

CASO CLÍNICO

Pericarditis purulenta y neoplásica en un paciente con leucemia aguda linfoblástica. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Purulent and neoplastic pericarditis in a patient with acute lymphoblastic leukemia: case report and literature

Daniel Ibarra Ríos,¹ Ma. De Lourdes Cabrera Muñoz,² Alfredo Vizcaíno Alarcón,³ Lorenzo Reyes de la Cruz,³ Gonzalo Espinoza Islas,³ Marta Margarita Zapata Tarrés⁴

Resumen

Introducción. La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en los niños y constituye el 25% de todos los tipos de cáncer. Actualmente, la supervivencia en estos niños es superior al 70% debido al mejor entendimiento de su fisiopatología, al desarrollo de nuevos agentes de quimioterapia y a la mejoría de los cuidados de soporte y manejo de las complicaciones propias de la enfermedad y secundarias al tratamiento.

Caso clínico. Reportamos un caso de septicemia y pericarditis purulenta por estafilococo dorado en el cuadro inicial de una LAL. La pericarditis en el curso de una leucemia en niños es una manifestación inusual y puede representar la muerte del paciente. Hay 18 casos reportados en el mundo de niños con leucemia y pericarditis. En 6 de ellos se encuentra una etiología infecciosa incluyendo *S. aureus*, *Phytum insidiosum*, *Candida* sp., *S. pneumoniae* y dos por *Aspergillus*.

Conclusiones. Éste es el segundo caso de pericarditis purulenta por estafilococo reportado en la literatura. Representa el tercer caso de infiltración pericárdica publicado

Abstract

Background. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) represents the most common cause of childhood cancer, accounting for 25% of all malignancies. Overall survival has improved remarkably due to the better understanding of its pathophysiology, the creation of new chemotherapy regimes and the improvement of the supportive care and the management of the disease complications as well as to complications secondary to treatment.

Case report. We report a case of septicemia and purulent pericarditis secondary to *Staphylococcus aureus* in the initial presentation of ALL. Pericarditis in the course of leukemia in children is an unusual presentation. There are 18 cases reported worldwide of children with leukemia and pericarditis. In six cases an infectious etiology was found including *S. aureus*, *Candida* sp., *Phytum insidiosum*, *S. pneumoniae* and two by *Aspergillus*.

Conclusions. This is the second case of purulent pericarditis secondary to *S. aureus* reported in the literature. It represents the third case of pericardial infiltration of leukemia reported by our hospital. It is important to note

¹Residente de Pediatría; ²Departamento de Patología; ³Departamento de Cardiología; ⁴Departamento de Oncología; Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

Fecha de recepción: 30-04-09

Fecha de aceptación: 25-11-09

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/BMHIM>

en nuestro hospital. Es importante resaltar que la vía de entrada del estafilococo pudo ser mediante un procedimiento de acupuntura previo al diagnóstico. Estos recursos de medicina alternativa son ampliamente utilizados por nuestra población.

Palabras clave: leucemia aguda linfoblástica, pericarditis purulenta, estafilococo dorado.

that *S. aureus* may have entered the bloodstream through an acupuncture procedure performed prior to diagnosis. These alternative resources are widely used in the Mexican population.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, pericarditis, *staphylococcus aureus*.

Introducción

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una neoplasia maligna caracterizada por una alteración citogenética producida en un ambiente inmunológico determinado, que ocasiona la proliferación anormal monoclonal de células precursoras de la serie linfóide y que infiltra más del 25% de la médula ósea. Es la neoplasia maligna más frecuente en los niños y constituye el 25% de todos los tipos de cáncer en los niños.¹ En México, la LAL ocupa el séptimo lugar en cuanto a mortalidad en niños de 1 a 4 años, con una tasa de 3.2/100,000 habitantes y en los niños de 5 a 14 años ocupa la segunda causa de muerte, sólo después de los accidentes de tráfico de vehículo de motor, con una tasa de 2.7/100,000 habitantes.² En el *Hospital Infantil de México Federico Gómez* (HIMFG) la epidemiología es similar a la descrita en la literatura y se reciben más de 80 pacientes por año con diagnóstico de LAL.

