

ESPLENECTOMIA EN FASE CRÓNICA DE LEUCEMIA GRANULOCÍTICA CRÓNICA

Sghirla Juan; Cañizares Claudio

RESUMEN

El presente trabajo, hace una revisión de la literatura y determina el valor de la esplenectomía en la fase crónica de 5 pacientes con diagnóstico establecido de LGC, concluyéndose, al igual que varios autores, que no se mejora con ella la supervivencia, ni se retarda la transformación blástica.

Introducción

En 1866, Thomas Bryant, reportó la primera esplenectomía practicada a un paciente leucémico, el cual falleció a las dos horas 20 minutos por una hemorragia post-operatoria. Durante los años veinte, la esplenectomía por leucemias agudas o crónicas, resultó en una inmediata mortalidad post-operatoria del 80 al 90 o/o (26); en 1928, Mayo describió una nueva técnica (11,24) con la que se redujo la mortalidad quirúrgica a un 25 o/o. Posteriormente, Strumia, Strumia y Bassert (25) revisaron los resultados de esplenectomía en Leucemia Granulocítica Crónica (L.G.C) desde 1940 a 1966, concluyendo que la mortalidad operatoria del 23.5 o/o, se había reducido gracias al conocimiento de mejores técnicas quirúrgicas, uso de antimicrobianos, control adecuado de la enfermedad y terapia sustitutiva en el post-operato-

rio. Al presente, la esplenectomía se hace tempranamente en L.G.C, después de que el tamaño del bazo y variables hematológicas han sido controladas por quimioterapia (2,4, 5,8,9,14,16,26). Tal control, combinado con la disponibilidad de centrados plaquetarios ha reducido grandemente la morbilidad y mortalidad de la operación durante la fase crónica. De acuerdo a varios estudios (26), la mortalidad operatoria ahora, en promedio es menor que 1 o/o.

Desde hace dos décadas, el papel de la esplenectomía en el manejo de la LGC, ha sido controversial (1,2,3,5,11,12,14,15,16,19,20, 25,26). Varios autores han reportado su experiencia en un pequeño número de pacientes, en los que ha fracasado o ha mostrado un gran valor este procedimiento (4,5,8,15, 16,17,18,21) y que en estadíos avanzados de la enfermedad se la practica como una medida desesperada (8).

La esplenectomía temprana durante la fase crónica de la LGC (8,9,15,16,25,26), ha sido incluida como parte de programas vigorosos para erradicar el cromosoma Philadelphia Ph1 (7,26) o para retardar la subsecuente aparición de la transformación blástica (15,16,17,18). Estudios citogenéticos, cinéticos y morfológicos de hematopoyesis extramedular en tejido esplénico de pacientes con LGC constituyen las bases para tales programas; puesto que, la transformación blástica en el bazo puede anteceder a la transformación medular, como lo demuestra el hallazgo de aneuploidias más frecuentes en el bazo que en la médula ósea (10,12,26).

En adición, la extirpación profiláctica de un órgano que constituye un gran reservorio de blastos y un sitio potencial de secuestro de células normales o elementos sanguíneos transfundidos, puede mejorar la quimioterapia en la fase blástica (9,16,27). Por lo que, la esplenectomía fue experimentada como una medida terapéutica en leucemia desde hace más de 100 años y actualmente como un procedimiento para el manejo de complicaciones de LGC (2,3,4,5,8,9,10,11,27).

En 1939, Ferrata y Ficschi (11), definieron las indicaciones para esplenectomía en pacientes leucémicos:

- 1) fase temprana de la enfermedad.
- 2) anemia severa;
- 3) actividad eritroblástica en la médula ósea;
- 4) esplenomegalia significativa.

Esplenectomía ha sido recomendada durante la fase crónica de LGC, para el manejo de esplenomegalia sintomática, de citopenias debidas a hiperesplenismo y/o citopenias relacionadas con la toxicidad por busulfan (2,14,17,18,26).

