

Infiltración amigdalina y rectal como manifestación inicial en leucemia mieloide aguda M5

René Alfredo Bourlon Cuéllar,* Myrna Gloria Candelaria Hernández,** Jesús Arturo Violante Villanueva,*** Irene Pérez Paez,**** Greta Cristina Reyes-Cordero,¹ Pamela Alejandra Salcido de Pablo¹

RESUMEN

La leucemia mieloide aguda pertenece a un grupo heterogéneo de padecimientos producidos por una clona de células progenitoras hematopoyéticas (blastos) que pierden la habilidad de diferenciarse normalmente y de responder a reguladores de proliferación. Respecto a la clasificación morfológica (FAB, 1976), la leucemia M5 corresponde a la monoblástica pura, que tiene una incidencia mundial de 10% entre las leucemias mieloídes agudas y su edad promedio de presentación es alrededor de los 70 años. Desde el punto de vista clínico la manifestación típica se inicia con ataque al estado general, fiebre y datos de alteraciones en la hemostasia (equimosis, hemorragias, etc.) de pocas semanas de evolución. Existen órganos más susceptibles de ser infiltrados ante hiperleucocitosis, como los pulmones y el encéfalo. Se reporta el caso de un hombre de 42 años quien en un lapso de tres semanas comenzó con leucemia mieloide aguda monoblástica (leucemia mieloide aguda M5). Atípicamente inició con faringodinia y dolor rectal secundario a la infiltración. A pesar de cumplir el protocolo terapéutico con quimioterapia, el grado de leucostasis y las alteraciones hematológicas produjeron coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral y muerte cerebral.

Palabras clave: hiperleucocitosis, infiltración, leucostasis, coagulación intravascular diseminada.

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia belongs to an heterogeneous group of diseases as a result of rapid growth of clonal malignant hematopoietic stem cells (blasts) that produce excessive proliferation of abnormal leukemic cells. In the morphologic classification (FAB, 1976), M5 is monocytic leukemia, with an incidence of 10% in all acute myeloid leukemias. The average age of onset is about 70 years. Clinically the typical manifestations start in a few weeks with fatigue, fever and bruising or bleeding. Some organs are affected more often than others because hiperleukocytosis like lungs and the brain. We present a case report of male 42 years old who during 3 weeks developed acute myeloid leukemia monocytic subtype (M5). Atypically debuts with pharyngeal and rectal pain, secondary to infiltration. Despite of the therapeutic protocol with chemotherapy, the important affection of leukostasis and hematological alterations result in disseminated intravascular coagulation, intracerebral hemorrhage and brain death.

Key words: hiperleukocytosis, infiltration, leukostasis, disseminated intravascular coagulation.

* Médico internista- intensivista.

** Médico internista- hematólogo.

Instituto Nacional de Cancerología.

*** Médico neurólogo. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

**** Médico internista.

¹ Residente de Medicina Interna.

Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F.

Correspondencia: Dr. René Alfredo Bourlon Cuellar. Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055, Torre de Especialidades Quirúrgicas, consultorio 476, colonia Héroes de Padierna, México 10700 DF. Correo electrónico: rene6@prodigy.net.mx
Recibido: 15 de marzo 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Bourlon Cuellar RA, Candelaria-Hernández MG, Violante-Villanueva JA, Pérez-Paez I, Reyes-Cordero GC, Salcido de Pablo PA. Infiltración amigdalina y rectal como manifestación inicial en leucemia mieloide aguda M5. Med Int Mex 2011;27(5):496-501.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 42 años de edad, como único antecedente importante hipertensión arterial sistémica controlada desde los 32 años con 100 miligramos diarios de metoprolol.

El padecimiento se inició tres semanas previas a su ingreso, con faringodinia leve intermitente durante tres días; sin embargo, ésta se tornó constante y se agregó dolor en la región cervical anterior y submandibular, tipo opresivo intensidad 4/10, sin relación con la deglución pero que el paciente relacionó con odontalgia. Dos días después acudió con un odontólogo, quien le extrajo una muela.

