

Leucemia aguda y lesión pulmonar. Informe de un caso

Dr. Jorge Huerta-Torrijos,* Dr. Luis David Sánchez Velázquez,[†]
Dra. Gloria María Hernández Salazar,[†] Dra. María Elena Reyes Sánchez[†]

RESUMEN

Objetivo. Reportar el caso de un paciente con leucemia mieloblástica aguda complicada con lesión pulmonar aguda.

Diseño. Reporte de un caso.

Sitio. Una UCI de hospital con reconocimiento universitario.

Paciente. Un paciente de 20 años de edad previamente sano, ingresó a la UCI por dolor óseo, sangrado sistémico e insuficiencia respiratoria aguda.

Intervenciones. Citorreducción con quimioterapia y soporte vital.

Mediciones y resultados principales. Las radiografías de tórax mostraron infiltrados pulmonares y la escala de Murray fue de 2.75 puntos. La cuenta leucocitaria mostró 327,000 leucocitos/mm³ hipereosinofilia y el cariotipo translocación recíproca de los cromosomas 8 y 16 (46XY,t(8;16)(p11;p13)). El enfermo fue egresado del hospital con remisión de la leucemia 26 días después.

Conclusión. Los pacientes con leucemia aguda pueden tener complicaciones inusuales como leucoestasis pulmonar.

Palabras clave: Leucoestasis pulmonar, leucemia mieloblástica aguda, síndrome hipereosinofílico.

SUMMARY

Objective. To report the case of one patient with acute myeloblastic leukemia associated to acute lung injury.

Design. A case report.

Setting. An ICU of a university-affiliated hospital.

Patient. A previously healthy 20-years-old man was admitted to the ICU due to osseus pain, systemic bleeding and acute respiratory failure.

Interventions. Cytoreduction with chemotherapy, leukopheresis and vital support.

Measurements and main results. Chest radiographs showed pulmonary infiltrates and Murray Score was 2.75 points. White cell count showed 327,000 leukocytes/mm³ with hypereosinophilia, and the cariotype a reciprocal translocation of chromosomes 8 and 16 (46XY,t(8;16)(p11;p13)). The patient was discharged from the hospital in remission of leukemia after 26 days.

Conclusion. Patients with acute leukemia may have unusual complications as pulmonary leukostasis.

Key words: Pulmonary leukostasis, acute myeloblastic leukemia, hypereosinophilic syndrome.

La leucemia o leucocitemia (de *leuco-* y el gr *haima*. sangre) identifica a un grupo heterogéneo de neoplasias de las células hematopoyéticas. En el año de 1845, Rudolf Virchow describió, con independencia del internista británico John Hughes Bennett, «la sangre blanca» de los pacientes afectados por este padecimiento y dio a la enfermedad el nombre de leucemia.¹

Las leucemias se clasifican de acuerdo al tipo de células involucradas en mieloides o linfoides y por su

presentación en agudas y crónicas.² Las leucemias agudas tienen un curso clínico rápido hacia la muerte en meses si no se da tratamiento, mientras que las leucemias crónicas tienen una historia natural más prolongada.² Las células en la leucemia mieloblástica aguda pueden ser diferenciadas de los linfoblastos por diversas características morfológicas.² Esta diferenciación en linfocíticas o mielocíticas es importante por tener distinta historia natural, pronóstico y respuesta al tratamiento.² El grupo colaborativo Franco-Americano-Británico (FAB) dividió a las leucemias agudas mieloides (LAM) en ocho subtipos de acuerdo al grado de diferenciación y maduración de las células dominantes como son los granulocitos, monocitos, eritrocitos y megacariocitos.² El subtipo promielocítico M3 frecuentemente se asocia a coagulación intravas-

* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva. Clínica Londres.
Tel. 229 8472. E-mail: jorgen@mail.internet.com.mx

[†] Médicos Adscritos a la Unidad de Terapia Intensiva, Clínica Londres.

cular diseminada inducida por material tromboplástico liberado de las células leucémicas y el subtipo M4 involucra con mayor frecuencia piel, encías, sistema nervioso central y pulmones.²

En los pacientes leucémicos se pueden observar diferentes complicaciones pulmonares. Se han informado casos con hemoptisis fatal por micosis filamentosa, enfermedad venooclusiva pulmonar, neumopatía intersticial, infecciones y leucoestasis.³⁻⁸

