

Leucemia linfoblástica aguda asociada con eosinofilia en paciente escolar

Bejarano-Malta F¹, Ramírez-Pineda S¹, Cáceres-Paredes J¹, Rodríguez-Paz N¹, Godoy-Mejía C², Peña-Hernández J³

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda asociada con eosinofilia representa una enfermedad clínico-patológica distinta, rara vez descrita en la infancia, reportada por primera vez por Spitzer y Garson en 1973. Se han encontrado aproximadamente 45 casos documentados en la bibliografía médica. Se comunica el caso de una paciente de nueve años de edad, que manifestó un cuadro de fiebre de aproximadamente un mes de evolución, no cuantificada, subjetivamente alta, atenuada con acetaminofén, vómitos de dos días de evolución, náuseas y dolor abdominal, astenia, anorexia, adinamia. Taquicardia, sin hepatomegalia palpable, palidez (+), adenopatías inguinales. Posteriormente manifestó artralgias en tobillo, muñeca y falanges. Corazón: ritmo de galope, extremidades con edema en la mano izquierda y los tobillos. Se interconsultó con el Servicio de Hematooncología, que en la segunda valoración evaluó frotis de sangre periférica, en el que se observó predominio de eosinófilos, escasas células de aspecto inmaduro, por lo que se realizó aspirado de médula ósea e inmunofenotipo que reportó: LLA pre B temprana con eosinofilia. Se inició esquema de quimioterapia con: vincristina, doxorubicina, L-asparaginasa, ciclofosfamida, purinetol, citosar, conjuntamente con prednisona y terapia intratecal con metotrexato, acompañada de tratamiento anticoagulante. Hay pocos casos de leucemia linfoblástica aguda asociada con eosinofilia con células precursoras B cuyo curso se complica con enfermedad cardiaca al inicio de la enfermedad; en el caso comunicado, al momento de la captación se demostró derrame pericárdico en los estudios de imagen y al avanzar la enfermedad se observó deterioro progresivo, formación de trombo, dilatación del VI e hipomotilidad.

PALABRAS CLAVE: leucemia linfoblástica aguda, eosinofilia.

Rev Hematol Mex. 2017 Apr;18(2):85-91.

Acute lymphoblastic leukemia associated with eosinophilia in a scholar patient.

Bejarano-Malta F¹, Ramírez-Pineda S¹, Cáceres-Paredes J¹, Rodríguez-Paz N¹, Godoy-Mejía C², Peña-Hernández J³

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia associated to eosinophilia represents a distinct clinical entity, rarely described in childhood, reported for the

¹ Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Tegucigalpa, Honduras.

² Especialista en Pediatría. Jefe de Sala Medicina Pediátrica.

³ Jefe del Departamento de Hematología Pediátrica. Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras.

Recibido: abril 2017

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia

Dra. Francis Carolina Bejarano Malta
fbshigure1986@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Bejarano-Malta F, Ramírez-Pineda S, Cáceres-Paredes J, Rodríguez-Paz N y col. Leucemia linfoblástica aguda asociada con eosinofilia en paciente escolar. Hematol Mex. 2017 abr;18(2):85-91.

first time in 1973 by Spitzer and Garson. In medical literature there are approximately 45 cases documented. This paper reports the case of a 9 year-old female patient, who presented approximately one month of fever, not quantified, attenuated with acetaminophen, with 2 days of vomits, sickness, abdominal pain, astenia, anorexy. Tachycardia, no hepatomegaly, paleness (+), inguinal lymph nodes. Subsequently arthralgia in the ankles, wrists and phalanges. Heart: gallop rhythm of the heart, left upper extremity and ankles with swelling. Hematocology Service evaluated peripheral blood smears observing predominance of eosinophils and scarce immature cells, for this reason a bone marrow aspirate and immunophenotype were made reporting: early pre B acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia. Chemotherapy scheme consisted of: vincristine, doxorubicin, L-asparaginase, cyclophosphamide, purinethol, citosar, with prednisone and methotrexate intrathecal therapy followed by anticoagulant therapy. There are a few cases of lymphoblastic leukemia associated to eosinophilia with early pre B cells that complicates with cardiac pathology at the beginning of the disease; in this case at the moment of the recruit in the imaging studies there was pericardial effusion and while the disease advanced there was progressive deterioration, forming a thrombus, left ventricular dilatation of the heart and hypomotility.

KEYWORDS: acute lymphoblastic leukemia; eosinophilia

¹ Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Tegucigalpa, Honduras.

² Especialista en Pediatría. Jefe de Sala Medicina Pediátrica.

³ Jefe del Departamento de Hematología Pediátrica.
Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras.