Indicaciones para la operación incluyen: inhabilidad para el control de la enfermedad por quimioterapia o radioterapia; severa trombocitopenia, transfusiones sanguíneas

frecuentes, síntomas mecánicos debidos a la esplenomegalia masiva y a la incomodidad y dolor por infartos esplénicos. Aunque el tamaño del bazo durante la fase crónica puede ser controlado con quimioterapia, un agrandamiento esplénico durante la fase agresiva de la LGC puede determinar morbilidad por causar dolor, infarto o limitar la alimentación. (5,21,22,23).

Un grupo de autores (16-21), ha sugerido que la esplenectomía temprana puede aliviar profilácticamente los problemas subsecuentes relacionados con la esplenomegalia durante la fase aguda y retardar la irrupción de la transformación blástica (16,21). Existe pequeña información (5) sobre la validez de la esplenectomía en estadios terminales de la LGC y algunos autores sugieren que dicho procedimiento parece ser peligroso en tales casos (2,21).

Durante la fase crónica de la LGC, está presente actividad mielóide en sitios extramedulares, particularmente en bazo e hígado. Por lo que, esos órganos constituyen un posible foco inicial para el desarrollo de la transformación blástica (24).

Se han encontrado en el bazo células conteniendo el cromosoma Philadelphia y se ha demostrado en pacientes con LGC que algunos de los granulocitos circulantes son producidos en el bazo. Reportándose además, que tumores mieloblásticos ocurren en ganglios, tejidos blandos y leptomeninges (9) cuando la médula ósea indica enfermedad en fase crónica.

Teóricamente, la esplenectomía temprana en LGC, puede ejercer un mayor impacto en pacientes destinados a tener una transformación blástica que ocurra primero en el bazo u en otro sitio extramedular antes que en médula ósea. Sin embargo, al presente, es insuficiente el conocimiento para predecir el sitio de origen de la transformación blástica.

Varios autores, entre ellos Sochwarzenberg en Francia (20), observó que la esplenectomía en LGC no previene la transformación blástica. En Inglaterra, Spiers (21, 22,23) concluyó que mejoraba la calidad de la sobrevivida la esplenectomía no retarda la transformación blástica. En América, Idhe (9) observó que la esplenectomía temprana en LGC reduce la morbilidad y facilita el manejo del paciente en fase blástica.

En vista de estos reportes, unos favorables y optimistas, otros pesimistas, decidimos hacer una evaluación en nuestros pacientes con el objeto de valorar la duración y calidad de la sobrevivida, retardo en la aparición de la crisis blástica y facilidad del manejo del paciente en la fase blástica.

Se analiza retrospectivamente, el papel de la esplenectomía en cinco pacientes con LGC, en fase crónica y remisión hematológica.

Materiales y Métodos

Un total de 26 pacientes con LGC atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital "Carlos Andrade Marín" de Quito son evaluados en este estudio. La serie está compuesta de dos grupos: grupo control con 21 pacientes y el grupo esplenectomizado con 5 pacientes. El primer grupo lo conformaron 13 hombres y 8 mujeres, con edad entre 32 a 75 años, con una media de 53 años. El grupo sometido a esplenectomía electiva incluye 4 hombres y 1 mujer, con edades entre 17 y 61 años, con una media de 39 años. En todos los pacientes se estableció el diagnóstico de LGC en base datos clínicos, sangre periférica y médula ósea. Solo en un paciente se hizo estudio citogenético, encontrándose cromosoma Ph1 en el 100 o/o de mitosis. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la esplenectomía fue de 6 a 36 meses, con una media de 21 meses.

Estos pacientes durante la fase crónica de su enfermedad fueron tratados con busulfan y un paciente recibió inmunoterapia con BCG. En la fase blástica recibieron varios regímenes quimioterápicos solos o en combinación, que incluyen: vincristina, hydroxiurea, Ara-C, 6-thioguanina, 6-mercaptopurina, ametopterina y prednisona.