Los objetivos de esta presentación son informar de un caso de leucemia aguda mieloblástica M4 de la clasificación FAB, con componente eosinofílico que ingresó a una unidad de terapia intensiva multidisciplinaria por lesión pulmonar aguda severa y analizar los posibles mecanismos involucrados en la lesión pulmonar de este paciente y su diferencia con aquellos en los que median infecciones o respuesta inflamatoria.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Un paciente del sexo masculino de 20 años de edad, estudiante, tuvo 30 días antes de su ingreso síndrome infiltrativo manifestado por dolor óseo e infección de vías respiratorias altas, tratado con diversos antimicrobianos sin mejoría. Una semana antes de su ingreso al hospital se agrega gingivorragia, melena y rash purpúrico diseminado. Acudió al Departamento de Urgencias por insuficiencia respiratoria progresiva de 48 horas de evolución. Al examen físico se encontró presión arterial de 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca 160 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 55 respiraciones por minuto, temperatura de 38 °C, cianosis y tiros de los músculos accesorios de la respiración, sin fenómenos exudativos en los campos pulmonares. Además se encontró hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalia cervical e inguinal de 0.5 cm y rash purpúrico diseminado.

Fue admitido en la UTI donde se efectuó intubación orotraqueal y asistencia mecánica ventilatoria (AMV) con un equipo Puritan-Bennett serie 7200. Se mantuvo sedación y relajación con midazolam y atracurio respectivamente. Los parámetros relacionados con la mecánica ventilatoria y el índice PaO_2/FiO_2 al ingreso y al momento de ser extubado se encuentran en el cuadro I. El comportamiento del índice PaO_2/FiO_2 y el número de leucocitos en sangre periférica se pueden observar en la figura 1. Se identificaron 2 fallas orgánicas (pulmonar y hematológica) con el índice de disfunción orgánica múltiple de Marshall;⁹ la gravedad de la lesión pulmonar agu-

Cuadro I. Mejoría observada en la mecánica ventilatoria y la función respiratoria después de 5 días de apoyo vital y citorreductor. La falla orgánica que persistió fue hematológica (trombocitopenia).

Concepto	Día 0	Día 5
Volumen corriente (mL)	600	600
Presión alveolar media (cmH ₂ O)	33	17
PEEP (cmH ₂ O) mL)	10	7
Distensibilidad estática (cmH ₂ O)	26	60
PaO_2/FiO_2	88	315
Índice de Murray	2.75	0.5
Índice de Marshall (SDOM)	2	1
Leucocitos (mm ³)	327,200	15,900
Eosinófilos (%)	63	65

Simbología: DSOM= Síndrome de disfunción orgánica. Múltiple. PEEP= Presión positiva al final de la espiración.

da con la calificación propuesta por Murray¹⁰ (2.75 puntos); y el pronóstico se evaluó a las 24 horas del ingreso con la escala predictiva conocida como SAPS II¹¹ con una mortalidad asociada del 25%.

A su ingreso a la UTI, la biometría hemática mostró 327,200 leucocitos/mm³, 8% de blastos (26,176 totales), eosinófilos de 63% (206,010 totales) trombocitopenia de 24,000/mm³, normoblastos 3% y reticulocitos 0.6%, granulación parcial y algunas vacuolas. En el aspirado de médula ósea se encontró una relación eritro-leucopoyesis de 1:3.06, serie roja formada por 24.6% de normoblastos y serie blanca formada por 47.7% de blastos de tamaño mediano, citoplasma escaso, cromatina en malla gruesa con uno a tres nu-

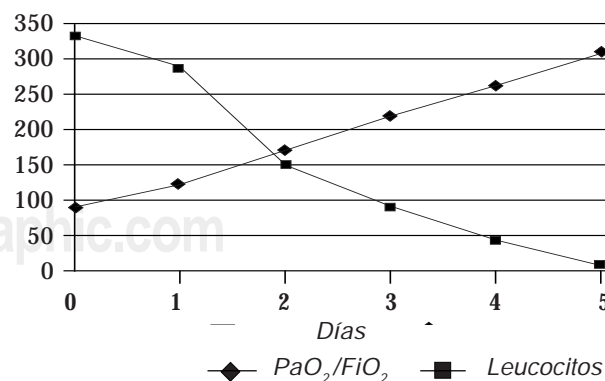


Figura 1. Con el tratamiento de apoyo vital y la citorreducción inducida con quimioterapia y leucoféresis se logró mejorar la función respiratoria y el retiro de la asistencia mecánica ventilatoria. Se observa incremento notable del índice PaO_2/FiO_2 al disminuir los leucocitos.

