

## Leucemia linfocítica crónica con infiltración ocular

### Chronic lymphocytic leukemia with eye infiltration

**Lidia Duque Estrada, Gilberto Lázaro Betancourt Reyes, Gilberto de Jesús Betancourt Betancourt, Miguel Damián Junco Bonet**

Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey". Camagüey, Cuba.

---

#### RESUMEN

La incidencia de la leucemia linfocítica crónica (LLC) aumenta progresivamente con la edad; aproximadamente el 75 % de los casos presentan 60 años o más. Este tipo de leucemia es más frecuente en varones y se desconoce su causa, existen casos que son de origen hereditario. Se presenta el caso de un paciente con el diagnóstico de LLC con infiltración ocular. Paciente blanco, masculino de 76 años de edad con antecedentes de salud de haber sido diagnosticado con LLC desde hace 5 años que se trata con Leukeran (Clorambucil) (2 mg) 2 tabletas en el almuerzo y 3 tab en la comida, así como de prednisona (5 mg) 1 cada 8 horas solo cuando está descompensado. Hace alrededor de 3 días comenzó con astenia, anorexia, mareos, dolor e inflamación del párpado superior derecho. El examen físico, la biopsia del párpado superior y el frotis de sangre revelaron la presencia de una recaída hematológica de la LLC con infiltración ocular.

**Palabras clave:** leucemia linfocítica crónica; infiltración ocular; manifestaciones clínicas; biopsia; reporte de caso.

---

#### ABSTRACT

The incidence of chronic lymphocytic leukemia (CLL) increases progressively with age, approximately 75 % of cases present 60 years or more. This type of leukemia is more frequent in men and its cause is unknown, there are cases that are of hereditary origin. A clinical case of a patient with the diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia with ocular infiltration is presented. A 76-year-old white male patient with a health history of having been diagnosed with a Chronic Lymphocytic Leukemia for 5 years who is

treated with Leukeran (Chlorambucil) (2 mg) 2 tab at lunch and 3 at night; and prednisone (5 mg) 1 tab every 8 hours. About 3 days ago begins with asthenia, anorexia, dizziness, pain and swelling of the upper right eyelid. Physical examination, upper eyelid biopsy and blood smears reveal the presence of a hematological relapse with ocular infiltration.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia; ocular infiltration; clinical manifestations; biopsy; case report.

---

## **INTRODUCCIÓN**

La leucemia linfocítica crónica (LLC) no es más que una proliferación neoplásica de linfocitos B con un aspecto microscópico maduro. La incidencia es alrededor de 4-5 por millón/año en la población occidental. El comportamiento neoplásico es considerado regularmente indolente; en cerca de dos tercios de los casos diagnosticados el tratamiento no suele ser determinante. En el tercio restante de los pacientes diagnosticados originalmente indolentes y que luego progresan, algunas de las modalidades terapéuticas han logrado el control sintomático de la enfermedad y, en algunos casos prolongar la supervivencia global. Existen elementos clínicos y biológicos que han sido asociados a su pronóstico y con frecuencia a la elección de los recursos terapéuticos.<sup>1</sup>

La LLC es cinco veces menos frecuente que la LMC en Bolivia y constituye el 5,7 % de todas las leucemias.<sup>2</sup> La LLC típica representa solo el 50 % de leucemias de células B indolentes en población japonesa (tan frecuente como linfoma del manto).<sup>3</sup>

