

Acidosis láctica y leucemia aguda: Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura

Lactic acidosis and acute leukemia: a case report and review of the literature

Ysabel Lozano Rodas¹, Enver Vantroi Palacios Ordoñez¹, Rusbell Alex Toralva A.²

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una paciente mujer de 17 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, quien ingreso por astenia, hiporexia, síndrome consuntivo y anemia severa macrocítica, sin evidencia de compromiso del sistema reticuloendotelial. En el laboratorio se evidenció acidosis láctica severa, hipokalemia, proteinuria e hipovitaminosis B12, se amplió el diagnóstico diferencial y se planteó la posibilidad de neoplasia hematológica asociada a acidosis láctica.

PALABRAS CLAVES: anemia, acidosis láctica, leucemia.

ABSTRACT

We report the case of a 17 year-old patient with acute lymphoblastic leukemia with asthenia, hyporexia with severe malnutrition, marked macrocytic anemia and consuming syndrome. There was no reticuloendothelial system compromise.

In the laboratory presented severe lactic acidosis as a metabolic complication, hypokalemia, proteinuria and vitamin B12 deficiency, These factors delayed the diagnosis when the differential diagnosis was increased, the suspicion of lactic acidosis-associated hematologic neoplasia was considered.

KEY WORDS: Acidosis, lactic; anemia, leukemia.

INTRODUCCIÓN

La acidosis láctica es un trastorno severo del metabolismo intermediario, que conlleva una elevada tasa de mortalidad. Puede presentarse en el contexto de isquemia tisular extensa, fallo cardiocirculatorio o shock séptico, o desencadenarse por determinados tóxicos,

fármacos, enfermedades sistémicas o malignidades. Es una rara complicación metabólica de las neoplasias hematológicas, particularmente leucemias y linfomas, que resulta de una excesiva producción de lactato (dependiente del tumor) y/o una disminución en la eliminación de lactato (metabolización hepática y aclaramiento renal). Las células neoplásicas pueden producir exceso de lactato debido a su mayor tasa de glicólisis, probablemente por sobreexpresión de la enzima glicolítica hexokinasa¹.

Clínicamente, los pacientes con esta complicación presentan náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, alteración del sensorio, deshidratación, hipotensión arterial y descompensación hemodinámica, ensombreciendo el pronóstico del paciente. Los parámetros de laboratorio incluyen un nivel de lactato sérico mayor a 2mmol/L, pH arterial menor de 7,25, anion gap mayor a 22 mEq/l y relación lactato/ piruvato 10/1 (1-3).

Reportamos el caso de una paciente con leucemia aguda asociada a acidosis láctica severa con compromiso renal e hipokalemia persistente, realizando una revisión de la literatura sobre los

1. Médico asistente del Servicio de Medicina Interna del Hospital María Auxiliadora, Bachiller en Medicina.

2. Médico residente de medicina intensiva del Hospital María Auxiliadora.



posibles mecanismos que pudieron ocasionar estos problemas.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer 17 años de edad, natural y procedente del distrito de Villa El Salvador, sin antecedentes de importancia. Ingresa al servicio de Medicina Interna procedente de consultorio de hematología refiriendo que dos meses antes de su ingreso presenta hiporexia, náuseas, astenia, debilidad, palidez y pérdida ponderal no cuantificada por lo que acude a centro de salud donde le diagnostican anemia ferropénica y le indican sulfato ferroso, el cual cumplió por un mes sin notar mejoría de los síntomas, suspendiendo el tratamiento. Una semana antes de su ingreso al hospital se agrega ictericia de piel y escleras, niega coluria y acolia, incrementándose la intensidad de los síntomas anteriormente referidos, siendo hospitalizada.

