Caso clínico
Rev Hematol Mex. 2021; 22 (2): 121-126.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.5400

Priapismo como manifestación inicial de leucemia mieloide crónica, una manifestación poco frecuente

Priapism as the initial manifestation of chronic myeloid leukemia, a rare presentation.

Regina De Miguel-Ibáñez,[1] Marcos Daniel Sánchez-González,[1] Diana Arlett Herrera-Madrid[2]

Resumen

ANTECEDENTES: La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa. En México el promedio de edad al diagnóstico es de 40 años. Las manifestaciones iniciales de leucemia mieloide crónica son variadas; sin embargo, el priapismo es una afección muy poco frecuente.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 18 años con un episodio de priapismo isquémico de 8 horas de evolución tratado con lavado cavernoso con lo que se logró flacidez completa del pene. Se diagnosticó leucemia mieloide crónica iniciándose citorreducción con hidroxicarbamida y posterior a la confirmación molecular se inició el inhibidor de tirosina cinasa. El paciente egresó en excelentes condiciones, sin secuelas de disfunción eréctil, lo que se atribuyó al tiempo de evolución, al adecuado manejo de la urgencia urológica y a la pronta identificación y tratamiento de la condición precipitante.

CONCLUSIONES: Es importante realizar el abordaje diagnóstico y terapéutico adecuados en los pacientes jóvenes que acuden al servicio de urgencias con priapismo porque podría subestimarse la causa y retrasar el tratamiento de la enfermedad de origen, teniendo como resultado un mal pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mieloide crónica; priapismo; BCR/ABL1; inhibidores de tirosina cinasa.

Abstract

BACKGROUND: Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative neoplasm with a median age of diagnosis in Mexico of 40 years. The initial manifestations are varied; however, priapism is a very rare entity associated to chronic myeloid leukemia.

CLINICAL CASE: An 18-year-old male with an 8-hour episode of ischemic priapism managed with cavernous lavage, achieving complete flaccidity of the penis. The patient was diagnosed with chronic myeloid leukemia, initiating cytoreduction with hydroxycarbamide and after having molecular confirmation, we started treatment with a tyrosine kinase inhibitor. The patient was discharged in excellent conditions, without sequelae of erectile dysfunction, all this attributed to the time of evolution, the adequate management of the urological emergency and the prompt identification and treatment of the precipitating condition.

CONCLUSIONS: It is important to do the proper diagnostic and therapeutic approach in young patients attending to the emergency department with priapism because the cause may be underestimated and delay the treatment of the underlying cause, having as a result a poor prognosis.

KEYWORDS: Chronic myeloid leukemia; Priapism; BCR/ABL1; Tyrosine kinase inhibitors.

[1] Residente de primer año de Medicina Interna.
[2] Adscrita al Servicio de de Hematología con Alta Especialidad en Trasplante de Médula Ósea.
División de Medicina Interna, Hospital General Regional 1, Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Estudios de Posgrado, Universidad Autónoma de Querétaro, México.

Recibido: febrero 2021

Aceptado: mayo 2021

Correspondencia
Regina de Miguel Ibáñez
reginadm94@gmail.com

Este artículo debe citarse como: De Miguel-Ibáñez R, Sánchez-González MD, Herrera-Madrid DA. Priapismo como manifestación inicial de leucemia mieloide crónica, una manifestación poco frecuente. Hematol Méx. 2021 abril-junio; 22 (2): 121-126.

ANTECEDENTES

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa de origen clonal en células multipotenciales hematopoyéticas con producción incontrolada de granulocitos maduros por la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 t(9;22)(q34:q11) que genera un cromosoma 22 anormalmente corto conocido como cromosoma Filadelfia (Ph).[1] Esto genera un gen quimérico BCR-ABL1 que transcribe una proteína de fusión BCR-ABL1 con tres isoformas p190, p210, p230 dependiendo del sitio donde ocurra la translocación BCR.[2] La proteína de fusión muestra actividad de tirosina cinasa que activa vías de señalización que favorecen el crecimiento, proliferación y supervivencia de estas células bloqueando la apoptosis.[1,2] Las células BCR-ABL1 son inestables genéticamente con predisposición a desarrollar anomalías genómicas con transformación a un fenotipo leucémico que progresa de fase estable, denominada crónica, a las fases acelerada y blástica.[3] La producción celular granulocítica es predominantemente de neutrófilos; sin embargo, se observan también basófilos y eosinófilos.[2]

