

Evolución de la leucemia granulocítica crónica post-esplenectomía

Dr. Isaí Santiago Aranda*
 Dr. Romeo González Constandse*
 Dr. Alonso Alverdi Fernández*
 Dr. Sergio González Díaz**

Introducción

La leucemia granulocítica crónica (L.G.C.) es un padecimiento de curso generalmente insidioso pero irremisiblemente fatal, con una sobrevida que en promedio varía entre 3 y 5 años. La muerte ocurre en la mayoría de los casos a consecuencia de las complicaciones de la fase blástica y en menor proporción por otras causas.

La quimioterapia a base de busulfan es el tratamiento de elección para controlar el padecimiento, también se emplea la radioterapia al bazo, la hidroxurea, la ciclofosfamida, la leucoferesis y otras medidas terapéuticas. En un intento por prolongar la sobrevida de estos pacientes o bien para retardar la transformación aguda y atenuar los síntomas que condiciona la gran esplenomegalia, sin embargo no es una medida universalmente aceptada.

Las circunstancias en las que se indicó la extirpación del bazo en los pacientes de este estudio y su evolución ulterior serán analizadas en la presente comunicación.

Material y métodos

Para la presente revisión se analizaron doce expedientes de enfermos portadores de L.G.C. a los cuales se les había realizado esplenectomía. El diagnóstico se estableció en base al cuadro clínico, a los estudios de biometría hemática y médula ósea, a la investigación de cromosoma Philadelphia (Ph_1) y a la determinación de fosfatasa alcalina en granulocitos. La valoración biológica incluyó también a las pruebas de tendencia hemorrágica,

de funcionamiento hepático, la determinación de grupo sanguíneo y los exámenes de laboratorio y gabinete de rutina. Cuando existió indicación se practicaron otros análisis, como los bacteriológicos, hierro del suero, electrolitos, etc.

Resultados

La distribución por edad y sexo se presenta en el cuadro 1.

El signo principal y constante fue esplenomegalia de grado importante; responsable de las manifestaciones abdominales que condiciona su comprensión. Otras expresiones clínicas que se observan fueron de mayor a menor frecuencia: crecimiento ganglionar moderado, síntomas generales, síndrome anémico, diaforesis, hepatomegalia y hemorragias. Todos estos datos sirvieron de base para sustentar el diagnóstico clínico del padecimiento el cual se certificó en todos los casos con la biometría hemática y el estudio de médula ósea. La primera reportó leucocitosis entre 61,000 y 654,000 con promedio de 242,500; esta fue a expensas de los granulocitos que se encontraron en todos los estadios de maduración. La médula ósea casi siempre se reportó con hiperplasia de la serie granulocítica y su imagen citológica fue similar a la observada en la sangre periférica. La hemoglobina osciló entre 4.8 y 11.9 gr por ciento con promedio de 8. Las plaquetas fueron normales en la mayoría de los casos y en menor proporción se encontraron aumentadas. El cromosoma Philadelphia (Ph_1) en médula ósea se investigó en nueve pacientes y fue positivo en ocho, negativo en uno y en los tres restantes no se realizó. A once pacientes se les determinó la fosfatasa alcalina en neutrófilos, se encontró disminuida en 10, en uno fue normal y en otro no se practicó.

* Servicio de Hematología. Sec. 103. Hospital General de México, S.S.A.

** Servicio de Cirugía General. Sec. 303. Hospital General de México, S.S.A.

Cuadro 1. Esplenectomía en L.G.C.
Distribución por edad y sexo

Años	Masculino	Femenino	Total
11-20	2	0	2
21-30	1	1	2
31-40	2	1	3
41-50	1	1	2
51-60	—	2	2
61-70	1	—	1
Total	7	5	12
Relación 1.4 a 1.			