Al examen físico: FC:112x', FR:18x', T°:37° PA:100/60mmHg, Sat O₂: 98%, Peso:46kg, Talla 165cm, en regular estado general, regular estado de hidratación y mal estado de nutrición, adelgazada, despierta, lucida y colaboradora. Piel: pálida, tibia, elástica, llenado capilar <2" no lesiones, ictericia en escleras y mucosas. Cabeza: normocéfala, alopecia, mucosa oral parcialmente hidratada, lengua depapilada. No adenomegalias cervicales, axilares ni inguinales. Aparato respiratorio: Murmullo vesicular pasa bien por ambos campos pulmonares, no estertores. Aparato cardiovascular: Ruidos cardíacos rítmicos, no soplos, no ingurgitación yugular, no reflujo hepatoyugular. Abdomen: Blando, depresible no doloroso, RHA (+), punta de bazo palpable, no hepatomegalia. Resto del examen sin alteraciones.

EXÁMENES AUXILIARES:

Hemograma: Leucocitos: 6280 (A:0,E:0,B:0, M:0,S: 37%, L:63%), Hemoglobina: 7.9 gr/dl Hematocrito: 24%, VCM:108.2 HCM:35.6, Plaquetas: 222 000, hematíes nucleados 3%. **Lamina periférica:** anisocitosis, granulaciones tóxicas, algunos esferocitos, macroplaquetas. **Reticulocitos:** 0,9 %, IPM: 0.16, VSG: 30mm/h.

Vitamina B12: 110pg/ml, Acido Fólico: 3.5ug/L (bajos), Ferritina: 917,8 ng/mL (13-150).

Examen de orina: pH= 6; Leucocitos:2-3/campo, **Hemáties:** 0-1/campo, Cilindros Hialinos 4-5 x campo, cilindros granulosos 3-4 x campo, bacterias ++, hematíes 1-2 x campo. **Creatinina sérica:** 1.08 mg/dl, Urea: 32,46 mg/dl., **Depuración de creatinina:** 58.2 ml/ minuto, **Proteinuria de 24 horas:** 1,036 g.

Fosfatasa Alcalina: 113.97U/L, **Bilirrubinas totales:** 1.85mg/dl (BI: 1.23mg/dl; BD: 0.62mg/dl).

Transaminasa glutámica pirúvica: 20 U/L (0- 37), **Transaminasa glutámica oxalacética:** 35 U/L (0-34), **Lactato deshidrogenasa:** 344 U/L (240-480). **Coombs directo:** Negativo.

TSH: 1,87 uUI/mL (0,27-4,20), **T3L:** 1,35 pg/ mL (1,4-4,4), **T4L:** 1,01 ng/dL (0,8-2,0). **B-HCG** Negativo. **Urocultivo:** negativo **Coproparasitológico seriado:** Negativo. **Thevenon en heces seriado:** Negativo.

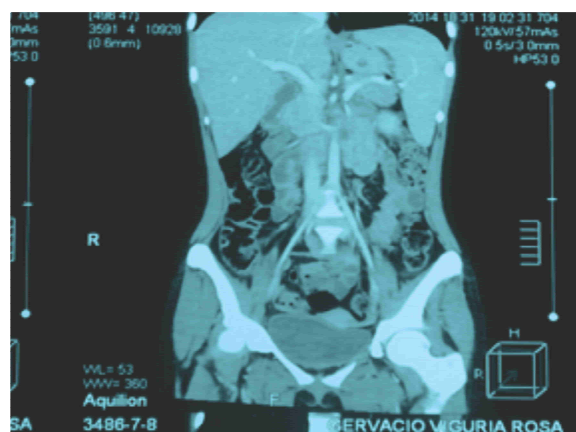


Figura 01. Tomografía espiral multicorte abdomino pélvica: esplenomegalia



Figura 02. Tomografía espiral multicorte de tórax: sin alteraciones

Tabla 01			
2/11/14	04/11/14	5/11/14	7/11/14
Ph 7.29	Ph 7.3	Ph 7,24	Ph 7.35
paO 125	paO 129	paO 184.6	paO 117.1
paCo2 21.5	paCo2 23	paCo2 19,5	paCo2 24
Hco3 21,3	Hco3 11.8	Hco3 8.6	Hco3 13.7
K+ 2.78	K+ 3,02	K+ 3,02	K+ 2.99
Lact. 10.3	Lact. 9.7	Lact. 13,0	Lact. 7.4
Hb 9.7	Hb 9.8	Hb 9.5	Hb 8.8