Resultados

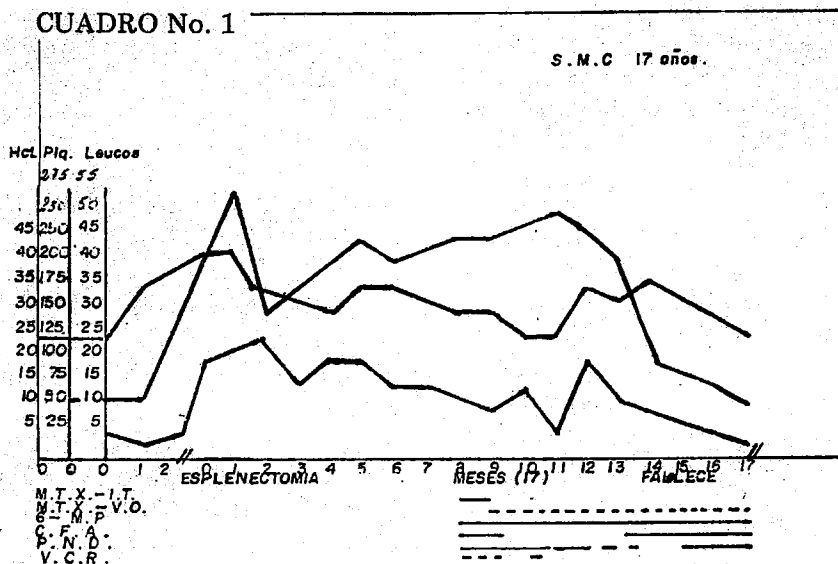
Caso 1.- Paciente mujer (SMC) de 17 años de edad, que inicia su enfermedad en agosto 75, con fiebre, epistaxis ocasionales y dolor en hipocondrio izquierdo. Se encontró al examen físico esplenomegalia a 15 cms del reborde costal. En sangre periférica hubo anemia, trombocitopenia y leucocitosis discretas.

Fue sometida a esplenectomía a los 6 meses del diagnóstico de la enfermedad y cuando tenía una cuenta leucocitaria de 5.000 x mm³. Tres meses después de la esplenectomía presentó anemia, y en sangre periférica aparecieron blastos, por lo que fue tratada como leucemia aguda (agudización de LGC), la paciente fallece a los 17 meses de la esplenectomía y a los 19 meses del diagnóstico. Cuadro No. 1.

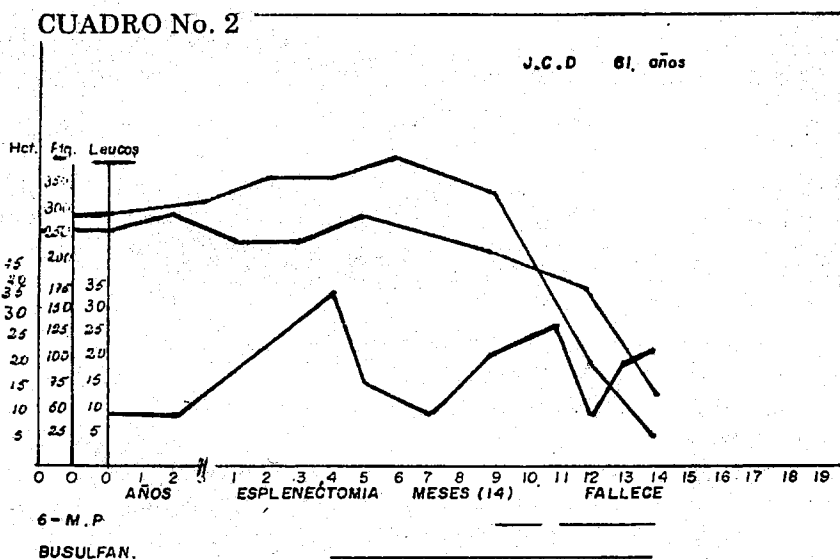
Caso 2.- Paciente masculino de 61 años de edad (JCD), al diagnóstico esplenomegalia a 15 cms de reborde costal. Fue sometido a esplenectomía encontrándose en buen estado general, asintomático y con datos hematológicos normales, a los 4 meses de ello, presenta aumento en la cuenta leucocitaria y blastos en sangre periférica, por lo que recibe busulfan, pero pocos meses después presenta franca transformación blástica la misma que se logra controlar por poco tiempo con 6-mercaptopurina, el paciente fallece a los 15 meses de la esplenectomía. Cuadro No. 2.