cléolos poco aparentes y 13.6% de eosinófilos, los que se encontraban en diversas etapas de maduración. Se reportó también, creatinafosfoquinasa de 232 U/L con fracción MB de 13 U/L y la deshidrogenasa láctica de 2863 U/L. El cariotipo demostró una traslocación recíproca entre los cromosomas 8 y 16 [46XY,t(8;16)(p11;p13)] (*figura 2*). El ecocardiograma fue normal. Después de 12 días de permanencia en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) presentó dolor abdominal, por lo que se cuantificaron la amilasa y lipasa séricas que alcanzaron concentraciones de 252 U/L y 1130 U/L respectivamente. Una tomografía axial computarizada de abdomen superior confirmó el diagnóstico de pancreatitis edematosa. El curso clínico de la misma fue leve. El resto de los exámenes de laboratorio no presentó alteraciones de importancia. La radiografía portátil de tórax al ingresar a UTI y un día después de haberse extubado, se muestra en las *figuras 3 y 4*.

El apoyo vital, además de la AMV, consistió en nutrición a través de una sonda nasointestinal 12Fr, dopamina durante 6 días y norepinefrina durante 48 horas. Recibió monoterapia antibacteriana con 4 g diarios de cefpiroma durante 14 días.

El tratamiento hematológico se encaminó a inducir citorreducción con 3 sesiones de leucoféresis a través de un catéter de Mahurkar y el uso de metilprednisolona 1 g cada 24 horas por 5 días, vincristina 2 mg y arabinósido de citosina 100 mg/m² de superficie corporal cada 12 horas en infusión continua por 14 días e interferón- α 5 millones por día. Bajo esta terapéutica 17 días después se lograron reducir los leucocitos de

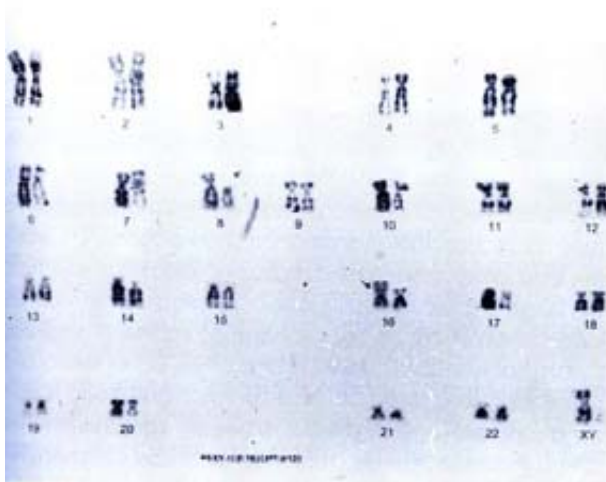


Figura 2. Cariotipo que muestra translocación recíproca entre los cromosomas 8 y 16 (t:8;16)(p11;13).

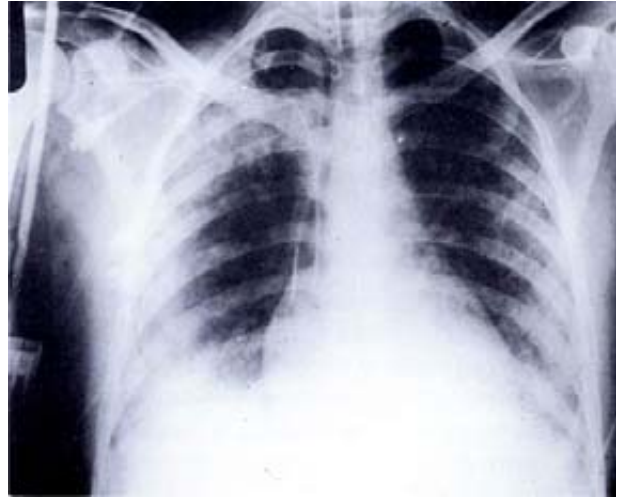


Figura 3. Radiografía portátil de tórax el día de ingreso a la UTI. Se observan extensas áreas de infiltrado linforreticular con distribución periférica acompañado de broncograma aéreo en ambos campos, lo que se interpretó como leucoestasis y no como infiltrado leucémico.