Correspondence

Dra. Francis Carolina Bejarano Malta
fbshigure1986@gmail.com

ANTECEDENTES

La leucemia linfoblástica aguda asociada con eosinofilia representa una entidad clínico-patológica distinta, rara vez se describe en la infancia, reportada por primera vez por Spitzer y Garson en 1973. Se han encontrado aproximadamente 45 casos documentados en la bibliografía médica. La mayoría de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asociada con eosinofilia son del género masculino, la paciente de este caso, además de ser del género femenino, sólo tenía 9 años de edad, el promedio es de 14 años (intervalo: 2-58 años). Los pacientes con esta compleja enfermedad tienden a padecer complicaciones cardiovasculares relacionadas con la eosinofilia, que incluyen enfermedades valvulares y endomiocárdicas, que con frecuencia conducen a miocardiopatía restrictiva.¹⁻⁴

La eosinofilia se produce por el incremento de la producción de eosinófilos en la médula ósea y la posterior acumulación en los tejidos, esta acumulación está mediada por la interacción con el endotelio y la quimiotaxis, posteriormente al establecimiento de eosinófilos en los órganos blanco, éstos se activan produciendo efectos proinflamatorios y destrucción de los tejidos. El recuento normal de eosinófilos en sangre periférica es menor de 500 células/mm³ (generalmente menos de 3% del total de los leucocitos). Se denomina eosinofilia al recuento de eosinófilos en sangre superior a 500 células/mm³; se divide en tres grados: eosinofilia leve entre 500 y 1,500 células/mm³, moderada entre 1,500 y 5,000 células/mm³ y severa cuando es mayor a 5,000 células/mm³.⁵

El síndrome hipereosinofílico es una entidad clínica que incluye un grupo de múltiples

padecimientos que muestran principalmente eosinofilia persistente mayor a 1,500 células/mm³, sin evidencia de daño a algún órgano específico, pero sí caracterizado por algunas manifestaciones clínicas más inespecíficas, entre las que se mencionan las dermatológicas, pulmonares y gastrointestinales. El manejo clínico se basa principalmente en encontrar la causa de la hipereosinofilia o realizando una evaluación exhaustiva de los síntomas en los pacientes que la manifiesten con el propósito de descartar alguna afección orgánica.⁶

El aumento de eosinófilos en sangre o en tejidos puede ser secundario a múltiples causas (infecciosas, alérgicas, neoplásicas e idiopáticas), estas causas varían de leves y de alivio espontáneo a graves y potencialmente mortales. Las infecciones parasitarias son la causa más común de eosinofilia en todo el mundo.⁵

Las leucemias son un grupo complejo de síndromes caracterizados por la invasión de células alteradas provenientes del sistema hematopoyético que se forman a partir de la mutación genética de la célula madre ya sea en la médula ósea, sangre u otros tejidos, que de acuerdo con su evolución se clasifican como agudas y crónicas, y según su estirpe celular afectada serán linfoides o mieloide. Se distinguen, además, por síntomas característicos que incluyen: astenia, adinamia, fiebre, síndrome anémico, sangrado, infecciones, dolor óseo, hepatosplenomegalia y linfadenopatía. El diagnóstico se basa principalmente en la evaluación de las manifestaciones clínicas, biometría hemática, aspirado de médula ósea, inmunofenotipo y cariotipo. En la mayoría de los casos esta enfermedad conlleva mal pronóstico para el paciente.⁷

Como la leucemia linfoblástica aguda carece de hallazgos morfológicos y citoquímicos específicos, para la evaluación diagnóstica es esencial llevar a cabo el inmunofenotipo. Mediante los

métodos inmunológicos es posible reconocer antígenos en la membrana celular o en su citoplasma, y algunos son específicos para diferentes poblaciones celulares.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de nueve años de edad, procedente de zona rural San Juan, La Paz, Honduras, sin antecedentes personales ni familiares de importancia. Padeció un cuadro de fiebre de aproximadamente un mes de evolución, no cuantificada, subjetivamente alta, atenuada con acetaminofén, vómitos de dos días de evolución, náuseas y dolor abdominal, astenia, anorexia y adinamia, por lo que fue llevada al Hospital Regional de La Paz, Honduras, donde le realizaron hemograma que reportó glóbulos blancos de $35 \times 10^3/\mu\text{L}$; la paciente fue referida al Hospital Escuela Universitario para valoración especializada por el servicio de Hematooncología e Inmunología. A su ingreso a este centro hospitalario, al examen físico se encontró febril, FC 145x', sin hepatomegalia palpable, palidez (+), algunas adenopatías inguinales, se le realizó un nuevo hemograma que reportó glóbulos blancos de $44.95 \times 10^3/\mu\text{L}$, eosinófilos 9.3%, se le realizaron múltiples exámenes; los estudios de parasitología arrojaron resultados negativos, el aspirado de médula ósea reportó hipereosinofilia sin células inmaduras, el ultrasonido abdominal evidenció hepatomegalia, lodo biliar en vesícula y líquido libre en la fosa iliaca derecha de 9-12 mL. Diez días después de su ingreso, la paciente refirió dolor torácico, el servicio de Cardiología realizó ecocardiograma en el que se observaron imágenes hiperecoicas en el borde externo del ventrículo izquierdo, derrame pericárdico leve de 8-9 mL en borde libre del ventrículo izquierdo y borde de aurícula derecha. La tomografía computada de tórax mostró aumento de las cámaras cardíacas con aumento del tejido graso pericárdico, sin evidencia de masas en el momento del estudio con parénquima pulmonar dentro