La supervivencia en los niños con cáncer ha mejorado significativamente en los últimos años. Esto se ha atribuido a la organización de centros especializados con equipos multidisciplinarios y al desarrollo de programas basados en numerosos ensayos clínicos.³ En especial, en los niños con LAL se ha tenido un gran avance debido a la mejor comprensión de la fisiopatología, al desarrollo de nuevos agentes de quimioterapia y a la mejoría de los cuidados de soporte de los pacientes.¹ Actualmente la supervivencia para los pacientes con LAL sobrepasa el 80%.³

Reportamos un caso de pericarditis purulenta por estafilococo dorado con infiltración por blastos

en el cuadro inicial de una LAL. La pericarditis en el curso de una leucemia en niños es una manifestación inusual. Para conocer la frecuencia de esta manifestación, se realizó una búsqueda en PubMed y en LILACS, de 1950 hasta la actualidad, con los términos MeSH *leukemia*, *pericarditis* y *purulent pericarditis*, limitado por edad en niños de 0 a 18 años.

Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 12 años, producto de la gesta I de madre de 27 años sana y padre de 28 años sano. Tres hermanos sanos. *Diabetes mellitus* por rama materna. Vacunas completas. Varicela a los 5 años de edad.

Inicia su padecimiento un mes antes de su hospitalización con síndrome anémico, febril, infiltrativo, icterico, así como síntomas generales (astenia, adinamia e hiporexia). Fue evaluado previamente por tres médicos generales quienes diagnostican infección de vías aéreas superiores, gastroenteritis y, al aparecer, ictericia y Hepatitis A. Finalmente, un acupunturista realiza procedimiento no especificado con varias punciones y alerta a los padres sobre la severidad del cuadro. Se acentúa en los últimos 10 días la distensión abdominal y se agrega dificultad respiratoria y dolor abdominal, motivo por el que acude a urgencias.

A la exploración física se encuentra a un escolar irritable con palidez discreta, dificultad respiratoria con tiraje intercostal, retracción xifoidea y disociación toracoabdominal, marcada distensión abdominal; llaman la atención ganglios preauricu-

lares bilaterales, hiperplasia gingival no sangrante, campos pulmonares con hipoventilación basal y equimosis en cicatriz umbilical (área donde se realizó acupuntura). Borde hepático 4cm y esplénico 3cm bajo líneas convencionales. Adenopatías inguinales de 1 a 2cm de diámetro. Es importante mencionar que el paciente no presentaba en ese momento manifestaciones de leucostasis. La biometría hemática mostró hemoglobina de 12.2 g/dL, hematocrito de 39.7%, 462 mil leucocitos, 86% blastos y 50 mil plaquetas. Se integra síndrome de lisis tumoral con deshidrogenasa láctica (DHL) de 3070 U e insuficiencia renal con depuración de creatinina con índice de Schwartz de 22 mL/min/1.73m² sc. Por la ictericia, se solicitaron pruebas de función hepática donde lo relevante es TGO de 218 U. Se detectó hiperlactatemia con acidosis metabólica probablemente secundaria a la actividad tumoral. Se descartó alteración en los tiempos de coagulación. En la placa de tórax se descarta masa mediastinal. Sin embargo, se detecta cardiomegalia.

El mismo día se realiza aspirado de médula ósea (AMO) en el cual se observa reemplazo de la población celular normal por 90% de linfoblastos con morfología L1. El inmunofenotipo revela que se trata de una leucemia linfoblástica aguda L1 de células T de acuerdo a los marcadores CD45, CD5, CD7, CD2, CD3, Lambda y anti TDT que resultaron positivos. En el estudio de citogenética no se observaron alteraciones numéricas y, dentro de la búsqueda de alteraciones estructurales, no se observaron las de alto riesgo. Al segundo día, una vez confirmado el diagnóstico, se inicia ventana esteroidea 6 mg/m²/sc para valorar quimiosensibilidad. Ese mismo día se realiza leucoféresis (con 462 mil leucocitos) ya que se agregaron datos de leucostasis (dificultad respiratoria, irritabilidad, cefalea) con mejoría de la sintomatología y reducción a 76 mil. Se asegura la vía aérea y se inicia apoyo con dobutamina 5 µg/kg/min. Por la noche, persiste hiperuricemia de 18.5 mg/dL e hiperfosfatemia de 11 mg/dL, insuficiencia renal con Schwartz de 35 mL/min/1.73m²sc, acidosis

