leucocitosis medulares pueden ser relativamente inma duros, además, pacientes con estos cambios hematológicos, a veces desarrollan leucemia monocítica o mielocítica -- aguda

Las anemias mielocíticas de cualquier causa, -- los linfomas malignos, el mieloma múltiple y en raros ca sos, la agranulocitosis, pueden prestarse a confusión. - En estas enfermedades las manifestaciones clínicas pue-- den incluir fiebre, agrandamiento de ganglios linfáticos, bazo e hígado, dolor óseo y úlceras de mucosas.

DIAGNOSTICO

Generalmente la incertidumbre diagnóstica es de breve duración, pero quizá sea útil la biopsia de gan--- glios linfáticos, además del examen cuidadoso de la médu la ósea.

Si las células que infiltran la médula o proli feran en ella son células plasmáticas, células carcino matosas o tejido fibroso, un citólogo entrenado puede re conocerlas.

La anemia y la trombocitopenia no son caracte-- rísticas, y el curso de la enfermedad es breve.

PRONOSTICO EN LEUCEMIAS AGUDAS

Con quimioterapia, transfusiones y empleo adecuado de antimicrobianos, el curso de la leucemia linfocítica aguda en los niños se ha prolongado en forma notable y espectacular. La duración media de la enfermedad en niños que logran remisión es mayor de tres años, muchos han vivido más de 5 años, y unos pocos hasta diez o más.

Los resultados terapéuticos logrados hasta aquí en adultos, con todas las formas de leucemia aguda, la supervivencia media fue de 14 meses para los pacientes que lograron remisión completa 5.5 meses para los que tuvieron parcial, y un mes solamente para los pacientes en quienes la terapéutica fracasó, con todo, el número total de días de vida útil y menos molesta aumentó considerablemente.

Las causas inmediatas de muerte en la mayor parte de los pacientes fueron infecciones y hemorragias.

Los agentes antitumorales perturban los mecanismos, de defensa del huesped y hacen que los pacientes sean más propensos a infecciones por agentes que normalmente tienen poca virulencia, como pseudomonas, citomegalovirus y hongos.

Las hemorragias mortales suelen producirse en Sistema Nervioso Central y tubo digestivo.

PRONOSTICO EN LEUCEMIA CRONICA

La leucemia sigue siendo enfermedad uniformemente mortal; los informes aislados de curaciones aparentes casi seguramente, resultan de diagnósticos equivocados o de muerte ocurrida en el curso de una remisión prolongada. No existe ninguna prueba estadística convincente de que el tratamiento prolongue la supervivencia media; aunque es difícil creer lo contrario, ya que hay tantos casos específicos en los cuales la corrección de la trombocitopenia, el tratamiento adecuado de infecciones graves, etc., han resuelto situaciones que ponían la vida en peligro.

Es indudable también que la vida de estos pacientes, resulta mucho menos molesta y útil gracias al tratamiento.

La evolución de la leucemia crónica y los métodos de tratamiento clínico varían tanto, que no disponemos de cifras precisas de supervivencia. El tiempo medio mas largo de supervivencia (tiempo durante el cual sobreviven la mitad de los pacientes) se ha señalado por Osgood y sus colaboradores como sigue: 54 meses para pacientes con leucemia linfocitica o mielocitica crónica juntas, tratados con dósis regulares de fósforo radiactivo. En la mayor parte de las otras series, el tiempo medio de supervivencia ha variado, entre 2 y medio y 3 años y medio. El 20% aproximadamente, de los enfermos sobreviven más de 5 años y unos cuantos viven más de 10-

10 años.

La supervivencia media en pacientes con leucemia linfática crónica suele ser de aproximadamente 4 a 6 años, pocos casos viven más de 20 años.

Las crisis blásticas del tipo observado en la leucemia milocítica crónica, aunque pueden aparecer en fase terminal grandes linfocitos, con cromatina nuclear acumulada menos densamente.

Las causas inmediatas de muerte suelen ser hemorragia, infección, participación visceral no controlada, e insuficiencia cardíaca congestiva.

