

Leucemia mieloide aguda en adulto mayor comórbido. A propósito de un caso
Acute myeloid leukemia in a comorbid adult. About a case

Autores:

Diego Alexander Mendoza Panta¹

Patricio Buendía Gómez de la Torre¹

Paola Lisette Cuesta Mero²

¹Hospital de la Policía Quito N°1, Quito-Ecuador.

²Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín., Quito-Ecuador.

Autor de correspondencia: Diego A. Mendoza; Servicio de Geriátrica; Hospital de la Policía Quito N°1, Avenida Mariana de Jesús y Avenida occidental, Quito, Ecuador; email: alexander-diego2011@hotmail.com, Teléfono: 0959138107.

RESUMEN

Caso clínico: paciente masculino de 81 años de edad, con cuadro de 24 horas de evolución secundario a caída, caracterizado por somnolencia, desorientación en persona, tiempo y espacio, incontinencia urinaria y dificultad para la deambulacion, motivo por el cual se le efectúa una tomografía simple de cráneo encontrándose hematomas subdurales bilaterales, presenta episodios de sangrado recurrente y leucocitosis sostenida, en frotis de sangre periférica se observó 28% de blastos por lo que se realiza una biopsia de medula ósea descubriéndose un cariotipo medular compatible con leucemia mieloide aguda, debido a sus características clínicas y a su mala evolución fue catalogado como paciente paliativo. Conclusiones: la leucemia mieloide aguda es una patología hematológica cuya evolución al no ser detectada genera un alto grado de mortalidad, sobre todo en el adulto mayor comórbido.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda, adulto mayor, cuidados paliativos.

ABSTRACT

It was presented a clinical case of a male patient of 81 years of age, with a 24-hour of secondary evolution to a fall. It was characterized by drowsiness, disorientation in person, time and space, urinary incontinence and difficulty in walking, that was why a simple skull tomography was performed, in which bilateral subdural hematomas were found. The patient presented episodes of recurrent bleeding and sustained leukocytosis. Peripheral blood smear showed 28% of blasts, so a bone marrow biopsy was performed, revealing a medullary karyotype compatible with acute myeloid leukemia. The patient was classified as palliative due to its clinical characteristics and evolution. The hematological pathology above was potentially fatal. If this one was not detected early, it would generate an accelerated unfavorable evolution, especially in the elderly comorbid, as occurred in the case presented.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia, Elderly, Palliative Care.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) resulta una enfermedad poco frecuente, se estima que solo se presenta en 4 de cada 100000 habitantes, tasa que se incrementa en los pacientes adultos mayores (AM), llegando a ser de hasta 15/100.000 habitantes; en los que, comúnmente, la celularidad en médula ósea se acompaña de cambios displásicos. Alrededor de un 10% poseen antecedentes patológicos de otros tipos de cáncer. Su tratamiento es complejo sobre todo al asociarse con comorbilidad y fragilidad.^(1,2)

Aproximadamente, el 70-80% de los pacientes menores de 60 años logra remisión completa, su supervivencia global por 5 años se establece en el 40-45%, pero la mediana al respecto se establece en un año.⁽¹⁾ Las expectativas para estos pacientes no han cambiado en las tres últimas décadas, siendo peor en aquellos con perfil citogenético desfavorable asociado con el detrimento de la respuesta inmunitaria secundaria al proceso de inmunosenescencia. Cabe la pena destacar que algunas empresas importante trabajan en el desarrollo de nuevas terapias con prometedoras perspectivas.^(3,4)

El caso que se presenta corresponde a un adulto mayor que debuta con somnolencia y desorientación secundaria a un hematoma subdural, debido a la presencia de leucocitosis marcada sin foco infeccioso, blastos en frotis de sangre periférica y a su cuadro de sangrado recurrente acompañado de varios episodios de deterioro del estado de conciencia; por lo que, se decidió realizar cariotipo de médula ósea a través de una biopsia, lo que arrojó un diagnóstico de LMA con daño multiorgánico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 81 años de edad, casado, católico, ocupación: agricultor, primaria incompleta (3 grado), procedencia y residencia en la ciudad de Quito, sin antecedentes clínicos ni quirúrgicos de importancia, llama la atención en los antecedentes familiares el fallecimiento de un hijo por leucemia.

Al ingreso por parte del personal del servicio de Geriátrica, se le realiza la valoración geriátrica integral para determinar estado funcional, pronóstico y manejo del paciente.