Se caracteriza por la acumulación de células linfoides de linaje B maduras, pero inmunológicamente incompetentes, en sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos, bazo y otros tejidos.<sup>4</sup> Su diagnóstico, en ausencia de infiltración tisular extramedular, requiere una linfocitosis monoclonal sostenida mayor que  $5 \times 10^9/L$  en sangre periférica, con el inmunofenotipo característico por citometría de flujo (CF) como positividad para CD19, CD20 débil, coexpresión aberrante de CD5, CD23 y expresión débil de inmunoglobulinas de superficie.<sup>4,5</sup> La causa de la LLC es desconocida; sin embargo, varios estudios coinciden en afirmar que existen factores de riesgo que se relacionan con el desarrollo de la enfermedad como: la edad avanzada, el sexo masculino y tener antecedentes familiares de esta.<sup>6</sup> De hecho, los familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con este tipo de leucemia tienen tres veces más riesgo que la población general de padecer LLC u otra neoplasia linfóide,<sup>7</sup> incluso a edad más temprana con respecto a lo que usualmente se ve en la mayoría de los pacientes, lo cual sugiere que hay factores genéticos asociados que influyen en el desarrollo de esta leucemia.<sup>6</sup>

El presente reporte de caso tiene como objetivo describir a un paciente diagnosticado con LLC con infiltración ocular coincidente con una recaída hematológica y el estadio terminal de la enfermedad. Esta manifestación representa una afección peculiar y bastante rara de esta enfermedad que suele afectar con mayor frecuencia los ganglios linfáticos, el hígado, bazo y la médula ósea.

## CASO CLÍNICO

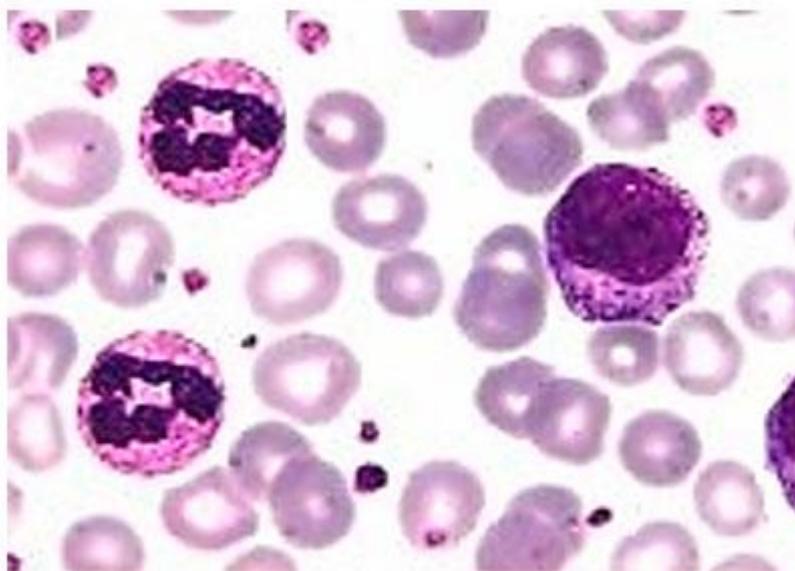
Paciente blanco, masculino de 76 años de edad con antecedentes de salud de haber sido diagnosticado con una LLC hace 5 años, tratado con Leukeran (Rituximab y Clorambucil) (2 mg) 2 tabletas en el almuerzo y 3, en la comida; así como el uso de prednisona (5 mg) 1 tab cada 8 h. Alrededor de 3 días antes, comenzó con astenia, anorexia, mareos, dolor e inflamación del párpado superior derecho. Todo ello acompañado de un aumento de la fragilidad capilar con la consiguiente formación de púrpuras y equimosis. Además, existía la presencia de adelgazamiento con pérdida progresiva de peso de 4 kg aproximadamente.

**Examen físico:** piel fría, húmeda y pálida; con presencia de púrpuras y equimosis sin signos de contracción de volumen; afebril, con panículo adiposo grueso, con edema en ambos miembros inferiores frío, blando, no doloroso, de fácil Godet. A nivel del párpado superior derecho presentaba inflamación de toda el área con presencia de aumento de calor, rubor, dolor, con lesión de tipo exudativa y pruriginosa (Fig. 1). En la exploración respiratoria se encontró frecuencia respiratoria: 23 respiraciones/min y auscultación normal. Sistema cardiovascular: frecuencia cardíaca central: 102 latidos/min, tensión arterial: 110/60 mmHg; ruidos cardíacos rítmicos y taquicárdicos, no se auscultan soplos. Abdomen: sin dolor a la palpación superficial ni profunda, no se apreciaron tumoraciones, se palpó esplenomegalia gigante que llega hasta la región umbilical, explorado mediante la maniobra de Schuster; así como la presencia de adenopatías generalizadas, de aproximadamente 3 mm, sin cambios de coloración, ni de temperatura, suaves, no dolorosas. Sistema nervioso: consciente y orientado en espacio, tiempo y persona, no se evidenció defecto motor ni signos meníngeos.