La incidencia de leucemia mieloide crónica en todo el mundo es de 2 casos por 100,000 personas al año, con media de edad al diagnóstico de 57 años en los países industrializados,[4] en contraste con México donde se ha reportado una incidencia de 10 a 15 años menor, con promedio de 40 años,[3] existe ligero predominio del sexo masculino.[1] La leucemia mieloide crónica representa el 10% de todas las leucemias atendidas en México, tanto agudas, como crónicas.[5]

La leucemia mieloide crónica tiene tres fases de la enfermedad: crónica, acelerada y blástica, definidas por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la siguiente manera: fase crónica con menos del 10% de blastos en sangre periférica y en la médula ósea, fase acelerada del 10 al 19% de blastos, ≥ 20% de basófilos, plaquetas < 100 mil, evolución clonal con cambios en el cariotipo, proliferación de megacariocitos y fibrosis y fase blástica con más del 20% de blastos en sangre periférica o médula ósea. Esta última se convierte en leucemia aguda donde dos terceras partes de los casos será de línea mieloide y un tercio de la linfoide.[2]

Los signos y síntomas de la leucemia mieloide crónica en fase crónica suelen ser secundarios a anemia y a la esplenomegalia, manifestándose como ataque al estado general, plenitud pospandrial y dolor en el cuadrante superior izquierdo. Sin embargo, se han reportado afecciones menos usuales, como hemorragia por trombocitopenia, episodios de trombosis y leucoestasis. La leucoestasis genera hiperviscosidad y puede manifestarse como somnolencia, confusión, disnea y priapismo. Suele aparecer con un recuento de leucocitos mayor a 100 x 10^9/L.[2,3]

El priapismo se define como una erección peneana que persiste por más de 4 horas y que continúa más allá de, o no está relacionada con, el estímulo sexual.[6,7] Es una urgencia urológica por la potencial pérdida de la función eréctil. Se divide en isquémico o de bajo flujo y no isquémico o de alto flujo. El subtipo isquémico es el más prevalente en la práctica clínica con múltiples causas.[7] Entre las causas hematológicas principalmente se asocia con leucoestasis[6] y suele observarse en anemia de células falciformes, mieloma múltiple, b-talasemia, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide crónica. El priapismo en leucemia mieloide crónica tiene incidencia reportada del 1 al 5%, por lo que es una complicación muy poco frecuente asociada con esta enfermedad hematológica.[6]

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.5400

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 18 años sin antecedentes crónico-degenerativos, quien refirió como único antecedente de relevancia consumo de cocaína de forma intermitente, con último consumo un año y medio previo al inicio de los síntomas. Inició el padecimiento actual caracterizado por una erección involuntaria de aproximadamente 30 minutos de duración, misma que cedió espontáneamente. Dos días posteriores al evento tuvo una nueva erección no deseada, dolorosa y con rigidez completa del pene, se automedicó un compuesto con paracetamol 500 mg/cafeína 50 mg/fenilefrina 5 mg sin mejoría, por lo que acudió al servicio de urgencias de nuestro hospital. A su ingreso el paciente tenía priapismo de 8 horas de evolución, se realizó interconsulta al servicio de Urología donde se aplicó inyección de fenilefrina intracavernosa sin remisión de la erección. La primera gasometría de los cuerpos cavernosos mostró: pH 6.8, pCO_2 115 mmHg, pO_2 4 mmHg sin mejoría, por lo que se decidió su ingreso a quirófano para lavado cavernoso con solución salina al 0.9% hasta la obtención de sangre arterial, sin necesidad de realizar una fístula caverno-esponjosa. La gasometría intraoperatoria mostró pH 7.27, pCO_2 43 mmHg, pO_2 44 mmHg y al término del procedimiento pH 7.32, pCO_2 40 mmHg, pO_2 47 mmHg.