FUNCIONALIDAD: KATZ: G dependiente para todas las actividades básicas de la vida diaria, CRUZ ROJA: 5 dependencia completa, LAWTON Y BRODY: 0, dependencia total para las actividades instrumentales de la vida diaria. **COGNICIÓN/AFFECTIVO:** CAM (Confusion Assessment Method): 3, presencia de síndrome confusional hipoactivo, YESAVAGE: no valorable debido a estado cognitivo. **NUTRICIONAL:** MNA (Mini Nutritional Assessment): 24, estado nutricional satisfactorio, IMC (Índice de masa corporal): 22.4, bajo peso, perímetro de pantorrilla: 31, perímetro braquial: 28. **SOCIAL:** escala de valoración sociofamiliar de Gijón puntaje 9: situación social intermedia. Estas escalas se traducen en un paciente con dependencia aguda que se beneficia de una manejo clínico completo para estabilizar y/o tratar su patología de base.

El que acudió al servicio de salud por presentar un cuadro de 24 horas de evolución secundario a una aparente caída desde su propia altura (los familiares le encontraron en el suelo); luego de la cual comenzó a manifestar somnolencia, desorientación en persona, tiempo y espacio, incontinencia urinaria y dificultad para la deambulacion. Al ingreso fue catalogado con Escala de Coma de Glasgow (ECG) de 13/15 (motor: 5, ocular: 4, verbal: 4), poco colaborador, movimientos oculares normales, pupilas asimétricas: derecha 3mm, izquierda 2mm, sensibilidad y fuerza disminuida de manera global (test de fuerza muscular 3/5).

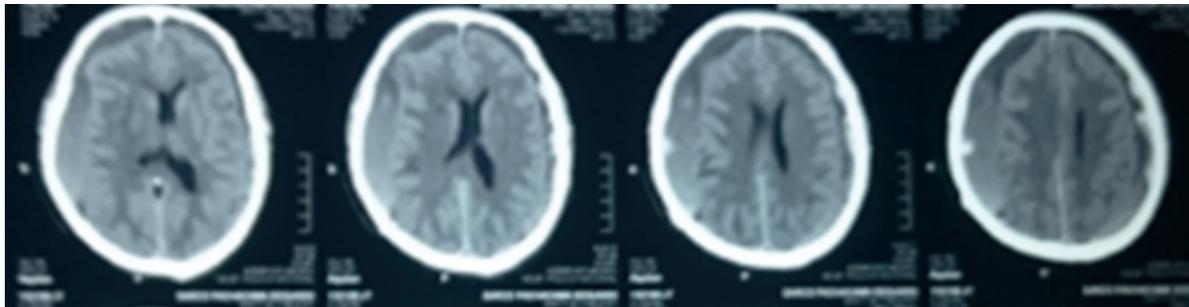
Se le practicaron pruebas paraclínicas a su ingreso, las que arrojaron una marcada leucocitosis (tabla 1) que se incrementó en los días sucesivos, sin afiliarse a algún foco infeccioso específico (pancultivos negativos).

Tabla 1. Resumen de resultados de estudios de laboratorio en el paciente

Paraclínicos	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 4
Leucocitos	27.69	27.88	35.32	57.49
Neutrófilos %	33	46	34	
Eosinófilos %	0.1	0.1	0.2	0.2
Basófilos %	0.1	2.1	0.3	1.9
Linfocitos %	38	0.6	0.4	
Monocitos %	10	18	16	
Blastos %		28		44
Cayados %		0.3	0.2	0.2
Glóbulos rojos	2.15	2.45	2.61	2.75
HB	7.7	8,7	9,1	9
HCTO	23.9	27,4	27,7	28.5
MCV	111.2	111.8	107.3	103.6
MCH	35.8	35.5	34.9	32.7
MCHC	32.2	31.8	32.5	31.6
Glucosa	81		84	107
BUN	18		15	22
Creatinina	1.2		1.10	1
Sodio	138.10		140.12	
Potasio	3.8		4.1	
Plaquetas	20.000			15.000
TP	14.1			15.7
Procalcitonina		0.87		0.53
PCR		44.2		79.5
INR				1.43
TTP	46.9			50.3
TSH		13.2		

Fuente: base de datos laboratorio Hospital de la Policía Quito N°1.