TRATAMIENTO

Durante las dos últimas décadas el tratamiento de la leucemia aguda ha mejorado notablemente, sobre todo el de la leucemia linfocítica aguda en los niños. Un mejor tratamiento de sostén especialmente mediante el empleo de transfusiones de plaquetas y terapéutica antimicrobiana más eficaz, ha sido, en parte, el origen de - - ello. Merece mayor importancia todavía el desarrollo de una serie de agentes quimioterápicos antileucémicos que- son más tóxicos para las células leucémicas, que para -- los tejidos normales.

Sin embargo, en muchos casos el índice terapéutico es estrecho. En Estados Unidos de Norte América y- en otros países, el desarrollo, estudio y valoración clínica de estas y de otras drogas usadas en el tratamiento de Leucemia, constituyen elementos de un programa inte-- grado que afecta a la industria farmacéutica y a casi todos los servicios hematológicos importantes.

Se han establecido planes de dosificación y se están modificando constantemente con el fin de determi-- nar cual es la forma más segura y eficaz de provocar y - conservar las remisiones durante más tiempo. Dado que - un medicamento aplicado en forma individual es practicamente inactivo,se utiliza la combinación de dos o más para obtener una potencialización de los efectos de dos o- más para obtener una potencialización de los efectos in- viduales, en dósis menos tóxicas al organismo, y mejoran

do la dirección de su acción a nivel tisular. Por lo -- que se ensayan en combinación continua o seriada varios- productos entre los más ampliamente utilizados son la -- prednisona y vincristina.

Como no se ha logrado la curación, prosigue la- búsqueda de nuevas drogas y combinaciones más eficaces.- En general, la vida se prolonga al durar más las remisiones. Es muy poco lo que se gana con la terapéutica.

Las probabilidades de provocar una remisión aumentan, si puede administrarse el tratamiento inicial durante un mínimo de seis semanas, y si la administración- prosigue hasta el punto de causar depreción medular.

En consecuencia es frecuente causar grados in-- tensos de trombocitopenia y leucopenia, con los siguientes peligros de hemorragia e infección. Si las probabilidades de provocar una remisión prolongada son muchas - como ocurre en la leucemia linfocítica aguda en los ni-- ños, es indudable que merece correrse el riesgo.

Cuando las probabilidades de remisión son pocas, y la duración de la misma es breve, como en la leucemia- mielocítica aguda y en la monocítica aguda de adultos mayores el problema es más difícil, algunos hematólogos -- sostienen que tales pacientes no deben tratarse sistemáticamente.

Sin embargo, si no se tratan, la supervivencia- media, incluso con excelente tratamiento de sosté n, probablemente sea de solo unos dos meses, y casi todos ha-- brán muerto en un plazo de seis meses. Suprimir la tera

péutica, cuando los adelantos de la quimioterapia se pregonan casi diariamente en los medios de difusión de noticias, resulta psicológicamente desastroso, y se parece - mucho a un abandono. Es mucho mas prudente para el médico seleccionar y utilizar uno de los productos ya eficacia y seguridad relativa están comprobadas.

De preferencia debiera ser un programa que redugera al mínimo la necesidad de hospitalización, proporcionará oportunidad máxima para bienestar personal, y -- permitiera que el paciente prosiguiera, con sus actividades normales el mayor tiempo posible.

Tienen gran importancia, programas de investigación en curso, que exploran medicamentos nuevos, nuevas-combinaciones y dosificaciones variadas, destinadas a mejorar los resultados o intentar la muerte completa de -- las células leucémicas.

Sin embargo estos esfuerzos deben considerarse-netamente de tipo de investigación, efectuado en condi-- ciones, en las cuales puede proporcionarse cuidado intensivo ideal y aislamiento.

El investigador tiene la responsabilidad de evitar que su entusiasmo comprensible, implique que los médicos están equivocados, si no tratan a todos los pacientes según el último protocolo presentado.

Ahora pueden lograrse remisiones en el 85% o -- mas de los niños (de 2 a 19 años) con leucemia linfocítica aguda. En general pueden emplearse vincristina y - -

prednisona para lograr una remisión y 6-MP o metotrexato para conservarla.

