



LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SIMULANDO FIEBRE POR VIRUS CHIKUNGUNYA

ACUTE MYELOID LEUKEMIA SIMULATING FEVER BY CHIKUNGUNYA VIRUS

Herrera-Lomonaco Sandra¹
De Lima-Zea Andrés Felipe²
Castro-Barragán José Ignacio²

Correspondencias: sherreral1@hotmail.com

Recibido para evaluación: octubre-20-2015. Aceptado para publicación: marzo-10-2016.

RESUMEN

Introducción: la leucemia mieloide aguda (LMA) es un desorden hematopoyético clonal que representa el 80% de las leucemias agudas en adultos. Se caracteriza por hematopoyesis alterada y presencia de blastos en sangre periférica y médula ósea. Sus manifestaciones incluyen anemia, trombocitopenia, poliartralgia e inmunocompromiso. Se puede iniciar con sintomatología inespecífica por lo que puede ser confundida con cuadros autolimitados como las diferentes arbovirosis propias de algunas áreas geográficas.

Caso clínico: paciente masculino de 43 años de edad con cuadro agudo de poliartralgia, rash cutáneo y fiebre. Inicialmente se consideró diagnóstico de fiebre Chikungunya, por lo cual se realizó manejo clínico sin mejoría. El paciente presentó deterioro rápido y progresivo del estado general, compromiso multiorgánico, estado séptico y subsecuente fallecimiento. Extendido de sangre periférica reveló presencia de blastos en un 28% y estudios de médula ósea post-mortem confirmaron el diagnóstico de LMA.

Conclusión: la LMA puede complicarse con cuadros sépticos y tener desenlace fatal luego de muy corta duración. Se debe establecer el diagnóstico de forma temprana. Es un reto para el clínico diferenciarla de enfermedades mucho más comunes y benignas. **Rev.cienc.biomed. 2016;7(1):117-122.**

PALABRAS CLAVE

Leucemia mieloide aguda; Infecciones por arbovirus; Leucemia mieloide de fase acelerada.

SUMMARY

Introduction: acute myeloid leukemia is a clonal hematopoietic disorder that represents the 80% of acute leukemia in adults. It is characterized by altered hematopoietic and presence of blast in peripheral blood and bone marrow. Anemia, thrombocytopenia,

¹ Médico. Especialista en Patología. Docente Departamento de Patología. Grupo de Investigación Centro de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

² Estudiante de pregrado. Grupo de Investigación Centro de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

arthralgia and inmunocompromised are included among its manifestations. It begins with nonspecific symptoms so it can be confused with self-limited symptoms like differential arbovirosis typical of some geographic areas.

Case report: a male 43 years old patient with acute Chikungunya profile, skin rash and fever. Initially, it was considered as fever by Chikungunya so clinical management was carried out without improvement. The patient presented rapid and progressive deterioration of his general condition, multiorgan involvement, septic state and subsequent death. Extended blood showed 28% presence of blasts. Then postmortem bone marrow studies demonstrated the acute myeloid leukemia diagnosis.

Conclusion: acute myeloid leukemia can be complicated with septic conditions and has fatal outcome after very short duration, its diagnosis must be established in an early stage. It is a challenge to doctors distinguish it among much benign and common diseases. **Rev.cienc.biomed. 2016;7(1):117-122.**

KEYWORDS

Leukemia myeloid acute; Arbovirus infections; Leukemia myeloid accelerated phase.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una grave neoplasia hematológica, resultante de la mutación somática en una célula madre hematopoyética de origen mieloide (1). Ello desencadena proliferación clonal incontrolada de células leucémicas inmaduras, denominadas también blastos, con la consiguiente acumulación y desplazamiento de la celularidad normal de la médula ósea (2).

Su incidencia se ha incrementado durante las últimas décadas, convirtiéndose en una patología que requiere especial atención, sobre todo por las dificultades que plantea su detección temprana (3).