metabólica descompensada, por lo que se realiza hemodiálisis con mejoría parcial. Al cuarto día se diagnostica, en base a estertores bi-basales y deterioro ventilatorio, una neumonía nosocomial temprana asociada a ventilador. Se cubre inicialmente con cefotaxima y dicloxacilina. Presenta datos de choque obstructivo (pulso paradójico, diferencial de pulso amplia, hipotensión y oliguria). Se toma un ecocardiograma que reporta un derrame pericárdico que compromete la función diastólica, por lo que realiza pericardioscentesis que drena 335ml de aspecto purulento (Figura 1). Así mismo, se observan blastos de morfología L1. Se amplía la cobertura antimicrobiana con glucopéptido y cefalosporina de cuarta generación. Se inician milrinona y norepinefrina, por deterioro hemodinámico. Al séptimo día se detectan, por ecocardiograma, múltiples adherencias en pericardio así como líquido residual, con una fracción de eyección de 72% y de acortamiento de 40%. Al décimo primer día presenta choque cardiogénico obstructivo. Se realiza ventana pericárdica con colocación de sonda mediastinal. Se intuba nuevamente, se toma una tomografía axial computada y se detecta condensación neumónica con derrame pleural bilateral y atelectasia pulmonar segmentaria. Se coloca sonda pleural bilateral. Se vuelve a ampliar el esquema con cefepime,

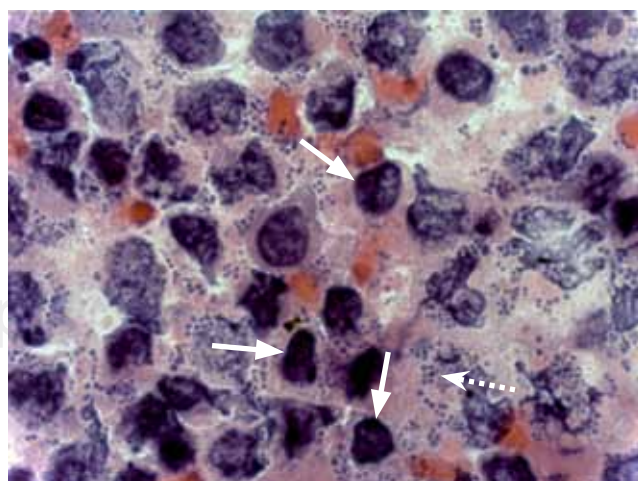


Figura 1. Citología de líquido pericárdico positiva para células neoplásicas (flechas continuas) y cocos Gram positivos (flecha punteada).

amikacina y clindamicina. El día 14 se extuba y se retira catéter Mahurkar al contar con cultivos de líquido pericárdico (tanto de la pericardioscintesis como de la ventana pericárdica), punta de catéter Mahurkar, líquido pleural y peritoneal, y tres hemocultivos periféricos positivos para estafilococo dorado multisensible; se reduce la cobertura antibiótica con oxazoilpenicilina. Al décimo sexto día se detectan blastoconidias y pseudomicelios en la orina, por lo que se inicia manejo con fluconazol por 10 días. A los 31 días presenta inicialmente cefalea holocraneana, posteriormente crisis convulsivas con desviación de la mirada hacia la izquierda y movimientos clónicos intermitentes de la mano izquierda con duración variable. La cifra de leucocitos y plaquetas es normal. El líquido cefalorraquídeo se reporta normal. La tomografía axial computada tomada ese día muestra dos lesiones hipodensas poco delimitadas en región occipital derecha y fronto parietal derecha. El día 34 se progresa a vancomicina ante la probabilidad de abscesos cerebrales. El día 42 se inicia nuevamente el tratamiento antibiótico con oxazoilpenicilina para cumplir 21 días. Sube a piso de hospitalización donde presenta múltiples alteraciones hidroelectrolíticas. Se detecta un aumento en la cuenta leucocitaria nuevamente, con 119 mil, por lo que se decide iniciar inducción a la remisión. Dentro de la evaluación integral del niño se encuentran inmunoglobulinas y complemento normales. El último ecocardiograma sin evidencia de derrame, de trombos y de vegetaciones.