327,000 a 5,200 con persistencia de la eosinofilia (70%) la que desapareció 8 días después.

El paciente se egresó por mejoría después de 26 días de estancia hospitalaria, con una biometría hemática normal. En los siguientes cuatro meses



Figura 4. Radiografía portátil de tórax en el sexto día de estancia en la UTI. Se observa disminución importante del infiltrado linforreticular. La evolución radiológica correlaciona con el comportamiento del índice PaO₂/FiO₂. Se observa además el catéter central y el catéter de Mahurkar con el que efectuaron las 3 leucoféresis.

presentó dos periodos de remisión completa con duración máxima de dos semanas. Finalmente el cuadro clínico se reactivó con leucocitosis, hipereosinofilia y trombocitopenia severas que persistieron a pesar de la quimioterapia, que lo llevó a la muerte por hemorragia pulmonar masiva.

DISCUSIÓN

Los síndromes hipereosinofílicos agrupan a un conjunto de padecimientos caracterizados por la producción exagerada y sostenida de eosinófilos.¹² Estos pueden ser primarios, en cuyo caso la etiología no se conoce, o secundarios a parasitosis, alergias, dermatosis, trastornos gastrointestinales, neoplasias y otras condiciones como el síndrome de Wiscott-Aldrich al citar sólo a uno.¹² Chusid define tres criterios para sustentar el diagnóstico de síndrome hipereosinofílico primario (SHEP):¹³

1) El paciente debe tener eosinofilia periférica mayor de 1,500/mm³ por más de 6 meses; 2) el paciente debe tener signos y síntomas de daño orgánico relacionado a la eosinofilia; 3) y la exclusión de otras causas de eosinofilia.

Se considera que la leucemia eosinofílica es una variante de la leucemia aguda mieloblástica LAM-M4 de las que se afirma en la literatura mexicana su asociación directa, con anormalidades clonales hasta en el 75.6% de los pacientes afectados.¹⁴ De estas anormalidades, la inv- 16q se presenta en el 30% de las LAM-M4. En este caso, el diagnóstico de LAM-M4 se estableció mediante la identificación del componente eosinofílico, con anormalidad clonal, por translocación recíproca entre los cromosomas 8 y 16 [46XY,t(8;16)p11;p13] (*figura 2*).

La presentación clínica de las leucemias agudas se caracteriza por la aparición de signos y síntomas relacionados con anemia y trombocitopenia, así como anorexia y pérdida de peso, acompañada de fiebre al momento del diagnóstico y ocasionalmente con cuadros clínicos poco usuales.^{2,15} Tal es el caso de la coagulación intravascular diseminada en las leucemias promielocíticas, tumores extramedulares (cloromas), infiltración a sistema nervioso central y piel así como la hiperleucocitosis.¹⁵

Los pacientes con leucemia aguda y elevación importante de la cuenta leucocitaria pueden desarrollar complicaciones por el incremento de la masa celular en la microcirculación sistémica.¹⁶ Lo anterior puede desencadenar un síndrome de leucoestasis potencialmente letal al ocluir las pequeñas arterias cerebrales y pulmonares.¹⁶