Un buen plan de tratamiento incluye prednisona, 40 Mg. por M (2) de superficie corporal, diariamente por via oral, y sulfato de vincristina, 2 Mg. por M (2) por semana por via endovenosa.

El tiempo medio necesario es de unas 4 semanas, la temperatura hasta la normal, el apetito y la sensa--- ción de bienestar mejoran, disminuyen las manifestacio-- nes hemorrágicas, disminuye el volumen de los ganglios - linfáticos y del bazo, los valores en sangre se normalizan y los cambios leucémicos de la médula desaparecen.

La remisión se conserva con inyección de30Mg.de metrotexato por M (2) por vía intramuscular, 2 veces por semana.

Otros planes aceptables de tratamiento se resumen en la revisión de Henderson. Algún tipo de conservación de la remisión, parece mejor que no emplear ningún-tratamiento.

Cuando la remisión se ha conservado varios me-- ses resulta difícil decidir si procede interrumpir la terapéutica de sostén, la ventaja de proseguir con ella -- disminuye después de unos ocho o diez meses.

Muchas veces pueden lograrse remisiones segun-- das y terceras. El tiempo medio de supervivencia, de niños con leucemia linfocítica aguda, que logran remisio-- nes completas es de unos tres años, en contraste con 4 -

meses, para los pocos niños que no responden al trata--- miento.

Como la mayor parte de medicamentos antileucémicos, llegan al líquido cefalorraquídeo en concentraciones muy bajas, puede producirse una meningitis leucémica.

Mientras, por lo demás, se conserva una remisión; esta complicación puede tratarse, por administración meníngea de 0.1 a 0.5 Mg. de Metotrexato por Kg. de peso corporal; la dosis quizá deba repetirse una o dos veces, con intervalos de tres o cuatro días.

El ácido folínico puede administrarse al mismotiempo por vía oral o por vía parenteral para reducir al mínimo, la depresión de médula ósea.

En forma alternativa, puede irradiarse el cerebro con 500 a 1000 r, pero este método no destruye lascélulas leucémicas a lo largo de la médula espinal.

También se han utilizado con buenos resultadoslos corticoesteroides suprarrenales.

Según indicamos antes, la respuesta de los pacientes adultos con leucemia mielocítica aguda y leucemia monocítica aguda, es mucho menos satisfactoria, sobre todo en personas mayores de 60 años.

Las remisiones ocurren menos frecuentemente y tienen menor duración.

En la serie de Boggs y colaboradores, se administró 6 Mp por vía bucal, en dosis diarias de 2.5 Mg. por Kg. de peso; si aparecieran manifestaciones tóxicas,

la dosis se disminuía o se interrumpía hasta que desaparecía la toxicidad.

En pacientes capaces, de completar por lo menos seis semanas de tratamiento, hubo remisión (en promedio de ocho meses, con límites de 2 a 18 meses) en la tercera parte.

Los pacientes con descuentos iniciales de leucocitos mayores de 100,000/Mm (3) tendían a evolucionar -- mal. Estos resultados son algo mejores que los logrados en otras clínicas con 6Mp solamente, de manera que se -- han ensayado combinaciones con VAMP.

Una variación ha utilizado 1.2 Mg. de vincristina por vía intravenosa por semana, 2.5 Mg. de metotrexato diariamente por vía oral, 100 Mg. de 6Mp por vía oral.

De 23 pacientes tratados, 14 pudieron completar 6 semanas de terapéutica, y de ellos 10 lograron remisiones (duración media de 13 semanas, con límites de 4 semanas a 18 meses).

Ha despertado gran interés explorar el valor -- del arabinósido de citosina en diversas combinaciones, - por ejem. COAP. para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda; es demasiado pronto pa a valorar los re-- sultados.

En todos los regímenes las inyecciones de vin-- cristina deben interrumpirse si aparecen parestesias, para evitar una neuropatía muy molesta. Y la terapéutica- se interrumpirá si la depresión de médula ósea resulta -

ta intensa.