Caso 3.- Paciente hombre de 36 años (ACC) con bazo palpable a 5 cms del rebor-

CUADRO No. 1



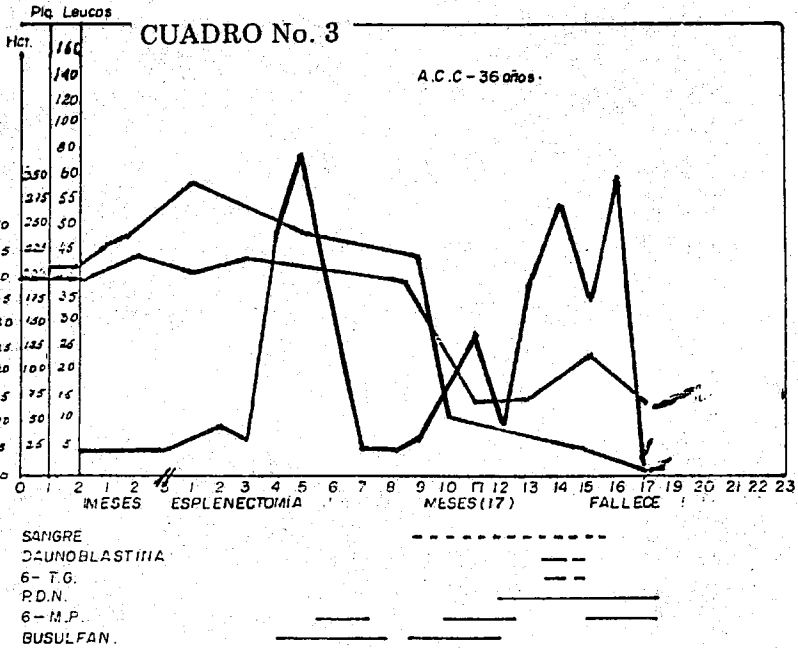
CUADRO No. 2



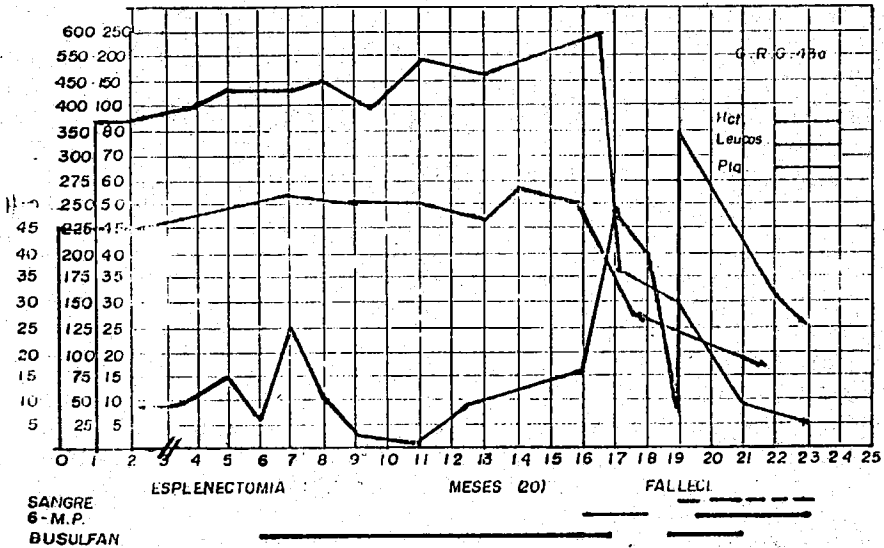
de costal y diagnóstico establecido de LGC. Hematológicamente estable hasta 4 meses después de la esplenectomía, observándose gran inestabilidad en la cifra leucocitaria, por lo que recibe varios esquemas quimioterápicos, sin respuesta aceptable, notándose leucocitosis, descenso progresivo e irreversible de hematocrito y plaquetas hasta la muerte que acontece a los 17 meses de la esplenectomía

y a los 20 meses del diagnóstico.

Caso 4.- Paciente masculino (GRC) de 43 años, al diagnóstico con cifra de leucocitos de 275.000 y bazo palpable en reborde costal. Hematológicamente estable hasta 2 meses después de la esplenectomía. Por inestabilidad de los valores hematológicos recibe busulfan durante 16 meses, presentando des-



CUADRO No. 4



censo gradual del hematocrito y de la cuenta plaquetaria, falleciendo a los 20 meses de la esplenectomía. Cuadro No. 4.