**Fig. 1.** Infiltración ocular derecha por una leucemia linfocítica crónica.

**Investigaciones complementarias:** en los exámenes de laboratorio realizados, se encontró hematocrito disminuido (Hto: 025 L/L), leucocitosis ( $21 \times 10^9/L$ ) con linfocitosis (10 %) y velocidad de sedimentación globular acelerada (48 mm/h). Conteo de plaquetas:  $5 \times 10^9/L$ , tiempo de coagulación prolongado: 30 min, tiempo de sangramiento prolongado: 10 min, INR abierto: 3,7; glucemia normal (4,4 mmol/L), creatinina normal (71  $\mu\text{mol/L}$ ); TGP elevada (65,2 U/L), TGO elevada (32 U/L), GGT elevada (147,6 U/L), LDH elevada (395,4 U/L), FAL elevada (473 U/L), colesterol normal (3,90 mmol/L), ácido úrico normal (219 mmol/L), triglicéridos normales (0,77 mmol/L), hierro sérico normal (23,9  $\mu\text{mol/L}$ ), amilasa normal (51 U/L), calcio normal (2,04 mmol/L), fósforo normal (1,19 mmol/L). En la lámina periférica se observó leucocitosis con marcada linfocitosis y se visualizaron linfocitos pequeños con núcleo de cromatina madura y formando grumos, con escaso citoplasma, tendencia a romperse al realizar la extensión sanguínea para el frotis (sombras de Gumprecht) y trombocitopenia marcada (Fig. 2).



**Fig. 2.** Frotis de sangre donde se aprecia la existencia de linfocitosis acompañada de la presencia de las sombras de Gumprecht.

Sedimento urinario mediante conteo de Addis (2 h): sin hematuria, leucocituria ni cilindruria. Estudios serológicos para VDRL (*veneral disease research laboratory*) y VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) negativos. Radiografía de tórax: silueta cardíaca aumentada de tamaño, predominio de las cavidades derechas. Electrocardiograma: ritmo sinusal, sin alteraciones. Ultrasonografía abdominal: hepatomegalia que rebasaba 6 cm el reborde costal derecho con presencia de esplenomegalia gigante. Serie ósea para huesos largos (*survey*): sin anomalías en la densidad ósea. El ecocardiograma sin alteraciones. La biopsia del párpado superior derecho confirmó la infiltración de la LLC a ese nivel.

Se concluyó como una infiltración ocular derecha por LLC en fase IV según la clasificación de Rai y fase C según la de Binet. Resulta llamativa la toma ocular coincidente con una recaída hematológica por ser esta una afección poco usual. Se ajustó el tratamiento con el Leukeran (Clorambucil) (2 mg), 3 tab en el almuerzo y 4 en la comida; y prednisona (5 mg) 2 tab cada 8 h.

El paciente se negó a recibir tratamiento quirúrgico del ojo afectado, por lo que se continuó con tratamiento de sostén y cura ocular diaria manteniéndolo tapado con apósito estéril para evitar complicaciones mayores. Por las alteraciones hematológicas recibió transfusiones de glóbulos rojos, producto de la anemia; de plasma fresco por la trombocitopenia grave y se mantuvo con una infusión de ácido tranexámico por el riesgo de sangrado.