La leucoestasis pulmonar en pacientes con LAM se manifiesta por taquipnea, disnea, hipoxia e infiltrados pulmonares que simulan un cuadro clínico de insuficiencia respiratoria aguda.¹⁷ Si bien el mecanismo de daño pulmonar en el síndrome de leucoestasis puede estar en relación a oclusión de pequeñas arterias, hay evidencia de otros mecanismos como la sensibilidad de la vascularidad pulmonar a la disminución de la presión parcial de oxígeno alveolar, con la consecuente vasoconstricción.¹⁷ En presencia de hiperleucocitosis en el paciente con LAM sin infección, los mecanismos de expresión de moléculas de adhesión leucocitaria en las células endoteliales (CE) y la generación de citocinas quimioattractantes, podrían explicar el egreso de leucocitos polimorfonucleares (PMN) del espacio intravascular.¹⁷ Se ha demostrado que la interacción de PMN:CE, se incrementa en el tejido isquémico en asociación con la generación de radicales libres de oxígeno,¹⁸ expresión del factor activador de plaquetas (PAF),¹⁹ síntesis de novo de interleucina-8 (IL-8) por hipoxia, a través de la activación temprana de un factor de transcripción que reconoce el sitio del factor nuclear kB (NF-kB),²⁰ así como la expresión de interleucina-1 (IL-1) en hipoxia y reperfusión.²¹ Tomados en conjunto, estos conceptos sugieren el papel de la hipoxia tisular como substrato de la respuesta del daño por reperfusión. En la *figura 1* se observa la relación entre el incremento del índice de oxigenación a medida que desciende la cuenta leucocitaria hasta lograr retirar al paciente de la asistencia mecánica ventilatoria al quinto día de su ingreso de donde se puede inferir que la leucoestasis pulmonar con obstrucción de los capilares pulmonares, posiblemente fue la única causa de la insuficiencia respiratoria aguda y que su resolución se hizo evidente al disminuir la hiperleucocitosis. Los mecanismos mediados por expresión de moléculas adherentes en las CE y la formación de citocinas quimioattractantes no parecen haber tenido un papel importante en la fisiopatogenia de la insuficiencia respiratoria de este paciente, hecho no demostrado por nosotros debido a que no se cuantificaron dichos mediadores. Es posible que la hipoxemia no condicionó disoxia —definida como la condición en la cual los requerimientos de energía en la célula sobrepasan el aporte energético por rutas metabólicas aeróbicas²²— en el endotelio pulmonar, lo que se hubiera dado oportunidad a que se expresaran otros mecanismos de daño pulmonar como la formación de radicales libres de oxígeno, IL-1, PAF o IL-8 de novo.

Las células dominantes en este caso fueron los eosinófilos. Éstos también pueden producir daño ti-

sular a través de un péptido catiónico neurotóxico de 16 kilodaltones o por otros mecanismos como las proteínas contenidas en los gránulos eosinofílicos, como la peroxidasa eosinofílica, la proteína básica principal y la proteína catiónica eosinofílica.¹³ Los eosinófilos son también capaces de producir citocinas que contribuyen al desarrollo de procesos inflamatorios y de fibrosis.²³ De entre éstas destacan IL-1^a, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8 y TNF-^a.²³ Para que los eosinófilos generen daño tisular deben ser activados.²³ En la sangre periférica de los pacientes con síndromes eosinofílicos se pueden identificar marcadores de activación.²³ Éstos pueden ser funcionales, bioquímicos y morfológicos.

Entre los morfológicos, la vacuolización del citoplasma y el aumento del tamaño y número de gránulos observado en el frotis de sangre periférica se interpretó como criterio de activación eosinofílica,²³ a pesar de lo cual, consideramos que los eosinófilos no fueron factor determinante en el daño al endotelio pulmonar en este caso si se considera la mejoría en el índice PaO₂/FiO₂ observado en el *cuadro 1* y la *figura 1*.

Los estudios experimentales han dado claridad a muchos de los mecanismos relacionados con la lesión pulmonar aguda.²⁴ Cuando hay infección o respuesta inflamatoria sistémica, los mediadores que inducen lesión pulmonar son las endotoxinas, las citocinas, mediadores lipídicos y peptídicos así como los neutrófilos.²⁴ La importancia de los neutrófilos como mediadores de lesión pulmonar se ha documentado en estudios experimentales y clínicos.²⁴ Los neutrófilos dañan a las CE al liberar enzimas proteolíticas (elastasa), radicales libres de oxígeno y mediadores proinflamatorios como el PAF.²⁴

Este caso tiene importancia por varias razones: 1) se trata de una leucemia aguda mieloblástica M4 con componente eosinofílico, poco frecuente en la práctica clínica, en quien se documentó translocación recíproca entre los cromosomas 8 y 16 [46XY,t(8;16)(p11;p13); 2) la presentación clínica fue poco usual, ya que se manifestó por insuficiencia respiratoria aguda severa por leucoestasis pulmonar, que requirió de asistencia mecánica ventilatoria y que su resolución se relacionó estrechamente a la citorreducción inducida por quimioterapia; 3) la lesión pulmonar aguda severa y la hipoxemia resultante, posiblemente no se relacionó con la expresión de mediadores adherentes de neutrófilos en las células endoteliales o con la formación de citocinas quimioattractantes, ya que hubo respuesta favorable que correlacionó con la citorreducción inducida por leucoféresis y quimioterapia. Probablemente si la lesión pulmonar aguda no se hubiera resuelto favorable-