La sobrevida de esta enfermedad aún es un reto para la asistencia en salud, sus manifestaciones inespecíficas la convierten en diagnóstico diferencial de amplia gama de enfermedades, muchas de ellas infecciosas y varias de cursos autolimitado. Un claro ejemplo son las arbovirosis como el Chikungunya, cuyo espectro de manifestaciones podría simular leucemia aguda (4).

En los últimos años se han generado importantes brotes epidémicos de dicha arbovirosis en varios países de América. En Colombia se han registrado alrededor de 5.000 casos en el 2015, en el mismo período en la ciudad de Cartagena fueron notificados 775 casos de fiebre Chikungunya (5). Para la mayoría de estos pacientes solo se requirió manejo conservador y

ambulatorio. La mortalidad es rara y se ha asociado al desarrollo de complicaciones de las morbilidades previamente existentes (6). Con el presente caso se resalta la importancia del diagnóstico temprano de la LMA como un diagnóstico posible en pacientes que presenten sintomatología inespecífica, compatible con otras patologías más comunes y menos fatídicas, propias de la epidemiología local.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 43 años de edad procedente del área rural, con cuadro de cuatro días de evolución consistente en malestar general, poliartralgia y fiebre no cuantificada, consultó al centro médico de su localidad donde le instauraron tratamiento sintomático bajo la presunción de infección por el virus del chikungunya. No obstante, durante los siguientes cinco días persistió la sintomatología y se adicionó edema de miembros superiores e inferiores grado-I, taquicardia, polipnea y rash cutáneo, por lo que el paciente consultó nuevamente y fue remitido a un centro de referencia.

Entre los antecedentes de importancia sobresale un cuadro de gastritis crónica de larga data, tratado con omeprazol. Antecedentes de alergia a los AINES. Tenía 20 años de haber sido sometido a resección de ginecomastia.

En el examen físico de ingreso se encontró temperatura de 38.2° C, tensión arterial de 100/70 mmHg, frecuencia cardiaca y res-

piratoria levemente incrementada, rash en tórax y extremidades, ligero dolor a la palpación abdominal profunda y hepato-esplenomegalia moderada, sin signos de irritación peritoneal.

Como hallazgos positivos de la analítica sanguínea se obtuvieron: leucocitosis en $25.210/\text{mm}^3$, trombocitopenia, blastos en sangre periférica, incremento de azoados y transaminasas elevadas. Durante su estancia hospitalaria se registró incremento progresivo de los síntomas, con aumento del dolor articular y aparición de dolor osteomuscular generalizado con progresivo empeoramiento de su estado general. En el transcurso de las horas siguientes a su ingreso presentó deterioro del estado general, con hipotensión arterial sistémica, taquicardia (114 latidos por minuto), taquipnea (30 respiraciones por minuto), falla renal y signos de mala perfusión periférica como cianosis distal.

Se presentaron episodios de hipotermia con temperaturas de $33.8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Además se observó abdomen distendido y doloroso, aumento continuo del edema y respiración acidótica. En estudios de laboratorio se encontró: leucocitos $53.750/\text{mm}^3$, plaquetas $83.000/\text{mm}^3$, serología para dengue y leptospira negativas, deterioro de la función renal y hepática, acidosis metabólica, tiempos de coagulación prolongados y la presencia del 28% de blastos en sangre periférica (Tabla N° 1).

Se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales: [1] leucemia aguda, [2] fiebre Chikungunya complicada, [3] falla multisistémica (renal, hepática, hematológica) secundaria a proceso infeccioso de foco desconocido, [4] Síndrome de Reye. En vista de las condiciones que presentaba el paciente fue trasladado a UCI.

El paciente continuó empeorando en su estado general, sin respuesta al tratamiento instaurado. Presentó episodio de pérdida de la actividad eléctrica cerebral y ausencia de pulso, que precisó maniobras básicas y avanzadas de reanimación cardiopulmonar, sin éxito, se declaró fallecido al segundo día de hospitalización.