El control terapéutico previo y/o posterior a la esplenectomía fue a base de Myleran en los doce pacientes, a dos de ellos se les aplicó radioterapia al bazo y otros dos recibieron inmunoterapia. El tratamiento de sostén se indicó cuando fue necesario. A los enfermos que se encontraban en fase blástica se les administraron los esquemas de quimioterapia convencional. La mayoría de los pacientes obtuvieron remisión parcial y en un sentido estricto sólo 3 la integraron en forma completa. Finalmente merecen señalarse por su importancia o frecuencia las infecciones gastroentéricas que ocurrieron en la mayoría de los pacientes destacándose los cuadros disenteriformes de repetición. Las complicaciones infecciosas del aparato respiratorio ocurrieron en la mitad de los casos.

Esplenectomía

La evolución del padecimiento al momento de practicar la intervención fue variable y estuvo comprendida entre 4 y 132 meses con promedio de 33. La intervención se indicó en las siguientes circunstancias: (cuadro 2).

La hemorragia de grado importante en el transoperatorio, a nivel del lecho quirúrgico, fue observada en 5 casos y determinó la muerte en 2 de ellos. Esta complicación se atribuyó en primer lugar a fibrinólisis y en dos casos a probable infiltración de los vasos esplénicos ya que en uno, estos elementos eran muy friables y no pudieron ligarse adecuadamente, y en el otro se presentó ruptura de la vena esplé-

Cuadro 2. Indicaciones de la esplenectomía en la L. G. crónica

	No. de casos
Remisión hematológica con persistencia de esplenomegalia	4
Gran esplenomegalia con hiperesplenismo	3
Fase blástica con aparente origen esplénico	2
Primera medida terapéutica fuera del servicio	2
Fase blástica a expensas de médula ósea	1
Total	12

nica. Una paciente falleció tres días después de la intervención por tromboembolias pulmonares múltiples. Dos enfermos presentaron infección de la herida quirúrgica uno de estos además absceso subfrénico que se resolvió quirúrgicamente. Un caso más se complicó con eventración y suboclusión intestinal. Más tardíamente hicieron su aparición otras complicaciones infecciosas destacándose las gastrointestinales y broncopulmonares. Por esta última falleció un paciente en su domicilio tres meses después de la esplenectomía y finalmente presenciamos la defunción de un paciente por fistula estercorácea como complicación de una laparatomía practicada fuera del Servicio 2 años después de haber sido esplenectomizado. En la mitad de los casos se encontró consignada la biopsia del bazo, en todos el órgano estaba infiltrado por la L.G.C. en 2 de ellos se reportó además hematopoyesis extramedular. Se encontraron 3 reportes de infiltración hepática, 2 de ganglios linfáticos y 1 de hemosiderosis ganglionar. El tipo de respuesta que se obtuvo se muestra en el cuadro 3.

Se consideró que la respuesta era buena en aquellos pacientes que durante el tiempo que estuvieron en control, su enfermedad se encontraba estabilizada tanto clínica como hematológicamente. En este grupo se consideraron 2 remisiones completas.

Los de mala evolución fueron aquellos casos que fallecieron en el trans o en el postoperatorio inmediato y se conceptuó de respuesta regular aquella que tanto clínica como hematológicamente expresaba datos de actividad y corresponde a un caso que se encontraba en fase blástica al momento de la intervención.

La sobrevida postesplenectomía fue variable y estuvo comprendida entre 1 día y 60 meses con promedio de 9 meses y como se muestra en el cuadro 4, el 50 por ciento de los pacientes a este tiempo aún continuaban con vida.