mente, la progresión a disoxia hubiera sido inevitable y con ello se hubieran expresado otros mecanismos de daño pulmonar sin resolución de la hipoxemia en el grado y forma observado con la citorreducción y el apoyo vital aplicado.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con leucemia aguda pueden tener complicaciones poco frecuentes como la leucocitosis pulmonar que se acompaña de falla respiratoria severa.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos la revisión y críticas al manuscrito hechas por el Dr. Romeo González Constandce, el Dr. Armando Mansilla Olivares y el Dr. Elpidio Cruz Martínez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro J. *Crónica de la Medicina*. En: Plaza y Janes editores; 1993:288.
2. Williams WL, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. Hematology En: William J, Williams, editor. *Acute myelogenous leukemia*. 1990:251-272.
3. Pagano L, Ricci P, Nosari A et al. Fatal haemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: an underevaluated cause of death in patients with leukaemia in haematological complete remission. *B J Haem* 1995;89(3):500-5.
4. Williams LM, Fussells, Veith RW et al. Pulmonary veno-occlusive disease in an adult following bone marrow transplantation. Case report and review of the literature. *Chest* 1996;109(5):1388-91
5. Mohr M, Kingreen D, Ruhl H et al. Interstitial lung disease -an underdiagnosed side effect of chlorambucil?. *Am Hematol* 1993;67(3):305-7.
6. Laurence J. Critical care issues in the patient with hematologic malignancy. *Sem Onc Nursing* 1994;10(3):198-207.
7. Asensi V, Carton JA, Maradona JA et al. Toxoplasmosis pulmonar. Estudio de 4 casos y revisión de la literatura. *Enf Inf Microb Clin* 1993;11(4):195-8.
8. Goenka P, Chait M, Hitti IF et al. Acute leukostasis pulmonary distress syndrome. *J Fam Practice* 1992;35(4):445-9.
9. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23(10):1638-52.
10. Murray JF, Mathay MA, Luce L et al. An expanded definition of adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-23.
11. Jean-Roger LG, Lemershow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA* 1993; 270(24):2957-63.
12. Ruiz Argüelles GJ. Síndromes hipereosinofílicos. *Medicine (Mex)* 1996;7(31):1362-66.
13. Chusid MJ, Dale DC, West BC et al. The hypereosinophilic: syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975;54:1-27.

14. Arana-Trejo RM, Gomez-Morales E, Rubio-Borja ME et al. Cytogenetic findings in 303 mexican patients with the novo acute myeloblastic leukemia. *Arch Med Res* 1997;28(2):209-14.
15. Baer MR. Management of unusual presentations of acute leukemia. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1993;7(1):275-92.
16. Mckee C, Collins RD. Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Medicine* 1974;53:463-465.
17. Karakurum M, Shreeniwas R, Chen J, Pinsky D et al. Hypoxic induction of interleukin-8 gene expression in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;93:1564-70.
18. Babbs C, Cregor M, Turek J et al. Endothelial superoxide production in isolated rat heart during reperfusion after ischemia. *Am J Path* 1991;139:1069-1080.
19. Kubes P, Ibbotson G, Russel JM et al. Role of platelet-activating factor in ischemia reperfusion induced leukocyte adherence. *Am J Physiol* 1990;259:G300-305.
20. Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1986; 46:705-716.
21. Koga S, Ogawa S, Kuwabara J et al. Synthesis and release of IL-1 by reoxygenated human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1992;90:1007-1015.
22. Robin DE. Of man and mitochondria: coping with hypoxic dysoxia. The 1980 J. Burnas Amberson lecture. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:517-531
23. Fauci AS, Harlay JB, Robads WC et al. The idiopathic hyperseosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiological and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78-92.
24. Donnelly SC, Haslett C. Cellular mechanisms of acute lung injury. Application for future treatment in adult respiratory distress syndrome. *Thorax* 1992;47:260-264.

Correspondencia:
Dr. Jorge Huerta-Torrijos
Durango 50 Bis, Col. Roma,
México, 06700, D.F.