Los estudios de laboratorio al ingreso registraron leucocitosis de 522 miles/µL, anemia macrocítica normocrómica, hemoglobina 8.7 g/dL, VCM 100 fL, HCM 32.8 y trombocitosis, plaquetas 665 mil/µL con deshidrogenasa láctica de 1869 U/L. A la exploración física destacó esplenomegalia de 13 cm por debajo del reborde costal izquierdo que generaba saciedad temprana de tres meses de evolución. Posteriormente se realizó frotis de sangre periférica que mostró patrón leucoeritroblástico (**Figura 1**) y aspirado de médula ósea hipercelular, heterogéneo, con megacariocitos por campo de 2 a 3, relación mieloide-eritroide

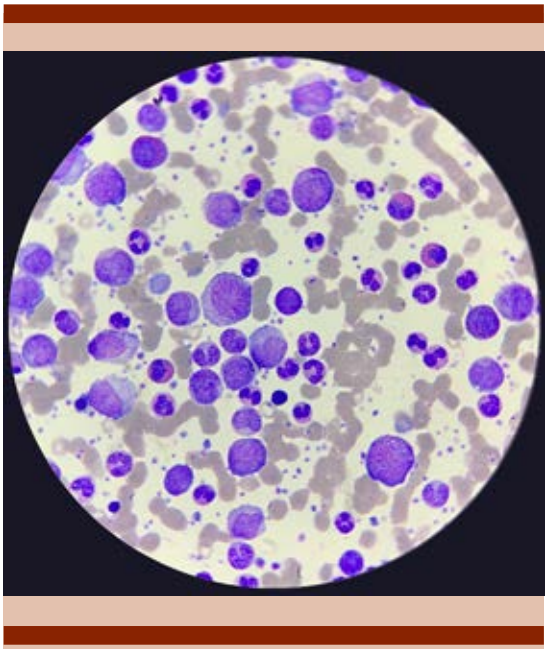

Figura 1. Frotis de sangre periférica con patrón leucoeritroblástico.

4:1, bandas y segmentados 50%, mielocitos y metamielocitos 23%, eosinófilos 8%, rojos 12%, basófilos 2%, linfocitos 5% (**Figura 2**). La biopsia de hueso de espina iliaca posterosuperior fue compatible con leucemia mieloide crónica con relación mieloeritroide de 6:1. Se realizó inmunofenotipo de médula ósea siguiendo el protocolo de Euroflow; el panel de estudio de leucemias agudas encontró una población de blastos en el 0.18% con el siguiente fenotipo: CD45+ débil, CD34+, CD7+/- heterogéneo, MPO+, CD19-, CD79a-, CD3-, CD3cyt-. Con incremento de serie neutrófila del 92.01% y existencia de basófilos en el 5.02%. Con un proceso de diferenciación fenotípica de serie neutrófila dentro de parámetros normales con incremento de neutrófilos maduros que sugerían compatibilidad con leucemia mieloide crónica en fase crónica. Se solicitó cariotipo que evidenció translocación t(9;22), se procedió a realizar PCR en tiempo real buscando la