Tabla 02			
23/10/14	25/10/14	29/10/14	31/10/14
Ph:7.03	Ph 7.4	Ph 7.28	Ph 7.32
PaO 102	PaO 120	PaO 116	PaO24
PaCO2 22.4	PaCO ₂ 26	PaCO ₂ 24.4	PaCO ₂ 118
HCO ₃ 11.3	HCO ₃ 17.2	HCO ₃ 14.6	HCO ₃ 12.9
K+ 2.18	K+2.72	K+ 2.9	K+ 2.92
Lact. 11.3	Lact. 5.7	Lact. 12.1	Lact. 6.4
Hb 7.3	Hb 6.8	Hb 7.8	Hb 9.7

AGA y electrolitos: Tabla 1 y 2.

Electrolitos en orina: Tabla N° 3.

Ecografía abdominal: Ligeramente esplenomegalia, no se evidencia líquido libre en cavidad ni presencia de nodulaciones, span hepático dentro de límites normales.

Ecografía renal: Discreta alteración cortico medular compatible con nefropatía crónica.

Tomografía Espiral Multicorte Abdomino-pélvica: (Figura N°1) Bazo ligeramente incrementado con

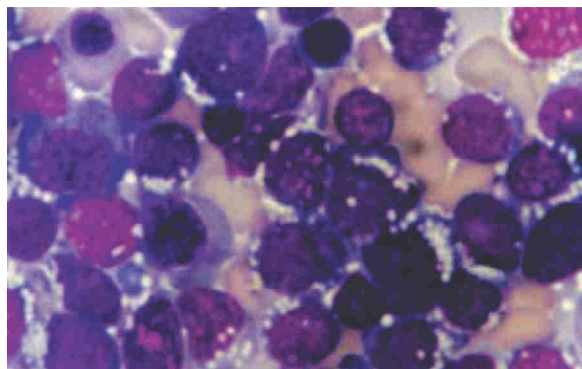


Tabla 03. Electrolitos en orina	
27-10-2014	V. Normales
Cloro 96,0	55 - 125 mmol/L
Sodio 111	80 - 260 mmol/L
Potasio 45	25 - 120 mmol/L

un diámetro mayor de 148mm, sin presencia de nodulaciones; pelvis sin alteraciones visibles, no adenopatías retroperitoneales.

Tomografía Espiral Multicorte de tórax: Sin alteraciones. (Figura N°2)

Endoscopia Digestiva Alta: Gastritis Fúndica.

Post administración de vitamina B12 y ácido fólico se realiza control de reticulocitos, observándose un IPM persistentemente bajo, lo que asociado a la hiperlactacidemia severa se procedió a realizar Aspirado de médula ósea.

Mielograma: 90% de blastos linfoides en relación a la celularidad medular total, de aspecto heterogéneo, con presencia de vacuolas citoplasmáticas; compatible con leucemia linfoblástica aguda. (Figura N°3,4).

DISCUSIÓN

La acidosis láctica es una rara complicación de las enfermedades neoplásicas malignas. El caso que presentamos tiene varios problemas, los que en una evaluación inicial lucen poco relacionados entre sí. El primer reto es identificarlos y asignarles la prioridad que cada problema posee, para a continuación intentar establecer un vínculo entre

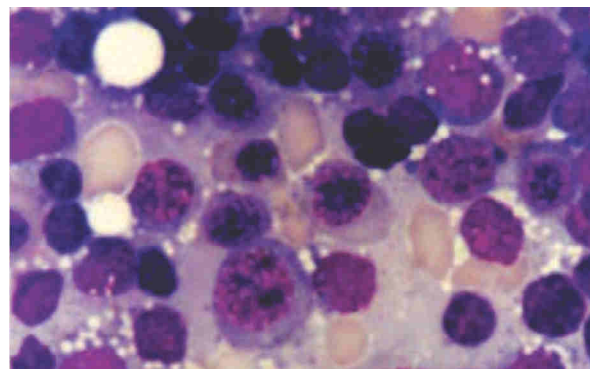


Figura 03 y 04. Médula ósea notablemente infiltrada con blastos tipo linfoides con hiper celular, citoplasma vacuolado "en cielo estrellado", sugerente de LLA.



ellos. Los problemas característicos de nuestro caso reportado son:

- Anemia macrocítica con bajo índice de producción medular.
- Presencia de proteinuria como evidencia de nefropatía.
- Hipopotasemia.
- Presencia de acidosis láctica antes del inicio de cualquier otro signo de la enfermedad subyacente.