## **DISCUSIÓN**

La LLC es la leucemia más frecuente en el mundo occidental, caracterizada por la formación de linfocitos neoplásicos maduros con aspecto alterado, con un ciclo de vida anormalmente largo, donde usualmente la sangre periférica, la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos presentan infiltración leucémica. Como se puede apreciar en este caso se resalta la infiltración tan poco común de esta enfermedad, en donde prácticamente todo el globo ocular derecho se encontraba afectado. Se le propuso la posibilidad de tratamiento quirúrgico para realizar la exéresis, pero el paciente no aceptó esta opción de tratamiento.

Esta enfermedad es bastante agresiva a pesar del tratamiento médico, puede afectar órganos a cualquier nivel de la economía humana, incluso algunos bastante inusuales, como es el caso de este paciente. La fase clínica de la LLC basada en la clasificación de Rai y Binet aporta un beneficio al estadificar la enfermedad y la posible evolución del paciente; sin embargo son los marcadores biológicos o biomarcadores los que han aportado elementos de identificación, en este sentido se pueden definir dos tipos de marcadores biológicos: de tipo "pronosticador" y "predictor".<sup>8</sup> Los primeros proveen información probable de la evolución de la enfermedad en ausencia de un tratamiento; aportan información de la probable evolución, independientemente del tratamiento que ya el paciente haya recibido y ayudan para informar al paciente de sus posibilidades evolutivas, pautar las frecuencias de los controles e identificar a aquellos pacientes apropiados para ensayos clínicos intervencionistas tempranos. Los biomarcadores de tipo "predictores" proveen información sobre el probable beneficio de un tratamiento específico; permiten pautar tratamientos como, por ejemplo: FC/ FCR/ BR/ Clb/ Ibrutinib/ Venetoclax/ Idelalisib cuyo efecto terapéutico sería totalmente diferente si el marcador es positivo o si es negativo. Los marcadores biológicos "predictores" son los que están relacionados con el perfil mutacional de la IgVH (*immunoglobulin variable region heavy chain*) y las alteraciones citogenéticas y biomoleculares.

La mejor opción terapéutica en el caso de un paciente con LLC mutada va a ser la inmunquimioterapia de tipo FC(R).<sup>9</sup>

Los trabajos de D'Avola y col. han demostrado que el nivel de expresión de la IgM y su alto nivel de señalización es un predictor de progresión independiente, de la misma forma que la delección 17p o mutación p53/notch1.<sup>10</sup>

En la práctica clínica los principales factores que determinan que un paciente no sea candidato al tratamiento inmunquimioterápico de primera línea en el momento actual son la edad mayor que 70 años, un puntaje de comorbilidad de CIRS mayor de 6; menos de 6 y depuración de creatinina (CrCL)  $\geq 70$  mL/min - "apto o apropiado"; mayor de 6 y CrCL  $< 70$  mL/min - "no apto o inapropiado", con comorbilidades graves y corta expectativa de vida - "frágil", lleva manejo paliativo. Un estado funcional de la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) mayor de 1 y una CrCL  $< 70$  mL/min.<sup>11-13</sup>

Entre los factores que se asocian a la evolución de la enfermedad está la edad del paciente, los estadios de Binet y Rai, así como el tiempo de duplicación linfocitaria, la expresión antigénica CD38, Zap70, CD49d, la serología, la  $\beta 2$  microglobulina, tirosina cinasa, LDH, sCD23 y otras mutaciones no p53 como NOTCH1, SFRB1. Sin embargo, puede haber afectación de otras estructuras, incluidas algunas tan poco frecuentes como la de este paciente, con evolución desfavorable de la enfermedad y su avance hacia un pronóstico sombrío.<sup>14</sup>

El estudio del GATLA (LLC-95) contribuyó a la incorporación de la fludarabina en el armamento terapéutico de la LLC. En el estudio LRF CLL4, liderado por Catovsky y col. se analizó el efecto de la combinación de fludarabina y ciclofosfamida comparado con fludarabina o clorambucil como monodroga; las tasas de respuesta completa y global fueron mejores con fludarabina y ciclofosfamida que con fludarabina sola. La fludarabina más ciclofosfamida fue la mejor combinación para todas las edades, incluidos los pacientes mayores de 70 años, y en los grupos de pronósticos definidos IGHV y citogenética.<sup>15</sup> El tratamiento en combinación de dos o más fármacos ha mostrado mejores resultados en el control de la enfermedad como es el caso de este paciente.