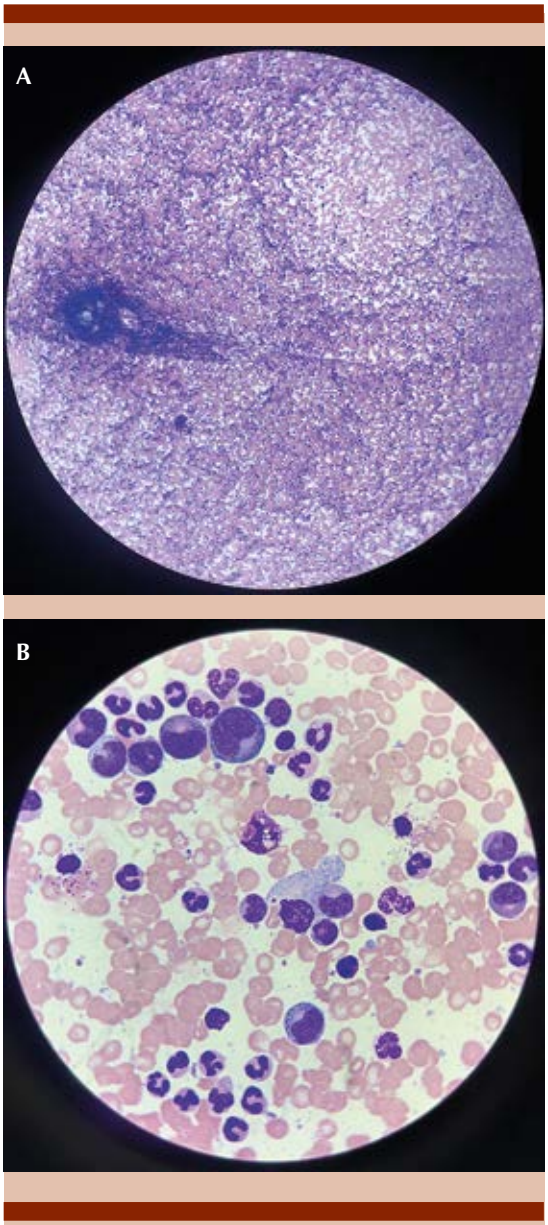

Figura 2. A. Médula ósea hipercelular. **B.** Magnificación 100x, hiperplasia mieloide.

mutación BCR-ABL1 para P210 con resultado BCR-ABL1/ABL1 % (IS): 100.000 H. Se decidió iniciar tratamiento mediante citorreducción con hidroxicarbamida a 30 mg/kg VO cada 24 horas durante 5 días y posterior a la confirmación del diagnóstico molecular con el resultado de PCR se indicó tratamiento con imatinib 400 mg VO cada 24 horas.

Tras 9 días de hospitalización, el paciente egresó con remisión total de la erección, con seguimiento en la consulta externa del servicio. Se concluyó diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica, actualmente se encuentra en remisión hematológica sin repercusión en la función sexual, se solicitó nueva determinación de PCR para evaluar la respuesta molecular.

DISCUSIÓN

Los pacientes que cursan con priapismo de bajo flujo suelen tener dolor y erección completamente rígida. En la gasometría de los cuerpos cavernosos muestran acidosis, hipoxemia e hipercapnia al igual que nuestro paciente al ingreso. El daño tisular ocurre desde las 4 a las 6 horas después del inicio de la erección.[7] Un periodo mayor a 12 horas genera engrosamiento y edema trabecular, a las 24-48 horas se observa adherencia plaquetaria al endotelio sinusoidal y proliferación de fibroblastos con necrosis del músculo liso y trombos en los espacios sinusoidales, generando fibrosis y calcificación irreversible con la consiguiente disfunción eréctil.[6] Debido a lo anterior, la prioridad en el manejo de nuestro paciente con 8 horas de evolución con un priapismo de bajo flujo fue inicialmente la inyección de fenilefrina diluida en solución salina; sin embargo, al no conseguir alivio del cuadro clínico se realizó lavado quirúrgico de los cuerpos cavernosos hasta la obtención de sangre bien oxigenada por lo que no fue necesario realizar una fístula caverno-esponjosa. La bibliografía menciona que el tratamiento debe ir dirigido a curar la enfermedad de base, no obstante, con especial enfoque en revertir la urgencia urológica.[6,7] El tratamiento inicial del priapismo isquémico, con más de 4 horas de inicio, es la aspiración de 5 mL de sangre

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.5400

para descomprimir los cuerpos cavernosos con posterior inyección intracavernosa de fenilefrina con concentración de 100 a 500 µg/mL diluida en solución salina. Se realizan inyecciones de 1 mL del simpaticomimético cada 3-5 minutos hasta observar el alivio o durante una hora previo a decidir escalar el tratamiento.[7] Si existe falla a la primera línea de tratamiento, se realizará una cirugía de derivación como tratamiento de segunda línea, donde se crea una fístula entre el cuerpo esponjoso y el cuerpo cavernoso.[7] La variante de alto flujo es menos frecuente, no ocurre en padecimientos hematológicos y se asocia con traumatismos peneanos, del periné y anomalías congénitas.[7,8]

El tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica son los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC); no obstante, previo al inicio de estos fármacos debe contarse con la confirmación molecular del oncogén BCR/ABL1.[1] El imatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa de primera generación, dasatinib, nilotinib y bosutinib son de segunda generación y ponatinib de tercera generación, único activo contra la mutación T315I.[4] En nuestro paciente iniciamos con un inhibidor de la tirosina cinasa de primera generación a dosis estándar, debido a que era un paciente de primer diagnóstico. Es adecuado administrar un ciclo corto de hidroxiurea en pacientes sintomáticos con recuentos elevados de leucocitos, plaquetas o ambos en los que la sospecha diagnóstica de leucemia mieloide crónica es muy alta y únicamente se está a la espera de la confirmación molecular.[4]