Discusión

La pericarditis es una reacción inflamatoria de etiologías múltiples (anomalías congénitas, infecciosas, enfermedades del tejido conectivo, metabólicas, hemato-oncológicas, etc.) que causa una acumulación de líquido en el espacio pericárdico. Las características de este líquido varían de acuerdo a la causa, por lo que puede ser seroso, fibrinoide, purulento o hemorrágico. Es normal la existencia de 10 a 15 mL de líquido en el es-

pacio pericardio. Un adolescente con pericarditis puede acumular hasta 1000 mL. Con aumentos pequeños en el volumen del líquido, la presión pericárdica aumenta lentamente hasta un punto donde ésta se incrementa de manera brusca, causando compresión traqueobronquial, reducción en el volumen pulmonar, compresión cardíaca y de los grandes vasos así como compresión de la vena cava superior.⁴

En distintas series, se ha reportado la infiltración del pericardio en adultos, desde 2 a 31% de las autopsias de pacientes que mueren por cáncer.⁵ Hasta el 50% de los pacientes con enfermedad pericárdica sintomática pueden no tener una etiología maligna. Estas entidades comprenden radiación, fármacos, infecciones, hipotiroidismo, enfermedades autoinmunes, desnutrición e hipoproteinemia. En series de adultos, los tipos de cáncer que más involucran al pericardio son: melanoma (3-71%), cáncer de mama (7-25%), linfomas (8-21%), y leucemias (10-20%).⁵ En un estudio de autopsias de 420 pacientes adultos con todos los tipos de leucemia, realizado en 1968, la infiltración pericárdica se encontró en el 37%.¹⁷ En una revisión de 127 casos de derrame pericárdico asociado a cáncer en un curso de 26 años, que incluye adultos y adolescentes del *Roswell Park Cancer Institute*, las leucemias representan el 9%.⁵ Se encontraron 18 casos reportados en el mundo de niños con leucemia y pericarditis.^{4,6-16,18,19} De estos casos, sólo en 6 se encuentra una etiología infecciosa incluyendo estafilococo, *Candida*, *Phytophthora infestans*, neumococo y *Aspergillus* (2).^{6,8,11-13,15} Se encontró como manifestación inicial en 10 de los casos.^{4,9,10,16,18,19} Representa el tercer caso de infiltración pericárdica reportado en nuestro hospital después del de Salas en 1976 y previamente mencionado en una tesis por López Meza.^{14,20}

Los derrames asociados a malignidad pueden ser sumamente difíciles de diagnosticar ya que pueden simular muchas patologías comunes al cáncer durante la presentación inicial; en dos reportes de casos el diagnóstico inicial fue una pericarditis viral y fueron tratados como tal.^{4,9}

Los signos y síntomas que se presentan no son específicos y se pueden traslapar con los encontrados en neumonías, choque séptico, choque cardiogénico, arritmias, etc. La primera serie de pacientes pediátricos con pericarditis fue realizada en nuestra institución por el Dr. Guillermo López Meza en una tesis para obtener el título de Pediatra en 1955.²⁰ Es una serie de 28 casos que ocurrieron de 1943 a 1954. En ese entonces, se encontró una incidencia de 0.15 por mil habitantes. Se encontró una etiología reumática en el 35.7% de los casos, tuberculosa en 28.5%, infecciosa en 25%, urémica en 10.6%, leucémica en un 3.5% (correspondiendo al caso antes mencionado) y traumática en 3.5%. Los síntomas más comunes para llegar al diagnóstico correspondieron a disnea (66%), fiebre (61%), edema (41%), dolor torácico (41%) y tos (35%). En la exploración física se encontró ataque al estado general en todos los casos, frote pericárdico en 88%, ruidos cardiacos velados en 47.4%, cardiomegalia y hepatomegalia en 41%, así como derrame pleural en 29% de los casos. El niño con pericarditis leucémica en dicho estudio evolucionó clínica y radiográficamente a la mejoría. En una serie de 77 casos de niños con pericarditis en el *Instituto Nacional de Pediatría* se encontró que las manifestaciones más comunes representan fiebre, disnea, dolor torácico y tos.²¹ Es difícil establecer si existe una posible relación temporal-etiológica entre la neumonía y el derrame pericárdico, ya que en un inicio se presenta sintomatología común en ambas. En nuestro paciente, el día de su ingreso se detecta la cardiomegalia condicionada por la pericarditis; es difícil adjudicar la tos y la disnea al proceso pericárdico más que a la leucostasis. Asimismo, la fiebre presente desde el principio forma parte de la presentación habitual de las leucemias debido a la liberación de múltiples citocinas, además de los procesos infecciosos que frecuentemente complican al cáncer, tanto por la enfermedad en sí, como por la inmunosupresión secundaria al tratamiento. Al no tener inervación sensitiva el pericardio, el dolor generalmente es