de límites normales, se trató como enfermedad infecciosa cumpliendo cobertura antibiótica, se dio de alta con los siguientes diagnósticos: síndrome febril prolongado, síndrome hipereosinofílico en estudio, pericarditis subaguda no especificada, paciente estable por lo que se estableció plan de manejo ambulatorio con el servicio de Infectología.

Permaneció afebril, pero dos días posteriores al egreso inició con artralgias en tobillo, muñeca y falanges; el hemograma evidenció glóbulos blancos de $37.28 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos 27.9%, eosinófilos 58%, por lo que se reingresó. Al examen físico mostró: FC 139x', presión arterial 135/93 mmHg, frecuencia respiratoria 32x', afebril, presión arterial media 105 mmHg. Corazón: ritmo de galope, extremidades con edema en la mano izquierda y los tobillos, con limitación funcional; se interconsultó nuevamente con el servicio de Hematooncología donde se evaluó frotis de sangre periférica que evidenció predominio de eosinófilos, escasas células de aspecto inmaduro, por lo que se realizó aspirado de médula ósea e inmunofenotipo (**Figura 1**) que reportó: leucemia linfoblástica aguda pre B temprana con eosinofilia. Se inició esquema de quimioterapia con: vincristina, doxorrubicina, L-asparaginasa, ciclofosfamida, purinetol (6 mercaptopurina), citosar, conjuntamente con prednisona y terapia intratecal con metotrexato.

Se interconsultó con el servicio de Cardiología en el que se realizaron varios ecocardiogramas; el primero reportó mínimo derrame posterior de 2 mm, pericarditis refringente, sin datos constrictivos. Dilatación del ventrículo izquierdo con función normal. Posteriormente se le realizaron más ecocardiogramas de control que evidenciaron ventrículo izquierdo dilatado, trombo en el eje ventrículo izquierdo, el cual se encontró calcificado meses después. Actualmente la paciente sigue en quimioterapia, se observa disminución de los leucocitos y los eosinófilos (**Cuadros 1 y 2**); en el sistema cardiaco se observó desaparición de los trombos.

DISCUSIÓN

Se han descrito casos de síndrome hipereosinofílico idiopático con posterior evolución a leucemia linfoblástica aguda y a leucemia mieloide aguda.⁸ En este caso la paciente inició con hipereosinofilia, con afectación cardiaca y tuvieron que realizarse dos aspirados de médula ósea para lograr el diagnóstico.

Además, el fenotipo de este caso es de células B y la bibliografía encontrada indica que la mayor parte de las leucemias linfoblásticas diagnosticadas tras cuadros de hipereosinofilia son de fenotipo T.^{9,10} La eosinofilia en esos



Figura 1. Inmunofenotipo. Apreciación morfológica: eosinofilia severa en la que se observan células de morfología L1. D1=1.22. Interpretación: CD19, CD22, cCD79a, Citlgm, positivos. CD10, CD34, TDT positivos. Expresión aberrante de los marcadores mieloides CD13, CD15.