Figura 1. Tomografía simple de cráneo



Hemorragia aguda y subaguda con efecto de masa sobre ventrículos laterales.

Posteriormente se decidió realizar frotis de sangre periférica en donde se encontró un valor de blastos por encima del 20% (tabla 1) compatible con un proceso neoplásico hematológico debido a este hallazgo se realizó cariotipo de médula a través de biopsia (tabla 2) encontrándose: 47 XY, +8, se identificó trisomía del cromosoma 8, compatible con LMA.

Tabla 2. Cariotipo de médula

Se ha efectuado el estudio citogenético de médula ósea con técnica directa y 24 horas. Se realizó el recuento de 20 metafases hiperdiploides que presentan 47 cromosomas.
Con las técnicas de Bandas G, se ha detectado en todas las células analizadas una trisomía del cromosoma 8.
La trisomía del cromosoma 8 es la alteración cromosómica numérica más frecuente en LMA. Como alteración primaria es más común en el subtipo M1, seguido de M2, M4 y M5.
Cariotipo: 47, XY, +8
Nota: sin constituir una línea celular se observa una metafase que presenta el siguiente cariotipo: 48, XY, +8, +mar.

LMA: leucemia mieloide aguda

Al no manifestar una evolución clínica favorable, el paciente fue catalogado como paliativo atendiendo a las escalas pronósticas (tabla 3); se decidió administrarle un tratamiento sintomático hasta que falleció al sexto día de su ingreso, momento en el que presentaba un nuevo episodio de deterioro de su estado de conciencia (secundario clínicamente a nuevo resangrado cerebral, el que lo llevó al estado de coma), ECG 4/15 (motor 2, ocular: 1, verbal: 1) asociado a episodios de apnea.

Tabla 3. Escalas de valoración de cuidados paliativos

Escalas pronósticas	Interpretación
ECOG 4	Incapacidad total. No puede cuidar de sí mismo. El 100% encamado
Karnofsky 30	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales.
PPI 6 (NIVEL DE ACTIVIDAD) 10-20%, ingesta oral moderadamente reducida, edema presente)	Sobrevida menor a 3 semanas.
PPS 30	Incapacidad de realizar cualquier trabajo, enfermedad extendida
NEC PAL: pregunta sorpresa positiva	¿Le sorprendería que este paciente muriese en los próximos 12 meses?

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PPI: índice pronóstico paliativo, PPS: palliative performance status, NEC PAL: necesidad de cuidados paliativos.

Nota: la escala NEC PAL, valora la necesidad de cuidados paliativos mediante una pregunta sorpresa (¿Le sorprendería que este paciente muriese en los próximos 12 meses?), presentando una sensibilidad del 70% y especificidad del 87%.

DISCUSIÓN

La LMA constituye la neoplasia mieloide más común en adultos, su incidencia aumenta de forma significativa en personas con más de 65 años.⁽⁵⁻⁷⁾ En su desarrollo se produce la pérdida de respuesta a los reguladores normales de la proliferación celular en la médula ósea; lo que lleva a una aceleración del incremento de la población de células hemáticas inmaduras, desplazándose a la población celular normal, produciéndose una falla medular además de una infiltración extramedular que puede afectar el bazo, hígado, piel y sistema nervioso central.^(2,6)

La exposición reiterada al benceno está identificada como un potencial factor de riesgo de LMA, debido a la capacidad de dañar el ADN de las células normales de la médula ósea. Otra posible causa se ha identificado en el tratamiento de quimioterapia (en especial con fármacos alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II) o de radioterapia de otros tipos de cáncer como el linfoma, el mieloma y el de seno. Una teoría etiológica plantea la herencia de genes que limitan la capacidad de eliminar la toxicidad de las sustancias causantes; relacionado con esta última, se señalan otros trastornos genéticos: la anemia de Fanconi, el síndrome de Shwachman, el síndrome de Diamond-Blackfan y el síndrome de Down.⁽⁶⁾

Diferentes alteraciones moleculares generan LMA: las variaciones en la expresión de receptores en la membrana de las células tumorales como son RAS (proto-oncogen con función de proteína G), además de las mutaciones en los receptores de la tirosina quinasa, aquellos encargados del control de la proliferación y sobrevivencia celular: el FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) y c-KIT.^(6,8)