Durante la terapéutica inicial de la leucemia - aguda, es frecuente utilizar alopurinol para evitar la - nefropatía coincidiendo con la hiperuricemia. Este producto tiene un efecto sinérgico con 6Mp; en consecuencia la dosis de 6Mp debe reducirse a dos tercios de la cantidad que se habría dado en otro caso.

Otras medidas pueden contribuir grandemente al- cuidado clínico adecuado de los pacientes:

1) El empleo juicioso de transfusiones, cuando la anemia perturba la situación o no responde a los agentes quimioterápicos.

2) Administración de transfusiones de plaque-- tas para ayudar a pacientes a superar un episodio hemo-- rrágico.

3) Cuidado meticuloso de las venas al tiempo - de pincharlas, y evitar toda inyección intramuscular o - subcutánea.

4) Conservación cuidadosa de la higiene bucal- (evitando todos los tratamientos dentales que no sean urgentes), evitar el estreñimiento y limpiar cuidadosamente la región perineal.

5) Descubrimiento temprano y tratamiento de -- cualquier infección.

El entusiasmo inicial por los intentos de curar leucemias mediante grandes dosis de irradación corporal-

total, seguidos de trasplantes de médula ósea, ha disminuído.

Cuando el dolor de la médula a sido un gemelo - idéntico y los trasplantes han tenido éxito, la leucemia invariablemente ha recidivado bastante pronto, incluso - cuando la dosis de irradiación corporal total ha sido mayor de 1000 r.

Pueden obtenerse remisiones de duración relaticamente breve en un pequeño número de pacientes después- de transfusiones de recambio de grandes volumenes de sangre. Las remisiones espontáneas son relativamente raras suelen durar solo un mes o dos, pero pueden persistir -- seis o más meses.

La esperanza de los investigadores que están -- buscando obtener un virus leucemógeno humano es que así- se puede descubrir la vía de propagación del virus y preparar una vacuna.

Su posible eficacia pudiera demostrarse en po-- cos años, administrandola a lactantes, y determinando si el brusco aumento de frecuencia que se produce en los niños entre los tres y los cuatro años de edad podía eliminarse.

CASO CLINICO 1

Nombre E. L. P.
Edad 61 años
Sexo F.

Se presenta al consultorio paciente del sexo femenino de 61 años de edad, presenta encía hipertrófica, ulcerada dolorosa, edematosa y sangra fácilmente, lengua edematosa. Las mucosas orales pálidas regularmente hidratadas, con dientes en malas condiciones.

En cuello se palpan ganglios en cadena yugular y carotídea no dolorosos.

Este paciente fué remitido al hospital y el informe médico fue el siguiente:

AHE Padre muerto por proceso neumónico ignora la edad. Madre muerta por cuadro abdominal agudo ignorándose la etiología y la edad. 8 hermanos, dos vivos, uno de ellos con hipertensión arterial, el otro hermano aparentemente sano.

APMP Proviene de medio socio económico bajo, con habitación en malas condiciones de higiene y ventilación, con datos de promiscuidad y hacinamiento. Alimentación deficiente en aporte calórico y proteico. Baño cada tercer día con cambio de ropa. Pulquismo positivo durante un año 2 vasos diarios, tabaquismo de tres cigarrillos diarios en un año. Es originaria de San Bartolo Naucalpan.

P.A. Refiere que lo inicia con astenia, adina-

mia y anorexia, así como pérdida de peso.

E.F. Paciente femenina de edad aparente a la - que dice tener, bien orientada en tiempo, espacio y lu-- gar. Normocéfalo, ojos con pupilas centrales isocóricas normorrefléxicas, mucosas y tegumentos pálidas positivas.

Cuello. Ganglios palpables adheridos a planos- profundos ganglios en huecos superclaviculares. Area -- cardíaca dentro dentro de límites normales con soplo ho- losistólico, irradiado a todos los focos con FC de 100 - por min. Campos pulmonares limpios y bien ventilados -- sin fenómenos agregados. Se palpan ganglios en ambas re giones axilares no dolorosos, abdomen globoso con upaní- culo adiposo no doloroso a la palpación profunda. Se -- palpa hematomegalia 6.3 no dolorosa, no se palpa espleno megalia con exactitud. Existen ganglios mesentéricos en hemiabdomen izq. peristalsis presente. Extremidades sin patología.