Anemia macrocítica con bajo índice de producción medular (IPM).

La anemia macrocítica asociada a IPM bajo se subdivide en dos grupos: megaloblasticas y no megaloblásticas, siendo un primer elemento que ayuda a diferenciar estos grupos el dosaje de la vitamina B12 y ácido fólico. En caso de evidenciarse déficit de estas vitaminas se tiene alta sospecha de anemia megaloblástica, cursando generalmente con signos periféricos de eritropoyesis ineficaz (reticulocitopenia, hiperbilirrubinemia a predominio indirecto, lactato deshidrogenasa marcadamente elevada y polisegmentación de neutrófilos). Si el dosaje de estas vitaminas resulta normal nos inclinamos a sospechar causas no megaloblásticas como hipotiroidismo, hepatopatía crónica, aplasia medular, mielodisplasia entre otras, no estando presente en éstas los signos de eritropoyesis ineficaz.

En nuestra paciente al evidenciarse este tipo de anemia se investigó en sangre ambas vitaminas encontrándose que estaban disminuidas, sin embargo debido a la ausencia de signos periféricos de eritropoyesis ineficaz, hiperlactacidemia y no respuesta al tratamiento con estas vitaminas se decidió realizar aspirado de medula ósea frente a la sospecha de enfermedad medular.

Proteinuria

La interrelación entre enfermedad renal y cáncer es compleja y recíproca. Las neoplasias pueden afectar tanto la función glomerular y tubular llegando a ser, en algunos casos, los síntomas de la enfermedad renal la presentación clínica central de la neoplasia. Las complicaciones renales asociadas con cáncer son uno de los determinantes pronósticos más importantes en los pacientes con neoplasia de cualquier naturaleza, siendo las complicaciones renales más frecuentemente asociados con el

cáncer las alteraciones ácido base y trastornos electrolíticos¹⁷.

Las enfermedades malignas pueden afectar al riñón en forma reversible o irreversible, pudiendo producir enfermedades parenquimatosas renales por invasión del parénquima o expresión de lesión glomerular por depósito de complejos inmunes, hecho muy frecuente en los linfomas.

La proteinuria glomerular es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, pudiendo ser modesta o masiva. Las neoplasias que han demostrado su relación con enfermedad glomerular son: linfomas y leucemias, carcinomas y sarcomas, discrasias de células plasmáticas y algunos tumores benignos en muy escasa frecuencia¹⁸.

La enfermedad glomerular con proteinuria nefrótica en pacientes con leucemia es infrecuente, a pesar de que los depósitos de inmunocomplejos son más frecuentes en este grupo de pacientes.²⁴ Ahora bien, la afectación renal, con lesión glomerular, secundaria a linfomas y leucemias es relativamente rara, es mucho más frecuente la infiltración renal por la propia neoplasia hematológica, siendo la infiltración parenquimatososa difusa el patrón de invasión más frecuente en las leucemias agudas^{17,18,19}.

En nuestra paciente se evidencia compromiso renal que se manifestó a través de la proteinuria en rango no nefrótico el cual podría deberse, como se ha revisado, a infiltración parenquimatososa de la leucemia o a depósitos de inmunocomplejos, además se encontró hipokalemia persistente que podría estar en relación a un compromiso tubular. Ecográficamente hubo hallazgos de nefropatía como fue la mala diferenciación cortico medular.