Caso 5.- Paciente masculino de 39 años de

edad (LP), con diagnóstico de LGC cromosoma Ph 1 (+). Desde el inicio de la enfermedad gran inestabilidad de la cuenta leucocitaria, por lo que recibió busulfan, bydroxiurea, BCG y BCG más células leucémicas. A los 2

años del inicio de la enfermedad es esplenectomizado en fase crónica de la LGC y hematológicamente estable. Durante 26 meses postesplenectomía persistió con notables variaciones leucocitarias, recibiendo busulfan, hydroxiuca, vincristina, Ara-C, BCG(cepa Pasteur) escarificaciones quincenales, transfusiones sanguíneas, fallece a los 50 meses del diagnóstico de la enfermedad. Cuadro No. 5.

Discusión

La esplenectomía electiva en fase crónica de LGC, puede promover una rápida recuperación de los valores en sangre periférica, pero la importancia de esto a largo plazo no es conocida (27). Spiers et al (21,22,23) sugieren tres potenciales beneficios de la operación:

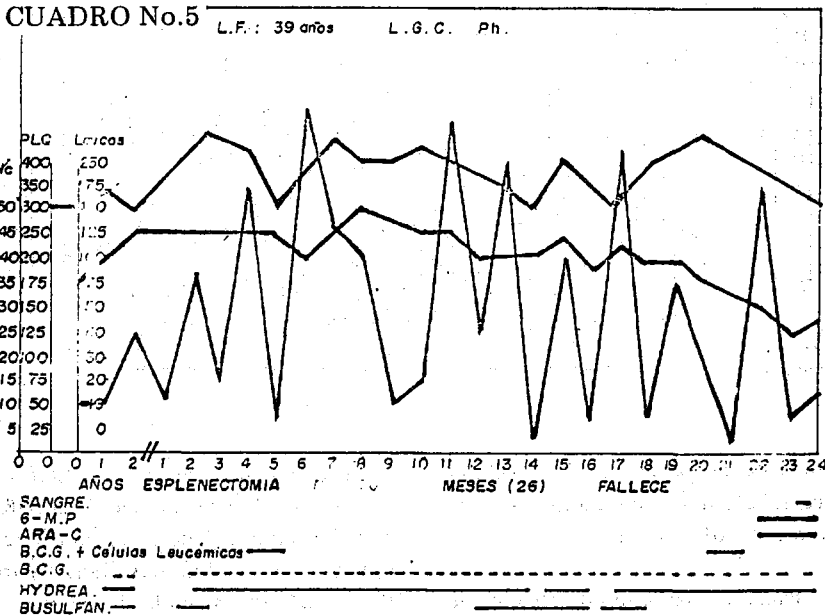
- 1) posible inducción de larga remisión de la fase crónica;
- 2) retardo en la aparición de la transformación blástica;
- 3) disminución de las dificultades en el manejo de los pacientes en crisis blástica, particularmente eliminando el dolor es-

plénico y los requerimientos transfusionales aumentados (9).

El principal riesgo asociado con la cirugía en pacientes con LGC, es la hemorragia e infección. Anormalidades plaquetarias cuantitativas y cualitativas pueden predisponer a hemorragias y la infección ocurre en presencia de adecuados granulocitos circulantes. sugiriendo disfunción granulocítica. Anemia dilucional no fue problema en este grupo de pacientes.

En 1973, Schwarzenberg, et al; (20,26) en Francia, reportaron los resultados de esplenectomía en 43 pacientes con LGC, observando que no previene la transformación blástica y en vista de que las pacientes fallecieron por infección, recomiendan que el paciente permanezca en un ambiente aséptico durante un mes en el postoperatorio. La sobrevida fue de 43 meses, frente al grupo control que tuvo una sobrevida de 37 meses.

En Inglaterra, Spiers et al, en 1975, reportaron los resultados (21,22,23) de esplenectomía electiva en 26 pacientes, conclu-



yendo que la calidad de vida durante la fase blástica, era mejorada, porque: (a) los síntomas de dolor esplénico estaban ausentes; (b) se requieren menos transfusiones de sangre y plaquetas; (c) mejora la tolerancia a la quimioterapia, y (d) los pacientes permanecen menos tiempo hospitalizados.

