

Éxito en el manejo no invasivo de la tromboembolia pulmonar en un niño con leucemia linfocítica aguda

The successful non-invasive management of pulmonary thromboembolism in a child with acute lymphoblastic leukemia

Dra. Ikbal Ok Bozkaya^a, Dr. Ilker Cetin^b, Dra. Nese Yarali^a, Dr. Cengiz Bayram^a, Dr. Kanat Ozisik^c, Dr. Mehmet E. Ari^b y Dr. Bahattin Tunc^a

RESUMEN

Durante la niñez, la tromboembolia pulmonar (TEP) es una afección poco frecuente, aunque potencialmente mortal. El mayor número de episodios de tromboembolia venosa (TEV) es resultado de complicaciones de factores de riesgo subyacentes, tales como tumores malignos, quimioterapia (L-asparaginasa) y colocación de un catéter venoso central. Presentamos el caso de un paciente con leucemia linfocítica aguda y TEP que tuvo un presíncope y fue tratado satisfactoriamente con heparina de bajo peso molecular y antagonistas del calcio.

Palabras clave: embolia pulmonar, leucemia, niños.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e17>

INTRODUCCIÓN

La tromboembolia pulmonar (TEP) es una obstrucción por un trombo, del tronco pulmonar o de una de sus ramas. Durante la niñez, la TEP es una afección poco frecuente, aunque potencialmente mortal. Según los datos de los registros de tromboembolia, la incidencia anual de la TEP pediátrica es 0,14-0,9 cada 100000 niños.^{1,2} Los factores de riesgo de la tromboembolia venosa (TEV) son la colocación de un catéter venoso central, tumores malignos, quimioterapia (L-asparaginasa), cardiopatía congénita, infecciones, cirugía, traumatismo, inmovilización, hipovolemia, lupus eritematoso, hemoglobinopatías (talasemia,

anemia drepanocítica), y trastornos trombóticos hereditarios. Diagnosticar la TEP sobre la base de los signos clínicos es difícil; el método más ampliamente utilizado para su diagnóstico es la angiografía pulmonar.^{3,4} La anticoagulación es el pilar del tratamiento.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como la presión arterial pulmonar (PAP) media superior a 25 mmHg en reposo. La HAP es muy poco frecuente durante la niñez y es un trastorno complejo de diversas etiologías, entre ellas la TEP.⁵

Presentamos un caso de TEP causada por trombosis venosa de la vena humeral izquierda tratada satisfactoriamente en forma no invasiva en un adolescente con leucemia.

A PROPÓSITO DE UN CASO

Un varón de 16 años presentó dolor persistente en una pierna e inflamación de los ganglios linfáticos del cuello que no se resolvieron con el tratamiento antibiótico. Cuando se le realizó el examen físico, se halló linfadenopatía submandibular bilateral, hepatomegalia palpable a 5-6 cm por debajo del borde costal derecho y esplenomegalia palpable a 6-7 cm por debajo del borde costal izquierdo. Además tenía erupción petequeal en el rostro y las extremidades. Los análisis de laboratorio mostraron: hemoglobina: 9,1 g/dl; leucocitos: 258 x 10⁹/L; trombocitos: 36 x 10⁹/L; potasio: 5,7 mEq/L; aspartato aminotransferasa (AST): 103 UI/L; alanina aminotransferasa (ALT): 47 UI/L; ácido úrico: 11,6 mg/dl (N: 2,40-7,00); lactato deshidrogenasa: 4569 UI/L (N: 266,0-500,0). En el frotis de sangre periférica, los linfoblastos fueron las células predominantes. En la citometría de flujo se hallaron resultados positivos para CD45, CD117, CD5, CD7, CD3 intracitoplasmático y CD22; al paciente se le diagnosticó leucemia linfocítica aguda (LLA) con expresión del antígeno mielógeno y se instauró el protocolo de tratamiento TR-ALL BFM 2000.

a. Departamento de Hematología Pediátrica.

b. Departamento de Cardiología Pediátrica.
Hospital Pediátrico de Hematología de Angora.

c. Departamento de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario y de Investigación Yildirim Beyazit.
Turquía.