Hipopotasemia

La Hipopotasemia se define como la disminución del potasio plasmático por debajo de 3.5 mEq/L. puede ser el reflejo de una pérdida absoluta de potasio o de la redistribución de éste por su paso al interior de las células. La hipopotasemia es frecuentemente encontrada en pacientes con cáncer, pudiendo presentarse en pacientes con leucocitosis marcada, como los cuadros de leucemia, o tras la administración de factores de crecimiento post quimioterapia produciendo una aguda producción celular hematopoyética ocasionando una rápida absorción del potasio por las nuevas células. El enfoque diagnóstico de la hipopotasemia requiere

la estimación de la excreción de potasio urinario y el PH extracelular. Hipopotasemia en pacientes con alta concentración de potasio urinario (>25 mmol/L) es causado por incremento de las pérdidas urinarias de potasio, mientras que bajas concentraciones de potasio urinario (<20 mmol/L) es encontrado en pacientes con disminución del aporte de potasio, incremento del ingreso del potasio al intracelular o incremento de las pérdidas gastrointestinales. En nuestra paciente la excreción de potasio urinario fue normal, además de descartarse pérdidas extrarrenales, lo que sugiere que la hipopotasemia persistente correspondía al incremento del ingreso del potasio al intracelular como consecuencia de la proliferación celular intramedular por la leucemia linfoblástica¹⁷.

Hiperlactacidemia

La producción normal de lactato es de unos 20 mmol/kg/día; la mitad deriva de la glucólisis. El hígado es el responsable de oxidar el lactato y restaurar el bicarbonato. Los riñones también contribuyen en la remoción de al menos de 10 a 20% del total de lactato metabolizado y lo hacen a través de tres vías: excreción, gluconeogénesis y oxidación. Por consiguiente, la utilización del lactato tiene un papel crítico en su homeostasia normal⁵. Todos los órganos pueden producir y utilizar lactato en condiciones especiales, excepto los eritrocitos, que no lo usan por falta de mitocondrias. Los tejidos que producen exceso de lactato son: piel (25% de producción), eritrocitos (20%), cerebro (20%), músculo (25%), intestino (10%). Durante el ejercicio extenuante, el músculo esquelético contribuye con el mayor aporte de lactato circulante^{5,6}. Se considera hiperlactacidemia cuando se alcanza un nivel entre 2 a 5 mmol/L, y acidosis láctica severa si es mayor a 5 mmol/L, como el caso que discutimos. Niveles elevados y de larga duración, por encima de 5 mmol/L se asocian con tasas de mortalidad muy altas, en tanto que niveles muy altos (30 mmol/kg) de breve duración, como los ocasionados por ejercicio severo o convulsiones, no se asocian con mayor mortalidad^{1,3}.

En 1976, Cohen y Woods desarrollaron un sistema de clasificación, que divide la acidosis láctica (AL) en dos categorías: tipo A (hipoxia hística) y tipo B (sin hipoxia tisular), que a su vez comprende tres categorías relacionadas con trastornos sistémicos graves (B1), con fármacos o toxinas (B2) y con errores congénitos del metabolismo (B3)⁷. En el subtipo B1,

se describe la AL como una muy rara complicación de las neoplasias hematológicas con alto recambio celular como los linfomas y leucemias^{8,9}, siendo esto el caso de nuestra paciente.

El mecanismo de la acidosis láctica en las neoplasias malignas es desconocido, sin embargo se han propuesto diversas hipótesis^{10, 11, 12}:

- Sobreproducción de ácido láctico por una gran carga tumoral y rápido recambio celular.
- Inadecuado aporte de oxígeno a las células tumorales, predominando la glicosilis anaeróbica para suplir los requerimientos energéticos.
- Metabolismo inadecuado del ácido láctico debido a la presencia de factor de necrosis tumoral alfa o déficit de tiamina, reduciendo la actividad de la piruvato deshidrogenasa, la cual convierte el piruvato en acetil Co A.
- Microembolismo tumoral.
- Disminución de la degradación del ácido láctico por compromiso hepático.