En 1975, el Grupo Cooperativo Italiano (26) para el estudio de la LGC, reportó los resultados de su ensayo llevado a cabo entre Feb/73 a Oct/74, con un total de 139 pacientes. 56 pacientes fueron esplenectomizados después de remisión inicial con hidroxiurea. Sugiriendo que la esplenectomía no retarda la transformación blástica y que plaquetas sobre 500.000 x mm.³ al momento del diagnóstico estaban asociadas con complicación tromboembólica en el postoperatorio.

En 1976, Idhe et al; (9) después de practicar esplenectomía en 24 pacientes, concluyen que aunque la duración de la sobrevida o respuesta a la quimioterapia en la fase blástica de LGC no es mejor, la esplenectomía temprana puede reducir la morbilidad y facilitar el manejo del paciente en la crisis blástica. McBride y Hester, recientemente estudiaron 31 pacientes esplenectomizados durante la fase crónica y una vez alcanzada la remisión con doxorubicina y citarabina, comparándolos con un grupo de 27 pacientes esplenectomizados antes de 1972, en los que hubo una mortalidad operatoria del 26 o/o, atribuyendo la disminución de la mortalidad al uso de concentrados plaquetarios y normalización preoperatoria de las variables hematológicas.

Trabajos de Canellos, Carbone, Clarkson (2,3), han identificado un adicional y probablemente significativo rol paliativo de la esplenectomía en pacientes en fase crónica de la enfermedad y que cursaron con trombocitopenia debida a mielod depresión o toxicidad por busulfan o en quienes existe una sensibilidad plaquetaria a la quimioterapia.

En nuestros casos, la duración de la fase crónica después de la esplenectomía fue variable, llamando la atención en este pequeño grupo de pacientes, que la aparición de la transformación o crisis blástica fue temprana: a los 2,3,7,9 y 12 meses después de la esplenectomía, con una duración de la misma entre 14 y 26 meses. En este grupo la sobrevida estuvo entre 14 y 26 meses. En este grupo la sobrevida estuvo entre 19 a 50 meses con una media de 40 meses desde el diagnóstico de la enfermedad. Ello contrasta con la sobrevida del grupo control de 63 meses, y de 28 meses en promedio de agudización.

La experiencia obtenida por nosotros sugiere que la esplenectomía en fase crónica de LGC no mejora la sobrevida del paciente, no se retarda la crisis blástica y no brinda una solución definitiva al paciente, por lo que este procedimiento ha sido abandonado. Sin embargo hay que anotar que durante la agudización de la enfermedad, el manejo del paciente es mucho mejor, pues responden mejor a la quimioterapia y tienen menos requerimientos transfusionales.

Resumen

El presente trabajo, hace una revisión de la literatura y determina el valor de la esplenectomía en la fase crónica de 5 pacientes con diagnóstico establecido de LGC, concluyéndose, al igual que varios autores, que no se mejora con ella la supervivencia, ni se retarda la transformación blástica.

Bibliografía

1. Bednarek, J.M., Gabroy, A., Conroy, J., Matsumoto, T.: Splenectomy in chronic myelogenous leukemia. *Surg. Gynec. Obstet.* 1976 143/1 (9-11).
2. Canellos, G.P., Nordland, J., Carbone, P.P.: Splenectomy for thrombocytopenia in chronic granulocytic Leukemia. *Cancer* 1972 29 (660-665).