Una vez iniciado el tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa, se buscarán tres tipos de respuestas en diferentes temporalidades, la respuesta hematológica con disminución de las líneas celulares a las cifras de la normalidad y ausencia de esplenomegalia, la cual se evaluará cada dos semanas hasta conseguirse y posteriormente cada tres meses. La respuesta molecular se seguirá con PCR cuantitativa midiendo el porcentaje de expresión del BCR/ABL1 a los tres meses del inicio de los inhibidores de la tirosina cinasa, y después de alcanzar una respuesta molecular mayor (RMM) con < 0.1% de BCR/ABL1 continuarán con revisión periódica a los 6 y 12 meses debido a que es necesaria la vigilancia estrecha de la respuesta molecular para los pacientes en los que se decide interrumpir el tratamiento y continuar con vigilancia.[4] Las pautas de respuesta al tratamiento se clasifican como: óptima, si se alcanza una respuesta molecular mayor, debiendo continuar con los inhibidores de la tirosina cinasa, y resistencia o respuesta subóptima, donde se considerará incrementar la dosis del inhibidor de la tirosina cinasa o cambiar a uno de segunda generación, en función del apego, comorbilidades y características del paciente.[2,4] La respuesta citogenética se valorará a los 6 meses del tratamiento, con un control al año evaluando las metafases de las células en la médula ósea; sin embargo; esta evaluación es poco sensible para vigilar la respuesta.[4] La indicación sería en los pacientes con translocaciones atípicas donde la PCR cuantitativa no logra medirlas.[2,4] La respuesta molecular mayor predice una supervivencia del 100% en los pacientes con leucemia mieloide crónica, porque es prácticamente inusual la progresión de la enfermedad con ese grado de citorreducción.[4]

CONCLUSIONES

El priapismo como manifestación inicial de la leucemia mieloide crónica es inusual, al igual que la edad de nuestro paciente, debido a esto es importante realizar el abordaje diagnóstico y terapéutico adecuados en los pacientes jóvenes que acuden al servicio de urgencias con esta complicación urológica porque podría subestimarse la causa y retrasar el tratamiento de la enfermedad de origen, teniendo como resultado un mal pronóstico. El priapismo isquémico debe considerarse una urgencia urológica, con

especial atención en detener la erección en el menor tiempo de evolución posible y así evitar las secuelas asociadas, como disfunción eréctil. El manejo de la leucemia mieloide crónica debe ser oportuno para evitar nuevos episodios de priapismo y progresión de la enfermedad. En este caso se siguieron las recomendaciones de las guías internacionales, obteniendo una respuesta hematológica completa y actualmente en espera de los resultados de la respuesta molecular, para así valorar la eficacia de los inhibidores de la tirosina cinasa en el paciente.

REFERENCIAS

1. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, et al; ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (suppl. 4): iv41-iv51. doi. 10.1093/annonc/mdx219.
2. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. Lancet. 2015; 385 (9976): 1447-59. doi. 10.1016/S0140-6736(13)62120-0.
3. Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L, et al. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex 2016; 17 (1): 34-62.
4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia 2020; 34: 966-984. https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2.
5. Santoyo A, Ramos C, Saavedra A, González L, et al. Frecuencias de edad y genero de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. Gac Med Mex 2016; 152: 208-212.
6. Rodgers R, Latif Z, Copland M. How I manage priapism in chronic myeloid leukaemia patients. Br J Haematol 2012; 158 (2): 155-164. doi. 10.1111/j.1365-2141.2012.09151.x.
7. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, et al; European Association of Urology. European Association of Urology guidelines on priapism. Eur Urol 2014; 65 (2): 480-9. doi. 10.1016/j.eururo.2013.11.008.
8. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, et al; Members of the Erectile Dysfunction Guideline Update Panel; American Urological Association. American Urological Association guideline on the management of priapism. J Urol 2003; 170 (4 Pt 1): 1318-24. doi. 10.1097/01.ju.0000087608.07371.ca.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.5400