**TABLA N° 1.
ESTUDIOS DE LABORATORIO**

PARACLÍNICOS	DÍA 1	DÍA 2
Hemoglobina	18.6 g/dL	17 g/dL
Hematocrito	51%	49.9%
Plaquetas	$68.000/\text{mm}^3$	$83.000/\text{mm}^3$
Leucocitos	$25.210/\text{mm}^3$	$53.750/\text{mm}^3$
Frotis de sangre periférica	28% de blastos	-
CPK total	-	2.175 U/ml
LDH	-	1.478 UI/L
BUN	62.4mg/dL	82.2 mg/dL
Creatinina	3.01 mg/dL	5.1 mg/dL
AST	362 U/L	-
ALT	118 U/L	-
Bilirrubina total	0.87 mg/dL	1.19 mg/dL
Bilirrubina directa	0.53 mg/dL	1.04 mg/dL
Bilirrubina indirecta	0.34 mg/dL	0.15 mg/dL
NA+	120mE/L	-
K+	4.52 mE/L	-
CL+	101 mE/L	-
Dengue IGM	(-)	
Leptospira IGM; IGG		(-);(-)
TP Y TPT	-	ELEVADO

Se solicitó autopsia médico-científica, la cual fue realizada por el servicio de anatomía patológica de la institución de atención en salud donde estaba recluso. En el informe se señala presencia de edema generalizado, hepatomegalia, esplenomegalia, derrame pericárdico, edema pulmonar y ascitis (Figura N° 1 y N° 2). A nivel microscópico se observó en médula ósea celularidad del 70%, infiltrada por una población de células atípicas de apariencia blástica, tamaños grandes, núcleos de forma irregular con cromatina granular (Figura N° 3). Además se observó infiltración leucémica en bazo e hígado, así como daño alveolar difuso. Teniendo en cuenta todos los hallazgos se diagnosticó LMA, considerándose como la entidad que desencadenó las manifestaciones previamente descritas que llevaron a falla multisistémica y a la subsiguiente defunción.



Figura Nº 1.
Hepatomegalia.

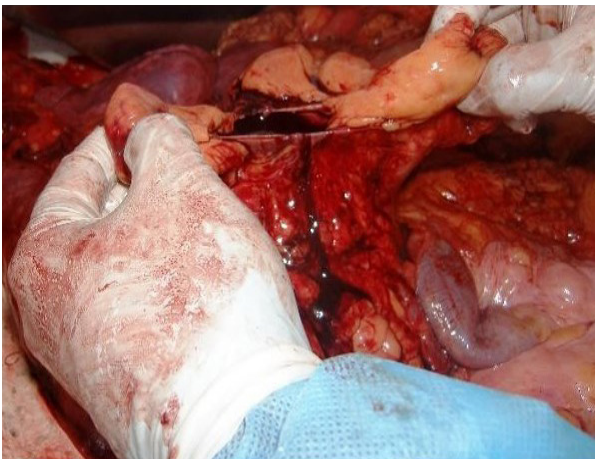


Figura Nº 2.
Derrame pericárdico.

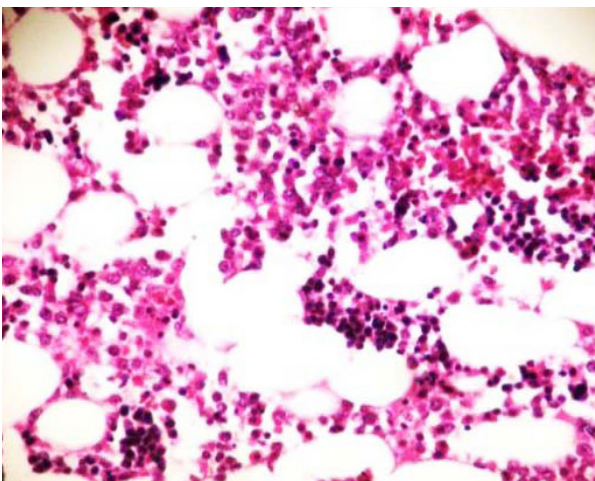


Figura Nº 3.
Médula ósea. Celularidad del 70%.
Hematopoyesis normal ha sido
desplazada por células neoplásicas.