Cuadro 1. Exámenes de laboratorio (hemogramas)

Estudio	Resultados		
	28/11/2016	13/12/16	5/4/17
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	44.95	24.93	1.41
RBC ($10^3/\mu\text{L}$)	3.95	3.17	3.8
HGB (g/dL)	11.2	9	10.4
HCT (%)	32.6	28.5	32.8
MCV (fl)	82.7	89.9	86.3
MCH (pg)	28.5	28.3	27.4
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	259	658	456
Neutrófilos (%)	50.5	26.9	14.7
Linfocitos (%)	30.4	15.7	54.4
Monocitos (%)	2.5	3.1	6.9
Eosinófilos (%)	9.3	52.1	17.0
Basófilos (%)	1.9	0.4	0.4
LUC (%)	5.4	1.9	6.7

LUC: células grandes sin teñir (*large unstained cells*).

casos es reactiva y resulta de la secreción de interleucinas por los linfoblastos leucémicos; las interleucinas 3 (IL-3) y 5 (IL-5) estimulan la eosinofilopoyesis.¹¹

La eosinofilia generalmente precede al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda uno a nueve meses y se alivia rápidamente con la remisión de la enfermedad, pero tiende a acompañar la recaída si se produce.⁷ Los síntomas de aparición de leucemia linfoblástica aguda no son específicos e incluyen fiebre intermitente de bajo grado, fatiga y erupción “purpúrica”.¹² La eritrodermia prurítica representa una característica de manifestación adicional común en los niños con leucemia linfoblástica aguda e hipereosinofilia.¹³ En este caso la paciente no tuvo manifestaciones dermatológicas.

El linfoma y la leucemia pueden implicar el miopericardio y las válvulas cardíacas, pero no en el curso temprano de la enfermedad.¹⁴ Hay unos

Cuadro 2. Química sanguínea y otros estudios serológicos

Estudio	Resultado
Glucosa	139 mg/dL
BUN	11 mg/dL
Creatinina	0.5
Bilirrubina directa	0.2 mg/dL
Bilirrubina total	0.5 mg/dL
TGO	68 UI/L
TGP	94 UI/L
Cardiolipinas IgG	5.297
Ig M	5.957
ADN Anti	0.794 u/L
VES	89 mm/horas
ANA	Negativo
ANCA	Negativo
VIH	Negativo
PCR	12 mg/L
Proteinuria de 24 horas	0.04 g/24 horas
Cultivo por hongos	Se observan escasas levaduras de <i>Candida</i> no <i>albicans</i>
Gota gruesa	No se observaron
Ferritina sérica	372 ng/mL
ASO	Negativo
Factor reumático	Negativo

cuantos casos de leucemia linfoblástica aguda asociada con eosinofilia con células precursoras B cuyo curso se complica con enfermedad cardíaca al inicio de la enfermedad;⁴ como puede verse en este caso en el que al momento de la captación se demostró derrame pericárdico en los estudios de imagen y al avanzar la enfermedad se observó deterioro progresivo, formación de trombo, dilatación del ventrículo izquierdo e hipomotilidad. La insuficiencia cardíaca congestiva representa la principal causa de mortalidad en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda e hipereosinofilia.¹⁵

Nie y su grupo reportaron el caso de una paciente de 17 años de edad con leucemia lin-

foblástica aguda asociada con eosinofilia, que manifestó insuficiencia cardiaca congestiva y trombosis endocárdica en el ventrículo izquierdo. La trombosis remitió ocho semanas después de la quimioterapia.¹⁶ Aissi y colaboradores informaron el caso de un hombre de 29 años de edad con leucemia linfoblástica aguda asociada con eosinofilia que tenía insuficiencia cardiaca congestiva al momento de la captación. Tuvo un trombo ventricular izquierdo que posteriormente resultó en isquemia cerebral. Propusieron que la quimioterapia, al contener corticoesteroides, resulta en el alivio de complicaciones cardíacas en estos pacientes.¹⁷ Parasole y colaboradores⁴ comunicaron en una paciente de 13 años de edad una complicación trombótica, que se alivió exitosamente con la terapia anticoagulante. Debe tenerse en cuenta este tipo de complicaciones para iniciar profilaxis con heparina y tener precaución con los fármacos que forman parte del régimen quimioterapéutico.⁷ Se ha demostrado que con la L-asparaginasa hay riesgo de eventos tromboembólicos, desencadenados por el efecto procoagulante sinérgico de este fármaco y la eosinofilia.^{4,18} Williams y su grupo informaron el caso de un paciente con leucemia linfoblástica aguda asociada con eosinofilia con tratamiento basado en L-asparaginasa que padeció trombos cardíacos y periféricos. Los autores recomiendan que si se va a administrar L-asparaginasa, debe considerarse la anticoagulación profiláctica agresiva.¹⁸ En nuestro caso la paciente recibió L-asparaginasa en conjunto con tratamiento anticoagulante, el último ecocardiograma realizado demostró la desaparición de los trombos.