A pesar de lo anterior, el dolor cervical y submandibular no ceden, motivo por el que consultó a un otorrinolaringólogo dos semanas previas a su ingreso. En su revisión se advirtió hipertrofia amigdalina bilateral grado III, sin placas, sin secreción purulenta, sólo eritema. Se le tomó una muestra de exudado faríngeo para cultivo y se inició tratamiento con un esquema triple (no especificado) y antiinflamatorios.

Luego de una semana no hubo mejoría del cuadro; por el contrario, en una ocasión se agregó fiebre nocturna de hasta 38.5°C y dolor rectal tipo punzante, intensidad 5/10 sin relación con su hábito defecatorio y percepción de un tumor en la zona perianal.

Acudió de nuevo a valoración con el otorrinolaringólogo, quien le dio a conocer el resultado del exudado faríngeo con crecimiento para *Klebsiella pneumoniae*. La TAC de cuello reportó: crecimiento y heterogenicidad bilateral de las amígdalas que sugieren un proceso inflamatorio agudo, que protruye hacia la orofaringe, lo que hace que disminuya el espacio aéreo y los ganglios cervicales bilaterales de características inflamatorias.

Con base en los hallazgos tomográficos y los datos clínicos se tomaron muestras para laboratorio con los siguientes resultados: hemoglobina 11.2 g/dL, hematocrito 35%, VCM 112 fl, CHGM 32 pg, leucocitos 50,600 por μL , linfocitos 61%, monocitos 13%, neutrófilos 9%, segmentados 8%, bandas 1%, blastos 17%, plaquetas 147,000, tiempo de protrombina 13.5 seg, INR 1.6 y TPT 36.3 seg.

Se continuó estudiando y se le realizó un ultrasonido abdominal sin que se detectaran anomalías. La química sanguínea sólo reportó DHL elevada y se alertó al paciente acerca de la anomalía hematológica. Se le realizó otra biometría hemática tres días después de la última, que reportó: hemoglobina 9.9 g/dL, hematocrito 32%, VCM 117 fl, CHGM 30 pg, leucocitos 211,500 μL , linfocitos 8%, monocitos 0%, neutrófilos 2%, segmentados 2%, bandas 1%, blastos 90%, plaquetas 82,000.

Además de las alteraciones hematológicas y los hallazgos de imagenología, el dolor cervical y en la región rectal se tornaron intensos y persistentes. El paciente decidió ser revalorado por un médico internista de nuestro hospital.

Se recibió hemodinámicamente estable; refirió la cervicalgia anterior y en la región rectal, sin alguna otra molestia. A la exploración sobresalió su palidez

generalizada, las amígdalas hipertróficas grado III, eritematosas, sin placas y sin adenomegalias palpables. En la región perianal destacó un tumor perianal de tres centímetros correspondiente a hematoma, coloración púrpura, doloroso a la palpación y no reductible.

Primer día

Se interconsultó a un hematólogo, que revisó el frotis de sangre periférica y de médula ósea. Su diagnóstico fue: leucemia mieloidea aguda monocítica. Se solicitó inmunofenotipo y cariotipo. (Figuras 1 y 2). El proctólogo dijo que se trataba de un hematoma rectal compatible con infiltración hemorroidal.

Laboratorios de control: hemoglobina 8.2 g/dL, hematocrito 23.6, leucocitos 250,000 μL , linfocitos 10%,