Los pacientes con AL típicamente se presentan con hiperventilación y en ocasiones con hipotensión asociada a taquicardia, debilidad muscular, vómitos, diarrea y estupor^{13,14}. En nuestra paciente se evidenció la mayoría de estas características. Los resultados que confirmaron el diagnóstico incluyeron lactato sanguíneo elevado, acidosis metabólica con anion gap elevado. Asimismo, se excluyó las causas más frecuentes de AL tipo A, tales como insuficiencia circulatoria, sepsis y shock mediante la historia clínica, evolución y datos de laboratorio. También se hizo lo propio con causas comunes de AL tipo B como diabetes mellitus, falla renal, insuficiencia hepática, déficit de tiamina, fármacos y toxinas. Debemos tener en cuenta que la aparición de acidosis láctica es un marcador de pobre pronóstico en las neoplasias hematológicas, determinando una tasa de letalidad alta. La AL revierte cuando la quimioterapia produce citorreducción de la neoplasia, pero la resolución total de la AL depende de la respuesta del tumor subyacente, la que justamente tiene una alta tasa de recurrencia^{1,15,16}.

En suma, un caso con múltiples problemas que ofreció dificultad diagnóstica por la solapada presentación de acidosis láctica de aparente causa incierta asociado a anemia macrocítica aparentemente megaloblástica sin respuesta al tratamiento, la misma que llevo a replantear el caso y a elevar la sospecha de neoplasia hematológica asociada a nefropatía.



BIBLIOGRAFÍA

1. Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, Pui CH, Behm FG, Sandlund JT. Lactic acidosis: A metabolic complication of hematologic malignancies. case report and review of the literature. *Cancer* 2001; 92(9): 2237-46.
2. Kar M. Oncological emergencies. *J Indian Ac Clin Med* 2000; 5(1): 32-7.
3. Heredero M, Mena V, Riveron R. Acidosis láctica: Algunas consideraciones. *Rev Cubana Pdiatr* 2000; 72(3): 183-93.
4. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992; 20: 80-93.
5. Luft F. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 815-9.
6. Keung Chau W, Fen Yang CH, Hong Chou Y, Hung Ho CH. Aggressive undifferentiated carcinoma of unknown primary site complicated by lactic acidosis after bleeding: A case report. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32(6): 210-4.
7. Cohen RD, Woods HF. Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Roston Oxford Blackwell scientific publication; 1976: 1-200.
8. Block JB. Lactic acidosis in malignancy and observations on its possible pathogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1974; 230: 94-102.
9. Tang Patrick, et al. a case of type b lactic acidosis in multiple myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma and leukemia* February 2013: 80-82
10. Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int* 1986; 29: 752-74.
11. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324: 1029-33.
12. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (Suppl 17): S 15-9.
13. Frommer JP. Acidosis lactic. *Intensive Care Med* 1998; 81(4): 304-5.
14. Borron SW, Megarbane B. Lactic acidosis. www.emedicine.com al 10-10-03.
15. Doolittle GC, Wurster MW, Rosenfeld CS, Bodensteiner DC. Malignancy-induced lactic acidosis. *South Med J* 1988; 81(4): 533-6.
16. Ali AA, Flombaum CD, Brochstein JA, Gillio AP, Bussel JB, Boulad F. Lactic acidosis and renal enlargement at diagnosis and relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994; 125(4): 584-6.
17. Lameire N, Van Biesen Wim and Vanholder Raymond: electrolyte disturbances and acute kidney injury in patients with cancer. *Seminars in Nephrology*; 2010; 30(6): 534-547.
18. Sherman, R; Susin M; Weksger ME, et al: lipid nephrosis in Hodgkin disease. *American Journal Of Medicine*, 1972, 52: 699-705.
19. Sutherland JC, Markham RV, Mardiney, MR: subclinical immune complexes in the glomeruli of kidneys postmortem. *American Journal of medicine*, 1974, 57; 536-544.

Ysabel Lozano Rodas

Dirección: Calle Los Sauces 285 Urb. La Fortaleza. San Juan de Miraflores.

Correo: onisa2012@hotmail.com

Teléfono: 4550602/ 974636541

Fecha de recepción 22 Agosto 2015

Fecha de aceptación 14 Setiembre 2015