El alemtuzumab en una dosis reducida parecía ser seguro y aumentaba la supervivencia libre de eventos de los pacientes con LLC en recaída/refractaria, en comparación con la dosis estándar en donde existía una gran toxicidad.<sup>16</sup> La combinación de fludarabina, ciclofosfamida y la adición de Rituximab en el tratamiento de la LLC en pacientes en buena condición física y relativamente más jóvenes quedó designado por los resultados del estudio CLL8.<sup>17</sup>

La LLC tiene varias formas de presentación y de infiltración, pero ciertamente la afección ocular no es una de las frecuentes como se presenta en este caso clínico. El paciente manifestó una recaída hematológica importante en fase IV según la clasificación de Rai y Fase C según la de Binet, que coincidió con la toma del globo ocular derecho, dándole un pronóstico sombrío a la enfermedad.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Byrd JC, Stilgenbauer S, Flynn IW. Chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004;163-83.
2. Amaru Lucana R, Peñaloza Imaña R, Miguez Vargas H, Torres Aldunate G, Quispe Soto T, Amaru Calzada A, Choque Carrillo G, Mamani J. *Epidemiología de las leucemias en Bolivia.* Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés. 1ra ed; 2015. p. 17-9.
3. Isobe Y, Tomomatsu J, Tsukune Y, Tsukada N, Sasaki M, Sugimoto K, et al. Diagnostic problems among chronic lymphocytic leukemia and other indolent B-cell leukemias in a Japanese population. *Intern Med.* 2012;51(15):1977-81.
4. Gómez MA, Tarín LIC, Cantú O, Gutiérrez CH, Méndez N, Gómez D. La leucemia linfocítica crónica no es la única causa de linfocitosis persistente. *Medicina Universitaria.* 2008;10(41):212-5.
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Work shop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008;111(12):5446-56.

6. Goldin LR, Slager SL, Caporaso NE. Familial chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol.* 2010;17(4):350-5.
7. Beutler E, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. *Williams Hematología.* 6 ed. Madrid: McGraw Hill; 2005.
8. Gabús R. Factores pronósticos en la leucemia linfocítica crónica y su impacto clínico. *Hematología* 2016 Ago; 20 (Numero extraordinario): 128-39. (Citado en enero 12 del 2017). Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/18%20vol%2020%20ext%20%202016.pdf>
9. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016 Jan14;127(2):208-15.
10. D'Avola A, Drennan S, Tracy I, Stevenson FK, Oakes CC, Forconi F, et al. Surface IgM expression and function associate with clinical behavior, genetic abnormalities and DNA methylation in CLL. *Blood.* 2016 Jun 14;128 (6):816-26.
11. Tam CS, Seymour JF. A new prognostic score for CLL. *Blood.* 2014 July;124(1):1-2.
12. Fink AM, Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Pflug N, Eichhorst B, et al. Prediction of poor outcome in CLL patients following first-line treatment with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. *Leukemia.* 2013 Sep;27(9):1949-52.
13. Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology.* 1982;649-55.
14. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999 Sep 15;94(6):1840-7.
15. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Jul;370(9583):230-9.
16. Bezares RF, Stemelin G, Diaz A, Argentieri D, Zubiaur EL, et al. Multicenter study of subcutaneous alemtuzumab administered at reduced dose in patients with fludarabine-relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final analysis. *Leuk Lymphoma.* 2011 Oct;52(10):1936-41.

Recibido: 9 de febrero de 2017.

Aprobado: 6 de junio de 2017.

*Dra. Lidia Duque Estrada* . Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech".  
Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba. Código Postal: 70100.  
Correo electrónico: [bbgilbert.cmw@infomed.sld.cu](mailto:bbgilbert.cmw@infomed.sld.cu)