DISCUSIÓN

Las enfermedades malignas siguen teniendo significativa relevancia y han aumentado en la población general, hecho que puede ser explicado por el incremento en la longevidad a nivel mundial (7).

Por otro lado, resalta como un tema de gran interés en salud pública debido a los avances adquiridos en aspectos clínicos, celulares y moleculares relacionados con la enfermedad (8). En este grupo heterogéneo de afecciones, la LMA juega un papel remarcable, más por su mortalidad que por su frecuencia, ya que ciertamente constituye junto con las demás leucemias agudas, menos del 3% de todos los cánceres en adultos (9). La LMA es la leucemia aguda más común en la población adulta, alcanzando a ser del 85 al 90%.

La etiología de la entidad no está completamente dilucidada, sin embargo, ha sido asociada a un número variable de factores de riesgo que incluyen la edad, el antecedente de enfermedades hematológicas, desórdenes genéticos, exposición a agentes externos como la radiación o quimioterapia, entre otros. Pese a ello, los pacientes con factores de riesgo conocidos y patogénesis determinada para su cuadro leucémico, representan solo una pequeña porción del total de individuos afectados (10). Un ejemplo claro de la situación es el hecho de que aunque las anomalías genéticas juegan, quizá, el rol más importante en el desarrollo de este tipo de neoplasias, cerca del 50% de pacientes presentan un cariotipo sin alteraciones.

La incidencia actual de la LMA corresponde a tres casos por cada 100.000 habitantes/año a escala mundial, aunque algunas fuentes sugieren cifras que ascienden hasta los seis casos por cada 100.000 habitantes, las tasas más altas se hallan en los Estados Unidos, en el occidente de Europa y en Australia. Un hecho a resaltar es que la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad, oscilando la media entre los 66 y 71 años (11).

La fisiopatología se inicia con la alteración genética de una única célula madre hematopoyética (12), lo que a su vez, genera trastornos en la división y la diferencia-

ción celular, dando lugar a una proliferación incontrolada que, finalmente, desplazará e impedirá la adecuada hematopoyesis (13). Se establecerá un desequilibrio hematológico sistémico que redundará en falla de la presencia de los principales productos de la línea mieloide, eritrocitos, plaquetas y células del sistema inmunitario (14).

Las manifestaciones clínicas iniciales suelen ser inespecíficas por lo que existe un abanico amplio de enfermedades como diagnósticos diferenciales, entre ellas: infecciones virales o bacterianas, síndromes mielodisplásicos y la leucemia linfocítica aguda, entre otras (15). Para el diagnóstico y correcta clasificación se recurre a estudios morfológicos, inmunofenotipo, análisis citogenético y estudios de genética molecular (16).

El tratamiento es variable según las particularidades del individuo, aunque el estándar de inducción consta de la combinación de una antraciclina y citarabina en esquema "3+7" (5). En los pacientes que no pueden ser sometidos a quimioterapia intensiva, las opciones se limitan a bajas dosis de citarabina y a los agentes hipometilantes: decitabina o azatadina. Tras alcanzar la primera remisión completa es obligatoria la terapia de postremisión para prevenir recaídas (12,13).

La entidad con la cual se presentó confusión en el momento inicial es causada por el virus del Chikungunya, que penetra por la piel luego de la picadura del mosquito *Aedes Aegypti* o *Aedes Albopictus*. El virus se replica en células epiteliales y endoteliales, diseminándose posteriormente por distintos sectores del organismo como hígado, músculo y articulaciones. No se ha evidenciado replicación en células de línea linfocítica (17).