referido a estructuras circundantes como el diafragma o la pleura. Los signos más comunes son la taquicardia, disminución de los ruidos cardiacos y aparición de pulso paradójico. Si bien no fueron parte de la exploración inicial, el paciente presentó datos de choque obstructivo, rápidamente progresivo tras su ingreso a terapia intensiva. El pulso paradójico, que se define como caída de la presión sistólica de 20 mmHg durante la inspiración, es referido durante el deterioro hemodinámico. Los signos electrocardiográficos más comunes son taquicardia sinusal, arritmias atriales y disminución en el voltaje. El hallazgo más común en la placa de tórax es la cardiomegalia, aunque hay que tener en cuenta que aparece en derrames grandes, en adolescentes se requieren más de 250 mL para ser evidente (Figura 2). En el caso de nuestro paciente se presenta cardiomegalia desde la primera placa y no aparecían datos de masa mediastinal. El ecocardiograma puede detectar desde 15 mL de líquido pericárdico entre el pericardio visceral y el parietal. La TAC se recomienda sólo en casos en que el ecocardiograma no es posible por razones técnicas (enfermedad pulmonar, obesidad, deformidades torácicas, etc.). Los citoquímicos de líquido pericárdico generalmente no se utilizan debido a su inespecificidad.



Figura 2. Cardiomegalia secundaria a derrame pericárdico.

El estándar de oro para el diagnóstico de una pericarditis infecciosa es la citología, ya que presenta una sensibilidad del 90%.² Al contrario, la biopsia pericárdica sólo ofrece una sensibilidad del 27 al 55%.⁵ Una teoría es que los tumores se diseminan de los linfáticos medistinales y subepicárdicos al pericardio visceral, después al líquido pericárdico y finalmente al pericardio parietal.⁵ Los derrames pequeños a moderados responden con manejo médico aunque en la mayoría de los casos reportados, incluyendo un caso similar al nuestro, fue necesaria una pericardiotomía.

La pericardioscentesis no se considera un procedimiento definitivo ya que sólo se controla hasta el 38% de los derrames, teniendo que evolucionar a pericardiotomía en 24 a 48 horas,⁵ como sucedió en nuestro caso. Generalmente, se encuentra un foco inicial del que puede partir la bacteremia que, finalmente, causará la pericarditis. El 80% de las infecciones de los niños con leucemias provienen de la endoflora. El estafilococo dorado es una célula esférica Gram positiva que se dispone en racimos irregulares, es parte de la flora normal de la piel, aparato respiratorio y gastrointestinal y es viable en una gran cantidad de fómites.

Generalmente, las infecciones se diseminan de manera hematógena de su sitio original tras la disrupción de la barrera intertegumentaria. Asimismo, se presenta granulocitopenia secundaria a la enfermedad así como alteraciones cualitativas de los neutrófilos con disminución de la quimiotaxis, la actividad bactericida y la producción de radicales superóxido. Aunado a esto, al iniciar la ventana

esteroidea disminuye la migración leucocitaria, el efecto fagocitario y los procesos de opsonización. Nuestro paciente no mostró alteraciones primarias en inmunoglobulinas ni complemento situación que se ha reportado en casos de micocarditis fatal.⁷ Existieron dos episodios claves donde pudo haberse diseminado el estafilococo. El primero, durante la sesión de acupuntura en la cual el paciente sufría de una neutropenia funcional y posteriormente, tras la colocación del catéter para hemodiálisis. Esto resalta la importancia de la cobertura inicial con antibióticos y la búsqueda intencionada de infecciones, ya que el paciente oncológico de primera vez frecuentemente se encuentra infectado.