Correspondencia:

Dra. Ikbal Ok Bozkaya: ikbalok@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-7-2015

Aceptado: 3-8-2015

Dado que el recuento de leucocitos alcanzó su nivel máximo en $408 \times 10^9/L$, se realizó una leucoaféresis a través de la vía central colocada en la vena yugular izquierda. Se administraron insulina de acción rápida debido a hiperglucemia secundaria posterior al uso de corticoesteroides, y teicoplanina, meropenem y fluconazol para la neutropenia febril. El día 24, se retiró el catéter sin que se observaran complicaciones. A los dos meses de tratamiento, cuando el paciente tenía colocado un catéter vascular periférico en la vena antecubital izquierda, presentó hiperemia y dolor en la cara interna de la extremidad superior izquierda. En la ecografía Doppler se observó aumento de la ecogenicidad intraluminal, aumento del calibre vascular y debilidad del flujo de la vena yugular interna izquierda, de la unión de las venas braquiocefálicas y de las venas subclavia, axilar, humeral y basílica. Se consideró que estas manifestaciones clínicas eran signos de una trombosis recanalizada en etapa subaguda. Si bien se inició la administración de enoxaparina 100 U/kg/dosis cada 12 horas, el paciente presentó un episodio de presíncope durante 1-2 segundos después de la segunda dosis. Su frecuencia respiratoria era 24/min; frecuencia cardíaca, 120/min; tensión arterial, 100/70 mmHg; y saturación de oxígeno, 95%. Se le realizó una ecocardiografía y se observó dilatación del ventrículo derecho, insuficiencia tricuspídea moderada (3,5 m/s, presión sistólica estimada del ventrículo derecho: 54 mmHg), insuficiencia pulmonar leve (2,6 m/s, PAP media estimada:

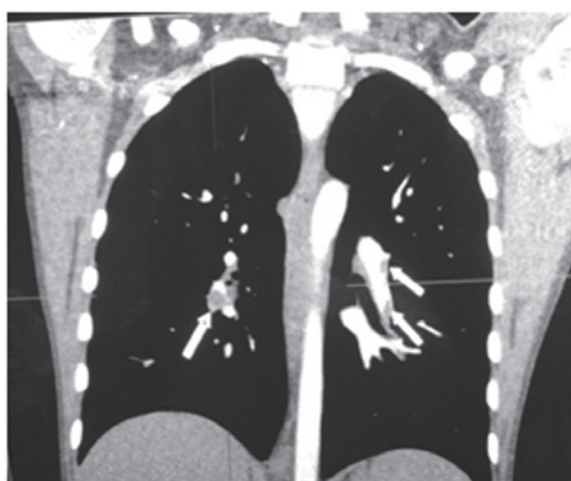
27 mmHg); se detectó hipertensión pulmonar leve. Se inició la administración de oxígeno nasal (2L/min), furosemida (1 mg/kg/día, 1x, por vía oral) y amlodipina (0,1 mg/kg/día, 1x, por vía oral), además de enoxaparina. Dado que la ecocardiografía mostró una PAP media de 27 mmHg, que inicialmente se había documentado como normal, se sospechó la presencia de TEP. El centellograma de ventilación y perfusión y la angiotomografía del lecho vascular pulmonar revelaron trombos bilaterales con flujo parcial en todas las arterias lobulares del tronco pulmonar derecho y en todas las arterias segmentarias de la arteria lobular inferior del pulmón izquierdo (Figuras 1 y 2). Se ajustó la dosis de enoxaparina para mantener el nivel de anti-factor Xa entre 0,5 y 1,0. No se realizó embolectomía porque el paciente estaba hemodinámicamente estable y tenía una buena oxigenación. En ese momento, los niveles de proteínas C y S, factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, antitrombina III, homocisteína y anticuerpos antifosfolípidos estaban dentro de los valores normales.