Comentario

A la fecha aún es motivo de controversia la esplenectomía como medida terapéutica de la L.G.C. Evidentemente esta situación tiene como base por una parte el que la calidad de los resultados obtenidos no es uniforme, por la otra y aún cuando en general la morbimortalidad son relativamente bajas constituyen un factor de riesgo que limita el procedimiento.¹

Inicialmente la extirpación del bazo se indicaba con la finalidad de evitar las graves complicaciones que la gran esplenomegalia ocasiona principalmente durante la fase blástica. En años recientes diversos autores²⁻⁶ coinciden en señalar que esta medida terapéutica se justifica también por otras razones como son: los elevados requerimientos de glóbulos rojos y plaquetas que son necesarios para corregir la anemia y la trombocitopenia, particularmente en aquellos casos que cursan con hiperesplenismo disminuyen significativamente. Se elimina la posibilidad de infartos esplénicos o de dolores persistentes que a veces ocasionan la esplenomegalia congestiva. Disminuye la toxicidad al Busulfan y en general mejora la tolerancia a la quimioterapia especialmente en pacientes trombocitopénicos.

Se reduce la masa granulocítica total, al eliminar un volumen importante de tejido neoplásico el cual no siempre está al alcance de los agentes antileucémicos. Por lo tanto la dosis que de estos se requiere para mantener al paciente compensado probablemente sea menor, esto a su vez disminuye el riesgo de depresión de la médula ósea. La esplenectomía se puede indicar también cuando el pade-

Cuadro 3. Evolución clínica y hematológica de la L. G. C. post-esplenectomía

Tipo de respuesta	No. de casos
Buena	8
Mala	3
Regular	1
Total	12

cimiento es resistente al tratamiento convencional.

Si la intervención se practica en la etapa temprana de la enfermedad se incrementa la sobrevida y aparentemente se retarda la crisis blástica. Esto quizá obedece a que se elimina una fuente de proliferación mielóide anormal con capacidad para repoblar la médula ósea ya que existen evidencias clínicas citogenéticas y citoquímicas que sugieren que el bazo juega un papel importante en el desarrollo de células indiferenciadas que conducen a la metamorfosis. También se ha señalado que se retarda y probablemente se evita el desarrollo de mielofibrosis.

Por todo lo señalado seguramente se obtendrá no sólo mayor sobrevida sino que la calidad de ésta será mejor.

La esplenectomía en los casos revisados por nosotros se realizó en diferentes etapas evolutivas del padecimiento, en algunos pacientes fue la primera medida terapéutica que se les ofreció, y dicho sea de paso se practicó fuera del Servicio, otros por el contrario se encontraban en crisis blástica al momento de realizarles la operación y en otros casos ésta se efectuó en una etapa que podríamos considerar como intermedia. No obstante lo heterogéneo del grupo, la respuesta que se obtuvo fue catalogada como buena en el 66 por ciento de los pacientes. En efecto se estabilizaron tanto clínica como hematológicamente e inclusive se obtuvieron dos remisiones completas y prolongadas. En el 8 por ciento de los casos la respuesta fue regular y corresponde a un paciente con fase blástica el cual 2 meses después está vivo, pero manifiesta actividad de grado moderado. El fracaso ocurrió en el

Cuadro 4. Sobrevida postesplenectomía

Tiempo	Vivos	Fallecidos	Total
De < 1 mes	0	3	3
1 "	1	1	2
3 meses	1	1	2
7 " "	1	0	1
8 "	1	0	1
24 "	0	1	1
30 "	1	0	1
60 "	1	0	1
Total	6	6	12

25 por ciento e incluye a 2 pacientes que fallecieron en el post-operatorio inmediato por hemorragia y otro, 3 días después a consecuencia de tromboembolias pulmonares múltiples.

Aunque la sobrevida post-esplenectomía fue también variable, el promedio de estas se estableció en 9 meses, pero se debe señalar que algunos pacientes cuando abandonaron su control se encontraban en condiciones clínicas favorables.