La clínica de la LMA se caracteriza por diferentes síntomas constitucionales: síndromes febril, anémico y purpúrico; dolor óseo (poco frecuente), algunos casos cursan con involucro extramedular (sarcoma granulocítico), organomegalia, infiltración a piel, encías, orbitas, espacio epidural y rara vez en testículos. Sin embargo, la infiltración en el sistema nervioso central se produce en menos del 5% de los pacientes.^(6,9) El diagnóstico de certeza requiere de un examen del frotis de sangre periférica y de médula ósea para estudio morfológico.^(6,10)

La valoración de un paciente adulto mayor diagnosticado con LMA está dirigida a establecer si este se encuentra “apto” para recibir quimioterapia intensiva; en la que se debe considerar factores biológicos, físicos, psicológicos y socioeconómicos que describen la función general del paciente.

La capacidad de preservar las capacidades para desarrollar las actividades de la vida diaria (básicas e instrumentadas) es un punto importante en estos pacientes; pues resulta muy complicado aplicar quimioterapia intensiva si su condición de salud lo mantiene encamado por alguna pérdida de funciones, requiriendo de los servicios de un cuidador personal.⁽¹¹⁾ Un adecuado diagnóstico del estado físico general facilitará la toma de decisión terapéutica por el facultativo.

Las escalas Eastern-Cooperative-Oncology-Group (ECOG) e índice de Karnofsky⁽⁵⁾ brindan un diagnóstico objetivo de la capacidad física y de la necesidad de cuidados por terceros a los pacientes. Generalmente, quienes tienen un ECOG 3/4 se asocian con alto riesgo de mortalidad en la fase de inducción a la remisión; mientras, la segunda mide la posibilidad actividad física del individuo durante la vida diaria y el nivel de afectación de esta por la enfermedad; al respecto, se recomienda iniciar tratamiento quimioterápico intensivo cuando ese índice sea mayor del 60%.

Aunque las opciones de tratamiento de la LMA han evolucionado lo suficiente como para garantizar una RC hasta en el 70% de los pacientes mayores de 60 años, aún existe incertidumbre al decidir la mejor opción de tratamiento.^(12,13) La expresión de la proteína de multi-resistencia a drogas (MDR) resulta bastante frecuente en esas edades, los reportes al respecto oscilan entre 60% y 71%, lo que genera más refractariedad al tratamiento quimioterápico. Incluso, el uso de inhibidores de la expresión de este gen, como la ciclosporina A, no ha demostrado efectividad ante esta problemática.

Hasta la fecha, no resultan significativa la diferencia en la supervivencia media entre pacientes que reciben tratamiento quimioterápico intensivo con respecto a los que se les administra no intensivo. Sin embargo, en el primero se manifiestan más posibles complicaciones asociadas con este, tales como hospitalizaciones prolongadas y mala calidad de vida.^(13,14)

Los resultados citogenéticos también exhiben diferencias entre adultos mayores y jóvenes diagnosticados con LMA; frecuentemente, los primeros tienen cariotipo de mejor pronóstico inicial; mientras que en los segundos, se informa hasta en 35% a 40% alteraciones en los cromosomas cinco y siete.⁽¹⁴⁾

Los avances farmacéuticos exhiben nuevos medicamentos de elección para el tratamiento de adultos mayores diagnosticados con LMA, entre los que se pueden mencionar: gemtuzumab, un anticuerpo monoclonal que elimina el antígeno CD33 presente en más de 90% de los blastos de esa patología; terapia epigenética, a través de drogas hipometilantes e inhibidores de la acetilación de histonas; además de los inhibidores de la farnesil transferasa e inmunomoduladores. Esos medicamentos se utilizan en combinación con los agentes quimioterápicos convencionales (citarabina, antraciclinas). Los pacientes con ECOG 0/1 y adecuada reserva orgánica, pueden ser sometidos a trasplante de médula ósea con esquema de acondicionamiento no ablativo.^(10,12)

En Ecuador, no es común el registro de casos de adultos mayores con LMA. En el caso que se presenta, el paciente debutó con hemorragia subdural, la que empeoró progresivamente y resultó la causa del fallecimiento; no existiendo otra opción terapéutica por lo que se indicó cuidados paliativos. La experiencia muestra una evidencia más de que, ante pacientes que debutan con ese tipo de hemorragias asociados a leucocitosis sostenida, es recomendable realizar prueba de frotis de sangre periférica al momento de establecer diagnóstico.⁽⁶⁾

CONCLUSIONES

El pronóstico de los pacientes adultos mayores con LAM resulta más ominoso que el de adultos jóvenes; sus tasas de remisión completa, mortalidad por quimioterapia son significativamente de mayor adversidad. La decisión acerca del tipo de tratamiento que ese tipo de paciente recibirá estará supeditada al resultado de un análisis casuístico del estado clínico del individuo, además de otras variables psico-sociales y la decisión autónoma de la persona previa información sobre su pronóstico y opciones terapéuticas.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existen.