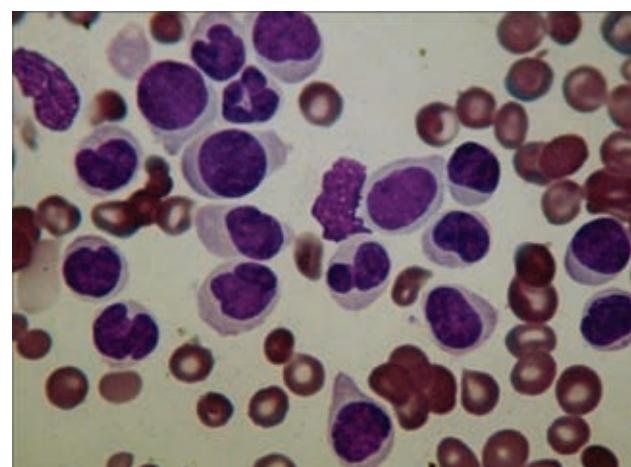


Figura 1. Frotis de sangre periférica: tinción WG, 100x

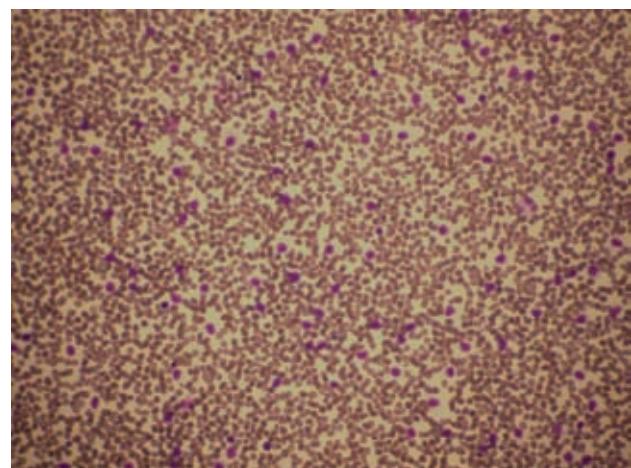


Figura 2. Frotis de médula ósea. Tinción WG, 10x

monocitos 0%, neutrófilos 2%, bandas 0%, blastos 88%, plaquetas 74,000 por μ L, fibrinógeno menor de 50 mg/dL, dímero D 8.067 ng/dL, TP 3 segundos, INR 4, TPT 81 segundos.

Segundo día

Desde el punto de vista clínico: hemodinámicamente estable, febril, pálido, neurológicamente íntegro, con dolor rectal 8/10, odinofagia y astenia.

Se le transfundieron cuatro unidades de plasma fresco y una férésis plaquetaria.

Se inició quimioterapia de inducción: citarabina más idarrubicina.

Laboratorio: hemoglobina 8 g/dL, hematocrito 23.8%, leucocitos 358,000/ μ L, linfocitos 2%, monocitos 0%, neutrófilos 1%, bandas 0%, blastos 97%, plaquetas 55,300/ μ L, fibrinógeno 61 mg/dL, TP 28 segundos, INR 2, TPT 88 segundos.

Tercer día

Clínicamente: ataque al estado general, febril. Se le transfundió un paquete globular.

Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina 7.5 g/dL, hematocrito 22.3%, leucocitos 234,000/ μ L, linfocitos 4%, monocitos 3%, neutrófilos 1%, bandas 0%, blastos 92%, plaquetas 43,000/ μ L, TP 20 segundos, INR 2, TPT 57 segundos.

Se reporta inmunofenotipo y cariotipo (Figura 3):

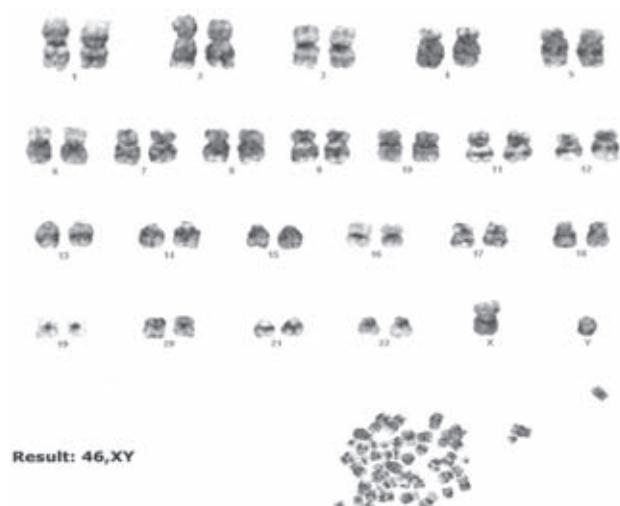


Figura 3. Cariotipo: 46, XY. Sin alteraciones estructurales

1. Sangre periférica
2. 389,000 leucocitos por microlitro
3. Características: tamaño y granularidad heterogéneos
4. Se detectó una población de blastos con fenotipo:
5. CD13+ (77%), CD33+ (100%), CD34- (3%), CD14+/- (54%), CD117- (14%), CD45+/- (100%) MPO+/-
6. Corresponde al 97% del total de células
7. Diagnóstico de inmunofenotipo: leucemia aguda mieloide con diferenciación monocítica.