Los resultados de Spiers y col.⁴ fueron satisfactorios, remitieron los datos de hiperesplenismo en 3 de los 4 pacientes que presentaron esta complicación y mejoraron 5 de los 8 casos que se encontraban en fase de resistencia. Otro estudio del mismo autor⁷ informa que 2 de sus pacientes siguen con vida 8 años después de la cirugía y que el curso clínico de la crisis blástica fue mejor que el de los pacientes no esplenectomizados. Señala además que el retardo de la metamorfosis puede explicarse probablemente por que se extirpa un sitio de clonas celulares aneuploides con propiedades anaplásicas. Concluye que es un procedimiento razonable con efectos aparentemente benéficos pues la evolución es más prolongada. En nuestro medio Pizzuto y col.² practicaron esplenectomía a 21 pacientes en la etapa precoz de la L.G.C. con lo que obtuvieron supervivencia media de 49 meses muy superior al del grupo control constituido por 16 pacientes en los cuales la supervivencia fue sólo de 23 meses. Sustentan que la intervención no agrava la evolución de la enfermedad aunque en

algunos casos pueden producirse complicaciones de importancia especialmente trombosis y sepsis, pero se pretende modificar la evolución natural de la enfermedad y obtener mejores sobrevidas. Ihde⁸ comunica que los pacientes esplenectomizados sobrevivieron ligeramente más, después de la transformación blástica y durante esta etapa respondieron mejor a la transfusión de plaquetas y a la quimioterapia, consideran que la esplenectomía profiláctica de la fase crónica no influye en la sobrevida, pero se atenúan algunas complicaciones de los estadios terminales de la enfermedad.

Wolf y col.³ revisaron los resultados de 163 esplenectomías que fueron realizadas por diferentes grupos europeos y norteamericanos, comentan que esta medida practicada en la etapa temprana de la fase crónica no retarda la crisis blástica pero sí prolonga la sobrevida. Informan que la mortalidad operatoria inmediata es baja, generalmente menor del 1 por ciento. Encontraron que ésta ocurrió en 4 casos, las infecciones mayores se presentaron en 14 pacientes, las tromboembolias en 7 y las complicaciones hemorrágicas en 3 casos. La frecuencia de trombocitosis fue significativa y se estableció entre 18 y 54 por ciento y que la morbilidad por infecciones y tromboembolias fue importante.

Las 60 esplenectomías que comprende la serie de Gomez y col.⁵ fueron practicadas en diferentes etapas evolutivas del padecimiento, desde 1 mes hasta 10 años a partir del diagnóstico, sus pacientes habían recibido quimio-

rapia, radioterapia y algunos además inmunoterapia. Obtuvieron mejoría clínica y hematológica significativa ya que remitieron las molestias abdominales, los requerimientos transfusionales disminuyeron considerablemente y mejoró el estado general. Estos autores señalan además que cuando en el cariotipo existe un cromosoma Ph₁ doble la sobrevida se acorta después de la esplenectomía, pues sólo uno de sus tres pacientes con esta alteración presentó discreta mejoría hematológica, pero ninguno sobrevivió más de 4 meses, por lo tanto esta anormalidad debe constituir contraindicación para la esplenectomía. Su mortalidad operatoria fue relativamente baja y alcanzó el 4 por ciento.

El análisis de estos y otros estudios⁹ sitúan a la esplenectomía como una medida útil en el tratamiento de la L.G.C. Sin embargo, la decisión de practicarla debe estar precedida de una valoración preoperatoria integral, cuyo balance permita seleccionar a los pacientes en los cuales el beneficio esperado sea mayor que el riesgo. Se debe hacer hincapié que el mejor momento para practicar la operación es en la fase crónica temprana de la enfermedad y cuando el paciente se encuentra en remisión. Pobre o nula respuesta y elevada frecuencia de complicaciones y muerte post-operatoria se observan cuando la esplenectomía se realiza en casos de L.G.C. avanzada. En general se prefiere no practicar la intervención en pacientes mayores de 60 años ya que en ellos el riesgo quirúrgico y los fenómenos tromboembólicos son mayores, estos últimos probablemente favorecidos por la aterosclerosis. Complicaciones de este tipo las observamos en dos pacientes que se encontraban en la 6a y 7a década de la vida y que fallecieron en el post-operatorio inmediato 1 por hemorragia y otro por tromboembolias. No deberá realizarse cuando coexista otro padecimiento que por su naturaleza ponga en peligro la vida. Tampoco se practicará cuando el padecimiento evoluciona en forma rápida hacia la fase blástica. En esta etapa se le considera como una medida heroica que proporciona poco beneficio a la mayoría de los pacientes.³ Sin embargo nosotros pensamos que puede estar indicada cuando la crisis blástica tiene origen aparente-