El pronóstico de leucemia linfoblástica aguda asociada con hipereosinofilia es definitivamente más adverso que el de la leucemia estándar,⁴ tanto en niños como en adultos, porque las complicaciones relacionadas con la eosinofilia, como insuficiencia cardíaca, neuropatía periférica y fenómenos tromboembólicos⁷ aumentan la morbilidad y mortalidad, lo que resulta en una

supervivencia media de 7.5 meses.¹⁵ Por tanto, el seguimiento debe incluir vigilancia cuidadosa de las complicaciones secundarias.⁷

Los casos de hipereosinofilia, al ser provocados por múltiples causas y requerir diagnóstico certero para establecer el tratamiento, requieren una amplia gama de estudios hematológicos, inmunológicos y de imágenes, destaca el aspirado de médula ósea como procedimiento diagnóstico para confirmar o descartar causas tumorales.

REFERENCIAS

1. Asadi Gharabaghi M, Aghajanzadeh P, Zahedi G, Borji R et al. Cardiac disease in a case of precursor B acute lymphoblastic leukaemia with eosinophilia (ALL/Eo). *BMJ Case Reports* 2012; doi:10.1136/bcr.04.2011.4128. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263020/> (último acceso 24 Abril 2017).
2. Tsuji A, Sasaki M, Ishii T, et al. Eosinophilic infiltration of the myocardium in a child in complete remission of acute lymphoblastic leukemia and eosinophilia. Potential Role in Late Cardiac Disease? *Keio J Med* 2010;59(2):64-68.
3. D'Angelo G, Hotz AM, Todeschin P. Acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilia and 9p21 deletion: case report and review of the literature. *Lab Hematol* 2008;14(1):7-9.
4. Parasole R, Petruzzello F, De Matteo A. Hypereosinophilia in childhood acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis: report of 2 cases and review of the literature. *Italian Journal of Pediatrics* 2014 40:36. <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1824-7288-40-36> (último acceso 24 Abril 2017).
5. Anastasio V. Síndrome hipereosinofílico. Monografía, Carrera de médico especialista en Alergia e Inmunología Clínica. Hospital Parmenio Piñero Universidad de Buenos Aires Facultad de Medicina, 2012.
6. Guzmán-Astorga, González-Ibarra, Martínez-Astrain. Síndrome hipereosinofílico. Revisión bibliográfica. Sociedad Médica del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum" *Arch Salud* 2010;4(3):90-94.
7. Ortega Sánchez M, Osnaya Ortega M, Rosas Barrientos J. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex* 2007;23:26-33.
8. Segura Huerta A, Romera Barrosoa B, Yuste Izquierdo A y col. Hipereosinofilia mantenida que precede al diagnóstico de una leucemia linfoblástica aguda, Carta al Editor. Servicios de Oncología Médica y Medicina Interna. Hospital Universitario La Fe. Valencia. *Medicina Clínica* 2001;116(1). <http://www.elsevier.es> (último acceso 19 Abril 2017).

9. Goh KO, Ho FS, Tso SC, Ma J. Is hypereosinophilic syndrome a malignant disease? *Cancer* 1985;55:2395-2399.
10. Troxell ML, Mills GM, Allen RC. The hypereosinophilic syndrome in acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1984;54:1058-1061.
11. Ruiz Argüelles GJ. Laboratory measurement of human cytokines. *J Int Fed Clin Chem* 1995;7:12-15.
12. Wilson F, Tefferi A. Acute lymphocytic leukemia with eosinophilia: two case reports and a literature review. *Leuk Lymphoma* 2005;46(7):1045-1050.
13. Hogan TF, Koss W, Murgo AJ, Amato RS, et al. Acute lymphoblastic leukemia with chromosomal 5;14 translocation and hypereosinophilia: case report and literature review. *J Clin Oncol* 1987;5:382-390.
14. Van de Glind GJ, Gidding CE, Verlaat CM, et al. Acute cardiac failure due to intra-atrial mass caused by zygomycetes in an immunocompromised paediatric patient. *Case Report Med* 2010;2010:241791.
15. Rezamand A, Ghorashi Z, Ghorashi S, Nezami N. Eosinophilic presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Am J Case Rep* 2013;14:143-146.
16. Nie YL, Jan SL, Fu LS, et al. Congestive heart failure as presentation of acute lymphoblastic leukaemia with eosinophilia. *Br J Haematol* 2010;149:633.
17. Aissi K, Rossi P, Le TB, et al. Necrotic myocarditis in acute eosinophilic lymphoblastic leukaemia. *Rev Med Interne* 2006;27:869-73.
18. Williams E, Smart S, Ronald S. Catastrophic thromboembolism in a patient with acute lymphoblastic leukemia and hypereosinophilia. *Haematologica/The Hematology Journal* 2004;89:(1)e15. <http://www.haematologica.org/content/89/4/EIM01.long> (último acceso 26 Abril 2017).