Declaración de contribución: DA Mendoza presentó la idea inicial y estuvo a cargo de recolectar la información referente al paciente. PB Gómez redactó el artículo, buscó bibliografía y asesoró el proceso de selección de la información. PL Cuesta: trabajó en el desarrollo de la discusión del documento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montaña-Figueroa E, Honorato-rosales M, Ramos-Peñafiel C, Martínez-Murillo C. Leucemia aguda mieloide en el viejo. Valoración integral y decisión terapéutica. *Rev Médica del Hosp Gen México*. 2010;73(4):252–7.
2. Bendari M, Khoubila N, Cherkaoui S, Hada N, Lamchahab M, Oukache B. Acute Myeloid Leukemia (AML) In Elderly : Cytogenetic Characteristics of Patients Treated At Hematology and Pediatric Oncology Center in Casablanca. *Maced J Med Sci*. 2018;6(12):2328–32.
3. Isidori A, Loscocco F, Ciciarello M, Corradi G, Lecciso M, Ocadlikova D, et al. Immunosenescence and immunotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients: Time for a biology-driven approach. *Cancers (Basel)*. 2018;10(211):1–12.

4. Lancet JE. Is the overall survival for older adults with AML finally improving? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018;31(4):387–90.
5. Umit EG, Baysal M, Demir AM. Frailty in patients with acute myeloid leukaemia, conceptual misapprehension of chronological age. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018;27(2):1–8.
6. Aguilar L, de León R, Pérez W, Montaña E, Terreros E, Martínez C, et al. Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda. In: Salud CN de ET en, editor. *Guía de Práctica Clínica [Internet].* México: CENETEC; 2010. p. 1–46. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html%0A>.
7. Mueller BU, Seipel K, Pabst T. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias in the elderly. *Eur J Intern Med [Internet].* 2018 [citado 2018 Dic 11];58:28–32. Disponible en: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(18\)30222-X/fulltext](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(18)30222-X/fulltext). <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.05.026>.
8. Lagunas-Rangel FA. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gac Mex Oncol [Internet].* 2016 [citado 2018 Oct 15];15(3):150–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S166592011630030X?via%3Dihub>. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.007>.
9. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol.* 2018;19(1):24–40.
10. Owattanapanich W, Utchariyaprasit E, Tantiworawit A, Rattarittamrong E, Niparuck P, Puavilai T, et al. Improved Survival of Elderly-fit Patients With Acute Myeloid Leukemia Requiring Intensive Therapy: 3-Year Multicenter Analysis From TALWG. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk [Internet].* 2018 [citado 2018 Dic 23];18(12):e509–14. Disponible en: [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(18\)30559-7/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(18)30559-7/fulltext). <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.08.002>.
11. Buckley S, Jimenez-Sahagun D, Othus M, Walter R, Lee S. Quality of Life from the Acute Myeloid Leukemia Patient's Perspective. *Cancer.* 2018;124(1):145–52.
12. Finn L, Dalovisio A, Foran J. Older Patients With Acute Myeloid Leukemia: Treatment Challenges and Future Directions. *Ochsner J [Internet].* 2017 [citado 2018 Nov 13];17(4):398–404. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5718453>.
13. Bories P, Lamy S, Simand C, Bertoli S, Delpierre C, Malak S, et al. Physician uncertainty aversion impacts medical decision making for older patients with acute myeloid leukemia: results of a national survey. *Haematologica [Internet].* 2018 [citado 2018 Dic 13];103(12):2040–8. Disponible en: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2018.192468>.

14. Hou HA, Lin CC, Chou WC, Liu CY, Chen CY, Tang JL, et al. Integration of cytogenetic and molecular alterations in risk stratification of 318 patients with de novo non-M3 acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2014;28(1):50–8.

Recibido: 26 de enero de 2019

Aceptado: 6 de mayo de 2019