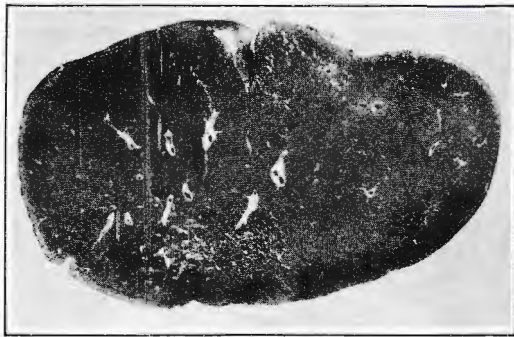
Fig. 1. Paciente portador de L.G.C. con gran esplenomegalia.



mente en el bazo. Se contraindica también en la insuficiencia medular de cualquier causa, así como en la mielofibrosis, pues aun cuando en esta última complicación con la esplenectomía disminuyen los requerimientos transfusionales, también se ha reportado que se acorta la sobrevida.

Es importante mencionar que el manejo de los enfermos que van a ser intervenidos estarán a cargo de un grupo médico y paramédico capacitados. El cirujano debe tener sólidos conocimientos de la patología quirúrgica a la que se enfrenta, amplia experiencia que le permita extirpar grandes esplenomegalias y superar el problema que implica la ligadura de los vasos del pedículo esplénico cuando estos se encuentran infiltrados por la leucemia. El hematólogo vigilará estrechamente el pre, trans y post-operatorio. Administrará ácido Epsilon Aminocaproico previo, durante e inmediatamente después de la operación con el objeto de controlar la hemorragia eventualmente secundaria a fibrinólisis. La trans-

Fig. 2. Esplenomegalia de la L.G.C.



fusión de plaquetas está indicada no solamente en los pacientes que cursan con trombocitopenia, sino también cuando el número de trombocitos es normal o inclusive se encuentra aumentado, pues se sabe que en esta enfermedad la calidad de estos elementos es deficiente. En el post-operatorio mediato se valorará el uso de antiagregantes plaquetarios del tipo del dipiridamol o de la aspirina e inclusive se contemplará el uso de la heparina por el peligro de tromboembolia secundaria a la trombocitosis, complicación que es común después de la esplenectomía. Ocasionalmente se recurrirá a la quimioterapia con Melphalan, para reducir el número de plaquetas.

Krivit¹⁰ comunica que la infección post-esplenectomía es frecuente, su etiología generalmente es bacteriana, suele ser grave y por lo tanto pone en peligro la vida. La severidad puede explicarse porque se eliminan los mecanismos inmunológicos que se producen en el bazo; sin embargo se puede suponer que la infiltración leucémica de ese órgano deteriora la función de defensa de esos mecanismos por lo que probablemente no representen un factor determinante en la patogenia de los procesos infecciosos de la L.G.C.

Es recomendable la profilaxis con penicilina y con la vacuna polivalente contra el neumococo.¹¹ Cuando la infección se detecta ya sea por clínica, a través de los estudios bacteriológicos o por otros métodos; el tratamiento de esta complicación debe ser enérgico a base de antimicrobianos. El uso de antimicóticos y la terapia de sostén son de gran valor.

La frecuencia de infecciones en los casos

que estudiamos fue baja, de grado moderado y su control terapéutico fue relativamente fácil. Sólo una paciente que se encontraba en fase blástica abandonó el Servicio y falleció en su domicilio por cuadro bronconeumónico no tratado.