I. D. Leucemia crónica

Linfocítica.

CASO CLINICO 2

Nombre	E. P. M.
Edad	49 años
Sexo	masculino

Paciente de sexo masculino, se presentó al consultorio con gingivorragias y epistaxis, presenta mucosas y tegumentos pálidas, dientes en mal estado.

AHE procede de medio socio económico bajo, malos hábitos de higiene y de alimentación. Tabaquismo -- neg. y alcoholismo neg.

PA Inició el padecimiento hace seis meses, presentando dolor intenso en muslos y rodillas que en ocasiones imposibilita la ambulación, recibió tratamiento a base de medicamentos intraarticulares. Al mes notó aparición de petequias en Ms. Ss Que se generalizan a tórax y abdomen y Ms. Ls. Después presentó epistaxis espontánea la cual no ha cedido a ningún tratamiento. Presentando actualmente mialgias, altralgias de Ms. Ls. Petequias generalizadas y epistaxis.

EF Paciente sexo masculino, orientado, consciente, con edad aparente a la cronológica, coopera bien al interrogatorio normocéfalo, campos pulmonares bien ventilados sin fenómenos agregados, abdomen con hepatomegalia de 6.6 bordes cortantes, peristalsis presente, no se palpan mas visceromegalias ni tumoraciones. Extremidades - bien conformadas con múltiples manchas petequiales que -

se encuentran diseminadas en todo el cuerpo.

I. D. Leucemia Linfoblástica.

CASO CLINICO 3

Nombre D. C. M.
Edad 20 años
Sexo F.

Paciente que presenta papilas interdentales - - agrandadas, que se extienden en todas direcciones, tejido hipertrófico gingival, se presenta marcada tendencia- a la hemorragia espontánea de las mucosas, áreas de equimosis y petéquias con color que varía del rojo intenso - al violeta.

La paciente fue enviada al hospital en donde se le Dx. Leucemia Granulocítica crónica, por la gran predominación de granulocitos en frotis de médula ósea.

AHE Sin importancia para el padecimiento ac--- tual.

APMP Malas condiciones de higiene y ventila--- ción, alimentación de masa ocupativa en hipocondrio y -- flanco izquierdo que fué en aumento, así como el dolor - aumentó en intensidad. Se le agrega al cuadro anorexia, astenia, adinamia, fiebre no cuantificada. Ingresa al - servicio e instala tratamiento a base de prednisona 100- mgr. retirandosele paulatinamente, para posterior volversele a instalar. Se da de alta con receta de Myleran 2- com. después de cada alimento, después de 3 meses acude- a consulta de Oncología, en donde se reporta paciente en buenas condiciones generales y la esplenomegalia reduci-

da en un 90% leucocitos 90,000 y se continúa el trata---
miento a base de Myleran.

CASO CLINICO 4

Nombre B. C. F.
Edad 17 años
Sexo M.

Paciente del sexo masculino de 17 años de edad presenta caries de primer grado en mal estado de higiene mucosas orales pálidas bien hidratadas, con orofaringe - pálida.

El informe del Hospital fué el siguiente:

Paciente masculino de edad aparente a la cronológica, -- conciente, tranquilo, bien orientado, sin facies característica, bien conformado sin movimientos anormales, encausado cooperando con el interrogatorio.

APMP Ojos - conjuntivas pálidas bien hidratadas, escleróticas pálidas permeables.

Cuello - cilíndrico de forma y volúmen normal, tiroides dentro de límites normales, desplazable a la deglución con adenopatías en región submaxilar.

Cardiopulmonar - Area cardíaca, dentro de límites normales con ruidos esteloacusticos de buena intensidad y ritmo, sin soplos ni ruidos agregados. Campos pulmonares limpios sin estertores. Abdomen plano depresible no doloroso sin visceromegalias, con peristalsis presente. Extremidades inferiores sin patología aparente.