Cuarto día

El paciente refiere cefalea súbita occipital izquierda, cuatro minutos después comienza con disartria que progresó a afasia sensitiva, midriasis izquierda de 4 mm. Resaltó la hemiparesia densa aparentemente proporcional. No respondió a los estímulos verbales ni nociceptivos. Deterioro rostro-caudal.

Veinte minutos después del evento se le realizó un estudio de resonancia magnética serie Stroke (Figura 4).

Se ingresó a la unidad de terapia intensiva donde de inmediato se intubó.

Situación clínica: paciente en estado de coma superficial, no despierta espontáneamente, ni al estímulo verbal, táctil ni nociceptivo. Conserva las funciones vegetativas. Se le realizaron estímulos oculovestibulares: ausencia de respuesta de ambos lados, nauseoso y tusígeno ausentes, con automatismo respiratorio.

Laboratorio: hemoglobina 8.9 g/dL, hematocrito 25.6%, leucocitos 140,000/ μ L, linfocitos 6%, monocitos 2%, neutrófilos 1%, bandas 0%, blastos 91%, plaquetas 25,000/ μ L, producto de degradación de fibrinógeno 160 μ L/dL, dímero D 8,751 ng/ml TP 21 segundos, INR 2, TPT 53 segundos.

Quinto día:

Falleció

Diagnósticos

Leucemia mieloide aguda M5, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral parenquimatosa y subaracnoidea Fisher IV, hipertensión endocraneana, edema cerebral y muerte cerebral.

REVISIÓN

La leucemia mieloide aguda es la leucemia más común en adultos. Su incidencia actual mundial es de 3.8 por cada