Luego del tratamiento médico, la HAP se resolvió progresivamente (Figura 3), el paciente tuvo remisión en la médula ósea y se le dio el alta después de recibir la última terapia de consolidación de alto riesgo del protocolo TR-ALL BFM 2000. Desafortunadamente, el paciente falleció debido a septicemia neutropénica cinco meses después de recibir el diagnóstico de LLA.

FIGURA 1. Trombos con flujo parcial en la arteria lobular superior del pulmón derecho



FIGURA 2. Trombos con flujo parcial en la arteria lobular inferior del pulmón derecho y en arterias segmentarias de la arteria lobular inferior del pulmón izquierdo



DISCUSIÓN

La tromboembolia pulmonar es un trastorno grave, con un índice de mortalidad significativo, especialmente cuando se produce un retraso en el diagnóstico o el tratamiento.⁴ Ciertos factores de riesgo, como la colocación de un catéter venoso central, una infección o una cardiopatía congénita, podrían incrementar el riesgo de TEP en los niños. Según lo informado, la incidencia de TEP en niños con catéter venoso central varía entre 33% y 64%.^{4,6}

En estudios previos, se informó que aproximadamente el 2,9% de los niños con tumores malignos presentaron TEP sintomática. La etiología de la TEP en estos niños es multifactorial e implica el uso de catéteres centrales, trastornos de la coagulación y ruptura de la pared endotelial.⁷ Nuestro paciente presentaba diversos factores de riesgo, entre otros, la realización de leucoféresis debido a un nivel elevado de leucocitos, colocación de un catéter venoso central, exposición prolongada a quimioterapia e hiperglucemia inducida por corticosteroides.

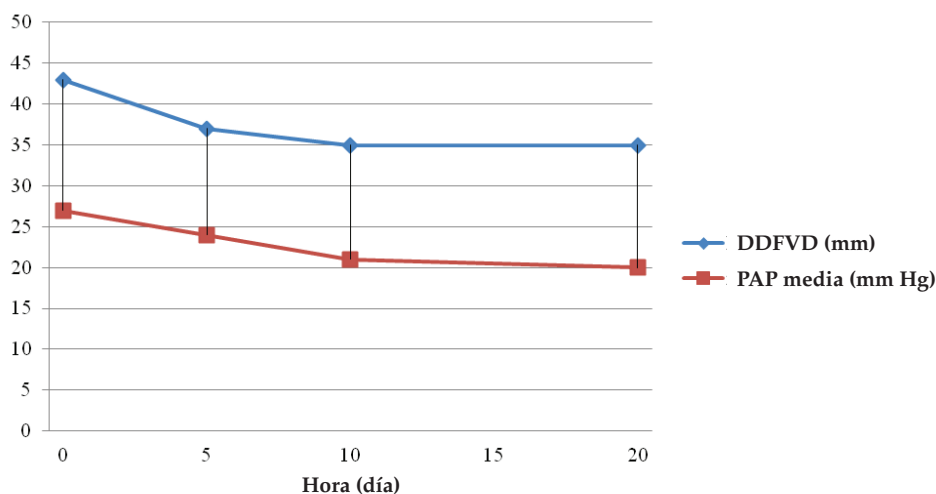
Entre los síntomas más frecuentes se incluyen disnea, dolor torácico pleural, tos, hipoxemia, hemoptisis, taquicardia, fiebre y desmayo.^{8,9} En los casos más graves, podrían aparecer síntomas de insuficiencia cardíaca derecha e, incluso, paro cardiopulmonar. En el diagnóstico diferencial se debe incluir neumonía, atelectasia, tumor maligno intratorácico y traumatismo.⁴ Todo episodio de

presíncope en un niño con tumores malignos debe dar lugar a la sospecha de TEP. En nuestro paciente, la ecocardiografía realizada después del episodio de presíncope reveló HAP indicativa de TEP.