3. Canellos, G.P.: Treatment in chronic myeloid leukemia. *Clin. Haem.* 1979 6/1 (115-130).
4. Didolkar, M.S., Mittelman, A., Gómez, G.: Evaluation of splenectomy in chronic myelogenous leukemia. *Surg. Gynec. Obstet.* 1976 142/5 (689-692).
5. Gómez, G.A., Sokal, J.E., Mittelman, A., Aungst, C.W.: Splenectomy for palliation of chronic myelocytic leukemia. *Am J. Med.* 1976 61 (14-22).
6. Gingrich, R.D., Burns, P.: Disseminated coagulopathy in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer* 1979 44 (2249-5).
7. Fefer, A., Cheever, M.A., Thomas, E.D., Boyd, C., Ramberg, R., Glucksberg, H., Buckner, D., Storb, R.: Disappearance of Ph1 positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N. Engl J Med* 1979 300 (333-337).
8. Hsueh, S.C., Chong, L.L., Hwang, T.S.: An evaluation of splenectomy in early phase of chronic myelogenous leukemia. *Clin Med J* 1978 25/2 (114-121).
9. Ihde, D.C., Canellos, G.P., Schwartz, J.H., De Vita, V.T.: Splenectomy in the chronic phase of chronic granulocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1976 84 (17-21).
10. Kwan, Y.L., Singh, S., Vincent, P.C., Gunz, F.W.: Metamorphosis of chronic granulocytic leukemia arising in a extramedular site. *Aus Leuk Res* 1977 1/4 (301-307).
11. McBride, C.M., Hester, J.P.: Chronic Myeloma as Leukemia: Management of splenectomy in a high-risk population. *Cancer* 1977 39 (653-658).
12. Meeker, W.R., De Perio, J.M., Stutzman, L., Mittelman, A.: Role of splenectomy in malignant lymphoma and leukemia. *Surg Clin North Am* 1967 47 (1163-1171).
13. Mittelman, A., Elás, E.G., Wiecekoska, W.: Splenectomy in patients with malignant lymphoma or chronic leukemia. *Cancer Bull* 1970 22/1 (10-13).
14. Pasquier, B.: Splenectomy in hematology. Sym toms, biology and surgical indications. *Ann Gastroent Hepat* 1974 10/5 (431-435).
15. Peña, D., Rivas, R., Morales, M., Avilés, A., Pizzato, J.: Esplenectomía temprana en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica. *Anuario de Act en Med Hemat* 1977 9.
16. Pizzuto, J., Rivas Llamas, R., Echegoyen, G., Morales, M.R.: Early splenectomy as therapy for patients with chronic granulocytic leukemia. *Sangre* 1975 20/4.
17. Richards, H.G.H., Spiers, A.S.D.: Chronic granulocytic leukemia in pregnancy. *Brit J Radiol* 1975 48/568 (261-64).
18. Sanddusky, W.R., Carpenter, M.A., Ayers, C.R.: Splenectomy in chronic leukemia, malignant lymphoma and myeloproliferative disorders. *Bull Soc Int Chir* 1975 34/6 (383-390).
19. Schwartz, S.I.: Myeloproliferative disorders. *Ann Surg* 1975 182/4 (464-471).
20. Schwarzenberg, L., Mathé, G., Pouillart, P.: Hydroxiurea, leucopheresis and splenectomy in chronic myeloid leukemia at the problastic phase. *Brit Med J* 1973 1/5855 (700-703).
21. Spiers, A.S.D., Baikie, A.G., Galton, D.A.G.: Splenectomy for complications of chronic granulocytic leukemia. *Lancet* 1975 2/7936 (627-630).
22. Spiers, A.S.D.: Metamorphosis of chronic granulocytic leukemia: diagnosis, classification and management. *Brit J Haem* 1979 41 (1-7).
23. Spiers, A.S.D.: Surgery in management of patients with leukemia. *Brit Med J* 1973 3/5879 (528-532).
24. Stojanovic, B., Zelenika, D.: The effect of myleran on erythropoiesis in rats after splenectomy. *Iugoslav Physiol Pharmacol Acta* 1973 9/2 (167-173).
25. Strumia, M.M., Strumia, P.V., Basserts, D.: Splenectomy in leukemia: hematologic and clinical effects on 34 patients and review of 299 published cases. *Cancer Res* 1966 26 (519-528).
26. Wolf, D.J., Silver, R.T., Coleman, M.: Splenectomy in chronic myeloid leukemia. *Ann Interna Med* 1978 89/1 (684-689).
27. Goldman, J.M., Johnson, S.A., Islam, A., Catovsky, D., Galton, D.A.G.: Haematological reconstitution after autografting for chronic granulocytic leukemia in transformation: the influence of previous splenectomy. *Brit J Haem* 1980 45 (223-981).