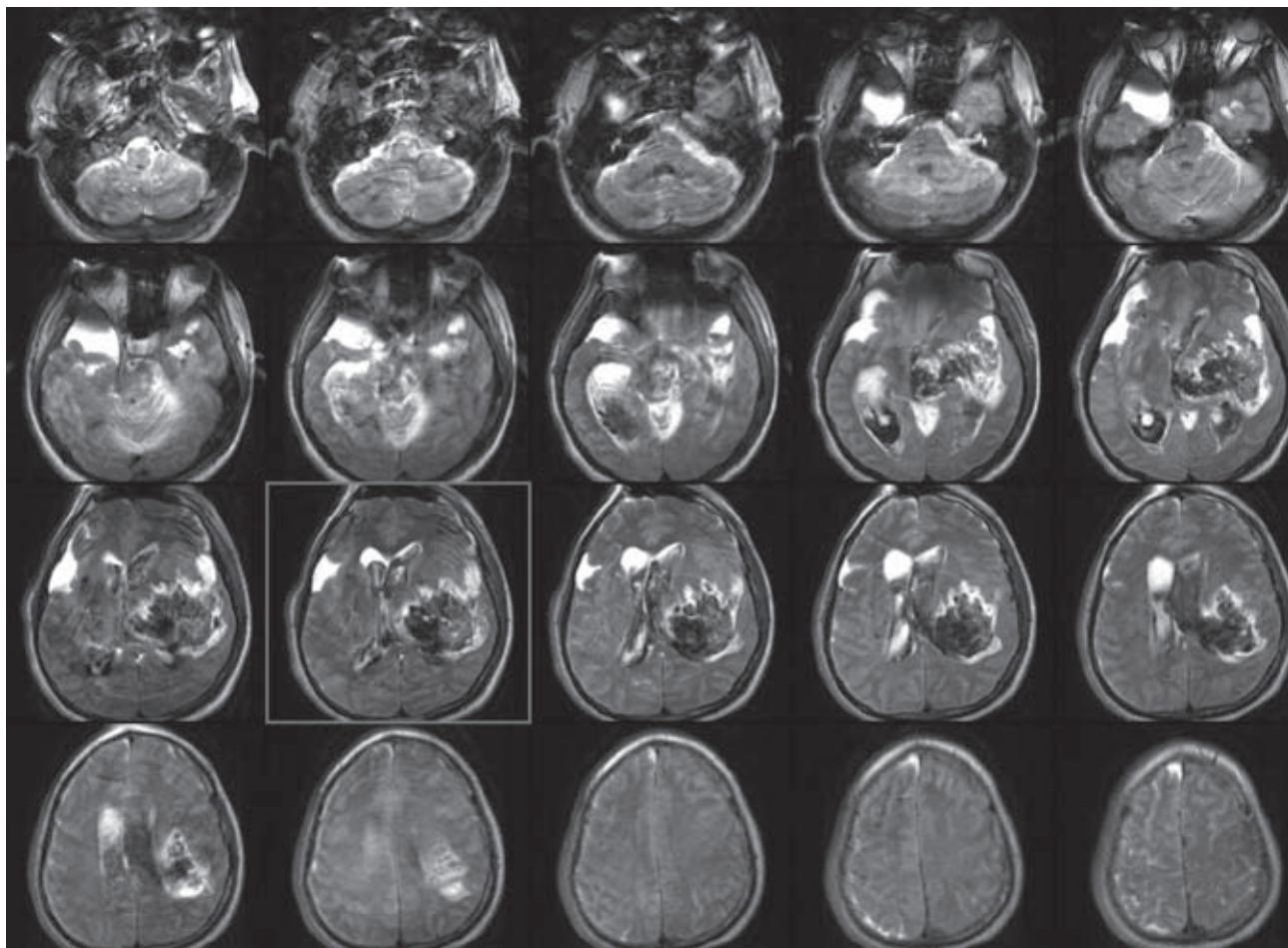


Figura 4. Resonancia magnética nuclear serie STROKE. En T1, hematoma iso e hipointenso en el tálamo, los ganglios basales y la sustancia blanca periventricular y subcortical en la unión frontoparietal izquierda. Hematoma intraparenquimatoso con hemorragia subaracnoidea Fisher IV, con hemorragia intraventricular con desplazamiento de la línea media.

100,000 personas por año. Los 70 años es la edad promedio de presentación. La relación por sexo es de 3:2 hombres y mujeres 1. La importancia de la detección temprana y la clasificación morfológica, citogenética e immunofenotípica son de relevancia tal que permitirán tipificar y diagnosticar en una etapa inicial con mejor pronóstico, lo que a su vez permitirá ejecutar todo el protocolo terapéutico y de vigilancia de la quimioterapia aplicada.

Las clasificaciones actualmente utilizadas son las propuestas por la OMS y por la FAB (French-American-British).² Ésta última es la más utilizada y clasifica de acuerdo con la línea celular por morfología.

Es de especial interés de acuerdo con el caso clínico insistir que la leucemia mieloidea aguda M5 o monocítica tiene una incidencia mundial de 10%³ de todas las

leucemias mieloideas agudas y de ésta hasta 44% tiene un cariotipo normal.⁴

Entre las causas o factores de riesgo frecuentemente asociados están: hereditarios, exposición a radiación y ciertos fármacos. Sin embargo, no se ha determinado un agente directo.⁵

Desde la perspectiva fisiopatológica puede presentarse por dos mecanismos: por activación de receptores de superficie para la replicación celular desordenada y sobreexpresión de genes de diferenciación, produciendo que la clona de blastos inhiba la diferenciación de los blastos normales.⁶

La principal manifestación de falla en la médula ósea es la infección. La infiltración orgánica (cerebro y pulmones) fatal ocurre cuando la cuenta de leucocitos es mayor de

50,000/dL, sobre todo en el subtipo de M5 o si los blastos son CD56+.⁷

Clínicamente, los pacientes manifiestan síntomas inespecíficos: cansancio 50%, pérdida de peso y equimosis o sangrado; signos como fiebre 10%, datos de alteración de la hemostasia 10% y cuenta leucocitaria mayor de 100,000/dL en sólo 10%. Los principales sitios de infiltración son las encías, las meninges o los sitios donde existe inflamación.⁸

Entre los síntomas y signos asociados con leucostasis están: disnea, dolor precordial, cefalea, alteraciones en el estado mental, parálisis de nervios craneales y priapismo.⁹

Pueden integrarse síndromes cuando la afección celular comienza a desequilibrar el estado hemodinámico, como: hemorrágico (trombocitopenia por invasión a la médula ósea o por coagulopatía de consumo y sangrado clínicamente significativo en 20-32% de los pacientes trombocitopénicos con leucemia mieloide aguda), anémico (por invasión tumoral de la médula ósea) e infiltrativo.¹⁰

El diagnóstico se establece al observar blastos en la sangre periférica de características morfológicas de monoblastos y más de 20% de estos blastos en frotis de médula ósea. Además, se cuenta con marcadores histológicos específicos para cada tipo de leucemia mieloidea aguda y la determinación de estos marcadores permite conocer el comportamiento o progresión celular.