Es evidente que la adecuada valoración preoperatoria, el tratamiento de sostén y la profilaxis de las hemorragias, tromboembolias e infecciones permitirán disminuir significativamente la morbimortalidad operatoria y la esplenectomía se colocará como una medida terapéutica útil que prolonga la sobrevida en la leucocemia granulocítica crónica.

Resumen

Se practicó esplenectomía a 12 pacientes con L.G.C., 7 correspondieron al sexo masculino y 5 al femenino con edad entre 20 y 70 años. El diagnóstico se estableció en base al cuadro clínico y hematológico, a la determinación de fosfatasa alcalina en granulocitos y en la mayoría de los casos a la presencia de cromosoma Filadelfia.

La extirpación del bazo en algunos pacientes fue la primera medida terapéutica, otras veces se indicó durante la fase blástica y también se practicó cuando a pesar de la remisión hematológica persistía esplenomegalia o cuando existía hiperesplenismo. No obstante lo heterogéneo del grupo la respuesta fue favorable ya que 8 pacientes lograron estabilizarse y en general la sobrevida fue mayor.

Se revisaron las indicaciones y contraindicaciones de la esplenectomía, se concluye que es una medida útil cuando se realiza en la etapa temprana y de remisión del padecimiento, ya que se prolonga la vida, la calidad de esta es mejor y aparentemente se retarda la fase blástica.



Bibliografía

1. Canellos, G.P.: Tratamiento de la Leucemia Mielode Crónica: Clínica Hematológica. Leucemias crónicas Ed. Salvat, pp. 115-130, 1979.
2. Pizzuto, J.F.A.C.P., Rivas Llamas, R., Echegoyen, G. y Morales M.R.: Esplenectomía precoz como medida terapéutica en los pacientes con Leucemia Granulocítica Crónica. Sangre 20:415,424, 1975.
3. Wolf, D.J.; Silver, R.T. y Coleman, J.M.: Splenectomy in Chronic Myeloid Leukemia Ann. of Intern. Med. 89:684-689, 1978.

4. Spiers, A.S.D.; Baikie, A.G.; Galton, D.A.G.; Richards, H.G.H.; Wiltshaw, E.; Goldman, J.M.; Catovsky, D.; Spencer, J. y Peto, R.: Chronic granulocytic Leukaemia: Effect of Elective Splenectomy on the Course of Disease. *British Medical Journal* 1: 175-179, 1975.
5. Gómez, G.A.; Sokal, J.E.; Mittelman, A. y Aungst, C.V.: Splenectomy for Palliation of Chronic Myelocytic Leukemia of Chronic Myelocytic Leukemia. *AM. J. Med.* 61:1422, 1976.
6. Stolzenbach, G.; Garbrecht, y Delling: Esplenectomía en la Leucemia Mieloide Crónica en las Fases Temprana y Tardía. *Deutsche Medizinische wochenschrift*.
7. Spiers, A.S.D.; Galton, D.A.G.; Catovsky, D.; Wiltshaw, E.; Baikie, A.G.; Kaur, J.; Golman, J.M.; Lowenthal, R.M. y Buskard, N.A.: Splenectomy for Complications of Chronic Granulocytic Leukemia *The Lancet* 2(7936) 627-630, 1975.
8. Ihde, D.C.; Canellos, G.P.; Schwartz, J.H. y D. Vita, V.T.: Splenectomy in The Chronic Phase of Chronic Granulocitic Leukemia. Effects in 32 patients. *Ann of Internal. Med.* 84:17-21, 1976.
9. Koeffler, H.P. y Golde, D.W.: Chronic Myelo Genous Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 304:1201-1274, 1981.
10. Krivit, W.; Giebink, G.S. y Leonard, A.: Infección siderante después de la esplenectomía. *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica* 2:222-233, 1979. Editorial Interamericana.
11. Lifant, G.A.: Esplenectomizar o no Esplenectomizar. *Rev. Med. I.M.S.S. (Méx.)* 19:371-375, 1981.