Este es el segundo caso reportado en la literatura de pericarditis por estafilococo en un niño con leucemia. El primero, reportado en 1979, ocurrió en un niño cuyo foco inicial probablemente fue una infección ótica que se diseminó.⁶ Llama la atención en este caso el daño causado por la medicina alternativa al realizar un procedimiento que rompe las barreras naturales en un niño inmunocomprometido. La pericarditis, aunque representa una complicación poco reportada en las leucemias, debe buscarse intencionadamente al aparecer síntomas compatibles. Asimismo, es un caso interesante que muestra probables efectos adversos de la medicina alternativa que es ampliamente utilizada por nuestra población.

Autor de correspondencia: Dra. Marta Margarita Zapata Tarrés

Correo electrónico: magazapata@yahoo.com

Referencias

1. Margolin JF, Steuber CP, Poplack D. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 538-590.
2. SINAIS. Sistema Nacional de Información en Salud. Secretaría de Salud, 2005. Available at: <http://www.salud.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/mortalidad/mortalidad.htm>
3. Pearce JM, Sills RH. Childhood leukemia. *Pediatr Rev* 2005;26:96-104.
4. Dilworth KE, McHugh K, Stacey S, Howard RF. Mediastinal mass obscured by a large pericardial effusion in a child: a potential cause of serious anaesthetic morbidity. *Paediatr Anaesth* 2001;11:479-482.
5. Wilkes JD, Fidias P, Vaickus L, Pérez RP. Malignancy-related pericardial effusion. 127 cases from the Roswell Park Cancer Institute. *Cancer* 1995;76:1377-1387.
6. Lavorgna L, Jhaveri R, Giridharani R, Rozaki A, Dosik H. Purulent pericarditis in acute leukemia. *Clin Pediatr (Phila)* 1979;18:237-238.

7. Scothorn DJ, Winick NJ, Timmons CF, Aquino VM. Rapidly fatal acute bacterial myocarditis in a nonneutropenic child with acute lymphoblastic leukemia in remission. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:662-665.
8. Ozsahin H, Wacker P, Brundler MA, Starobinski M, Helg C, Pastore Y, et al. Fatal myocardial aspergillosis in an immunosuppressed child. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:456-459.
9. Chu JY, Demello D, O'Connor DM, Chen SC, Gale GB. Pericarditis as presenting manifestation of acute nonlymphocytic leukemia in a young child. *Cancer* 1983;52:322-324.
10. Battle CU, Bonfiglio TA, Miller DR. Pericarditis as the initial manifestation of acute leukemia: report of a case. *J Pediatr* 1969;75:692-694.
11. Dahl C, Fuursted K, Schrøder H. A paediatric case of *Candida* pericarditis and esophagus stricture during treatment for acute lymphatic leukaemia. *Acta Oncol* 2007;46:859-861.
12. Heath JA, Kiehn TE, Brown AE, LaQuaglia MP, Steinherz LJ, Bearman G, et al. *Pythium insidiosum* pleuropericarditis complicating pneumonia in a child with leukemia. *Clin Infect Dis* 2002;35:E60-64. Epub 2002 Aug 23.
13. Pérez Retortillo JA, Marco F, Richard C, Conde E, Manjón R, Bureo E, et al. Pneumococcal pericarditis with cardiac tamponade in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:299-300.
14. Salas M, López PG. Acute leukemia with cardiac infiltration. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1976;33:447-455.
15. Gökahmetoğlu S, Koç AN, Patiroğlu T. Case report. Fatal *Aspergillus flavus* pericarditis in a patient with acute myeloblastic leukaemia. *Mycoses* 2000;43:65-66.
16. Battin J, Boisseau M. Acute lymphoblastic leukemia of the child revealed by a pleuropericarditis. *Nouv Presse Med* 1972;1:1018.
17. Roberts WC, Bodey GP, Wertlake PT. The heart in acute leukemia. A study of 420 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1968;21:388-412.
18. Armitage JO, Feagler JR. Acute leukemia presenting with pericardial involvement. *Nebr Med J* 1976;61:163-167.
19. Planson E, Brunias P, Habert P, Jacquillat C. A case of acute lymphoblastic leukemia in a child revealed by pleuropericarditis. *Nouv Presse Med* 1972;1:462.
20. López G. Pericarditis en la infancia. Tesis para obtener el título de Pediatra. Hospital Infantil de México Federico Gómez. México, D.F., 1955.
21. López CC, Espino VJ. Pericarditis: experiencia de 12 años en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 1995;16:62-72.