Las anomalidades cromosómicas son relevantes para poder categorizar y establecer el pronóstico.¹¹

Es importante saber que las alteraciones en la coagulación son frecuentes, tanto la trombocitopena, la leucostasis y el consumo de los factores de coagulación pueden asociarse y provocar episodios de coagulación intravascular diseminada en donde hasta 60% puede presentarse en pacientes con leucemia mieloide aguda M5.¹²

El tratamiento, consta de dos fases: una de inducción donde sólo 5% de los pacientes tiene remisión completa y una fase de mantenimiento que comúnmente se denomina 3 + 7. Donde se administran durante tres días idarubicina (45 mg/m² ó 60 mg/m² IV) y se continúa con citarabina durante siete días (100 mg/m² en infusión continua). Al terminar este esquema 65-75% entre 18-60 años tendrá una remisión completa.¹³

El pronóstico dependerá de la afectación de la médula ósea, infecciones, edad, cariotipo, grado de mutación, comorbilidades, leucostasis y alteraciones en la coagulación.¹⁴

Entre las complicaciones deben evitarse al máximo las alteraciones en la hemostasia como: trombocitopenia, anemia, leucostasis y coagulación intravascular diseminada.

DISCUSIÓN

El paciente no se encontraba en el límite de edad promedio de presentación típica de leucemia mieloide aguda M5 y no se comprobó alguno de los factores de riesgo para aparición de esta enfermedad.

Desde el punto de vista clínico sólo tuvo datos de infiltración en órganos poco frecuentes, la faringodinia (por amigdalitis) y el dolor rectal fueron las manifestaciones iniciales por ser los tejidos infiltrados.

El protocolo de estudio, seguimiento y tratamiento se realizaron al ingreso, integralmente. Pese a ello, la respuesta aguda de esta enfermedad no fue buena ante todas las medidas terapéuticas establecidas.

El paciente tuvo una abrupta replicación blástica que le condicionó una nula respuesta de la medula ósea que se complicó con coagulación intravascular diseminada por autoconsumo y leucostasis que, finalmente, se manifestó como hemorragia cerebral.

REFERENCIAS

1. Elihu Estey, Hartmut Döhner. Acute myeloid leukaemia. Lancet 2006;368:1894-1907.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med 1985;103:620.
3. Kenneth D, McClatchey H. Clinical laboratory medicine. 2^a ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;906.
4. Mrozek K, Heinonen K, Bloomfield CD. Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. Best Pract Res Clin Haematol 2001;14:19.
5. Moorman AV, Roman E, Cartwright RA, et al. Smoking and the risk of acute myeloid leukaemia in cytogenetic subgroups. Br J Cancer 2002;86(1):60-62.
6. Downing JR. The core-binding factor leukemias: lessons learned from murine models. Curr Opin Genet Dev 2003;13(1):48-54.
7. Seymour JF, Pierce SA, Kantarjian H, et al. Investigation of karyotypic, morphologic and clinical features in patients with acute myeloid leukemia blast cells expressing the neural cell adhesion molecule (CD56). Leukemia 1994;8:8234.
8. Appelbaum FR. Acute myeloid leukemia in adults. Clinical Oncology. 3^a ed. Philadelphia: Elsevier, 2004;2825-2848.
9. Novotny JR, Muller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal, et al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes

- in the development of leukostasis syndrome. Eur J Haematol 2005;74:501-510.
10. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulito. N Engl J Med 1997;337:1870-1875.
11. Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. Annu Rev Genomics Hum Genet 2002;3:179-198.
12. Uchiumi H, Matsushima T, Yamane A, et al. Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol 2007;86(2):137-142.
13. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy of acute myeloid leukemia. Blood 2005;106:1154-1163.
14. Shipley JL, Butera JN. Acute myelogenous leukemia. Exp Hematol 2009;37(6):649-658.