I. D. Leucemia Linfoblástica Aguda Colitis parasitaria.

CONCLUSIONES

1. La leucemia se manifiesta por un aumento numérico importante de leucocitos, en sangre periférica.

2. El diagnóstico de leucemia se establece, por medio del examen de sangre periférica y médula ósea.

3. La leucemia sigue siendo una enfermedad uniformemente mortal, pero en los últimos años, las remisiones se han prolongado en forma notable y espectacular.

4. Un mejor tratamiento de sostén, especialmente mediante el empleo de transfusiones de plaquetas, terapéutica antimicrobiana y agentes quimioterápicos antileucémicos.

5. El C. D. debe tener en cuenta fundamentalmente el posible diagnóstico, de una enfermedad general, a través de una Historia Clínica cuidadosa y un examen Oral adecuado.

6. El C. D. debe saber de que manera la existencia de una enfermedad general, modifica el manejo del paciente, cuando resulta necesaria una terapéutica Odontológica.

7. Debe existir cooperación entre el médico y el C. D. para lograr un servicio de salud de mejor calidad para los pacientes que consultan a ambos.

CONCLUSIONES

1. La leucemia se manifiesta por un aumento numérico importante de leucocitos, en sangre periférica.

2. El diagnóstico de leucemia se establece, por medio del examen de sangre periférica y médula ósea.

3. La leucemia sigue siendo una enfermedad uniformemente mortal, pero en los últimos años, las remisiones se han prolongado en forma notable y espectacular.

4. Un mejor tratamiento de sostén, especialmente mediante el empleo de transfusiones de plaquetas, terapéutica antimicrobiana y agentes quimioterápicos antileucémicos.

5. El C. D. debe tener en cuenta fundamentalmente el posible diagnóstico, de una enfermedad general, a través de una Historia Clínica cuidadosa y un examen Oral adecuado.

6. El C. D. debe saber de que manera la existencia de una enfermedad general, modifica el manejo del paciente, cuando resulta necesaria una terapéutica Odontológica.

7. Debe existir cooperación entre el médico y el C. D. para lograr un servicio de salud de mejor calidad para los pacientes que consultan a ambos.

BIBLIOGRAFIA

1. Howard C. Hopps; Patologia. 1966
2. Cancer: A manual for practitioners 3a. ed. Boston Cancer Society 1956.
3. Willis, R.A. Pathology of tumours 3a. Ed. Butter - - Worts 1960.
4. J.J. Pindborg Atlas de enfermedades de la mucosa oral 1974.
5. Gruchy G. C. de Clinical hematology in medical practice. 2a. ed. Blackwell Scientific publications Oxford. 1964.
6. Burket Medicina Bucal Diagnóstico y tratamiento 1973.
7. Quick, A. J.: Hemorrhagic Disease 2a. ed. Philadelphia Lea and Febiger 1966.
8. S. N. Bhaskar Patología Bucal 2a. ed. 1974.
9. Cecil Loeb Medicina interna 13a. ed. tomo 2,1971.
10. Thieckc, Stuteville Calandra Fisiopatología Bucal 3a. ed. 1971.
11. Stanley L. Robbins Tratado de Patología 4a. ed. 1972.
12. Acute Leukemia group B: New tratment Schedule with improved survival in childhood leukemia 1965.
13. Buoggs D. R. Wintrobe M. M. y Cartwright G. E. The Acute Leukemias, Medicine 1962.
14. Dameshek W. y Gunz F. leukemia 2a. ed. New York Grune ne and Stratton inc. 1964.
15. Ezdinli E. Z. SOKAL J. E. CROSSWHITE L. Y. Sandberg - G. A. A Philadelphia -Chromosome- Positive and Negative chronic Myclocytic leukemia. Ann. Intern. Med.1970
16. Gross. + Pathogenic Potency and Nost range of the Mouse leukemia virus + acta Haemat 1963.
17. Gros L. + viral Etiology of Leukemia and Legsupphomas + Blood 1965.

18. Heyssel R. and Cool. + Leukemia in Hiroshima Atomic-Bomb survivar + Blood 1962.

19. Jankiel Kaweblum - Nosologia pediátrica 1974.

20. Henry Rappaport, M D. Tumors of the Hematopietic -- System 1963.

21. Wintrobe; Hematologia Clínica 1948.