La sospecha de TEP debe alentar el uso de herramientas de diagnóstico avanzadas, incluso si los resultados iniciales de la gasometría, el electrocardiograma y otros análisis de laboratorio de rutina son normales. En la TEP, los estudios de diagnóstico por imágenes más importantes son la ecocardiografía, el centellograma de ventilación y perfusión, la angiogramografía y la angiografía pulmonar.¹⁰ No obstante, es probable que los niños no sean candidatos adecuados para una angiografía debido al desafío que implica la colocación de una vía arterial periférica.^{6,7} La ecocardiografía podría determinar directamente la presencia de un trombo dentro del corazón o del tronco pulmonar. Además podría reflejar diversos signos clínicos indirectos asociados con una embolia, tales como dilatación del ventrículo derecho, hipocinesia o movimiento anormal del tabique interventricular, insuficiencia tricuspídea y pérdida del colapso inspiratorio de la vena cava inferior.¹¹ Tras observar diversos signos indirectos de TEP en la ecocardiografía, se realizaron un centellograma de ventilación y perfusión y una angiogramografía para confirmar el diagnóstico.

En una serie de 405 niños con TEV, el índice de mortalidad fue 16%; el 2,2% de las muertes se produjeron debido a una TEV. De los nueve

FIGURA 3. Ecocardiografía que muestra mediciones de presión arterial pulmonar (PAP) media y diámetro diastólico final del ventrículo derecho (DDFVD)



pacientes que fallecieron debido a TEV, siete tenían TEV de origen pulmonar y presencia documentada de un trombo en la extremidad superior, además de tener un catéter venoso central.¹² Raramente se realiza una embolectomía en niños con trombosis venosa, y está indicada solamente en niños hemodinámicamente inestables en quienes la trombólisis está contraindicada o no funcionó.

Un episodio único de TEP masiva o la presencia recurrente de émbolos pulmonares puede producir insuficiencia ventricular derecha, *shock* y muerte súbita. La HAP secundaria a una TEP se considera una complicación relativamente aislada. Se han implementado diversas estrategias de tratamiento en los pacientes con HAP, por ejemplo, terapia complementaria y cambios en el estilo de vida. La terapia complementaria implica tratamiento anticoagulante oral, oxigenoterapia junto con el uso de diuréticos y tratamiento con digoxina en el caso de insuficiencia cardíaca derecha. Los antagonistas del calcio inhiben la entrada de calcio a las células musculares lisas a través de los canales lentos y producen la vasodilatación del músculo liso de la vasculatura pulmonar.¹⁰ En los estudios se ha demostrado que los antagonistas del calcio son eficaces en hasta un 40% de los niños con HAP.⁶ Nuestro paciente estaba hemodinámicamente estable y se le indicó heparina de bajo peso molecular como anticoagulante, un antagonista del calcio para la HAP y un diurético y digoxina para la insuficiencia cardíaca derecha. Su cuadro clínico mejoró y la hipertensión pulmonar se resolvió progresivamente.

En este informe, el objetivo era demostrar que los pacientes con tumores hematológicos malignos tienen predisposición a trombosis y es necesario evaluarlos con múltiples ecocardiografías para supervisar atentamente el riesgo de embolia pulmonar. ■

REFERENCIAS

1. Van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139(5):676-81.
2. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;145(4):563-5.
3. Van Ommen CH, Peters M. Venous thromboembolic disease in childhood. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(4):391-404.
4. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev* 2012;13(2):112-22.
5. De Wolf D. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *Eur J Pediatr* 2009;168(5):515-22.
6. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99(9):1197-208.
7. Roofthoof MT, van Loon RL, Berger RM. Management of pulmonary arterial hypertension in children. *Paediatr Respir Rev* 2010;11(4):240-5.
8. Patocka C, Nemeth J. Pulmonary embolism in pediatrics. *J Emerg Med* 2012;42(1):105-16.
9. Van Ommen CH, Peters M. Acute pulmonary embolism in childhood. *Thromb Res* 2006;118(1):13-25.
10. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003;21(1):155-76.
11. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136(9):691-700.
12. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47(6):763-6.