Clínicamente el cuadro viral se caracteriza por la aparición súbita de fiebre, generalmente

acompañada de dolores articulares, náuseas y erupciones cutáneas. Los dolores articulares suelen ser muy debilitantes, pero generalmente desaparecen en pocos días. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente con medidas de sostén, pero en algunos casos los dolores articulares pueden durar varios meses o incluso años.

El inicio de la enfermedad coincide con el aumento de título viral, lo que desencadena la activación de una respuesta inmune innata, cuyo sello distintivo es la producción de interferones tipo-I (IFN). Los pacientes eliminan el virus en aproximadamente una semana después de la infección y solo en este momento hay evidencia de la inmunidad adaptativa específica, es decir, células T y las respuestas mediadas por anticuerpos (18). Es de vital importancia recalcar que la mortalidad asociada con este patógeno es rara y ocurre principalmente en los adultos mayores o pacientes con enfermedades crónicas (19).

CONCLUSIÓN

La detección en estadios iniciales de las leucemias agudas representa un reto para los profesionales sanitarios debido al carácter inespecífico de su sintomatología. Este caso demuestra lo fatal que puede tornarse la entidad al complicarse con cuadros sépticos y la importancia de establecer un oportuno diagnóstico, en pacientes que aparentemente presentan enfermedades mucho más comunes y benignas.

CONFLICTO DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores. Costos médicos asistenciales, estudios paraclínicos e inherentes a la autopsia, así como los honorarios profesionales fueron cubiertos dentro de las actividades asistenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buitrón S, Arteaga L, Rosas A, Aguayo A, López O, et al. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. *Rev Invest Clin* 2010;62(2):100-08.
2. Yin C, Medeiros L, Bueso-Ramos C. Recent advances in the diagnosis and classification of myeloid neoplasms – comments on the 2008 WHO classification. *Int Jnl Lab Hem* 2010;32:461- 76.
3. O'Donnell M, Abboud C, Altman J, Appelbaum F, Arber D, et al. Acute Myeloid Leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:984-1021.

4. Pollyea D, Gutman J, Gore L, Smith C, Jordan C. Targeting acute myeloid leukemia stem cells: a review and principles for the development of clinical trials. *Haematologica* 2014;99(8):1277-84.
5. Ochoa M, De León R, Rodríguez G, Gómez D. Virus chikungunya ¿qué sabemos de esta arbovirosis?. *Rev.cienc.biomed* 2014;5(2):317-28.
6. Instituto Nacional de Saúld. Boletín de prensa 8 de Enero 2015.
7. Harrison TR. Principios de medicina interna. 18a ed. Mexico DF: McGraw-Hill, 2012. p.898-904; 919- 935; 1392- 96.
8. Visconte V, Tiu RV, Rogers HJ. Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease. *Blood research* 2014; 49(4):216-27.
9. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloide leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006; 107:2099-107.
10. Welch J, Ley T, Link D, Link D, Miller C, Larson D, et al. The origin and evolution of mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Cell* 2012;150(2):264-78.
11. Kantarjian H, Thomas X, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30(21):2670-7.
12. El Rassi F, Arellano M. Update on optimal management of acute myeloid leukemia. *Clinical Medicine Insights Oncology* 2013; 7:181-197.
13. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, Hagberg O, Höglund M. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 2012; 119(17):3890-99.
14. Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Rev Lab Clin* 2010; 3(3):139-47.
15. Ferri Fred. Consultor clínico de medicina interna. Barcelona: Oceano/Mosby, 2006. p.615.
16. Döhner H, Estey E, Amadori S, Appelbaum F, Büchner T, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115 (3): 453-74.
17. Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional de Oficina Regional de Asia Sudoriental. Directrices para el manejo clínico de la fiebre de Chikungunya. Nueva Delhi, 2008. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/en/>
18. Centro para el Control de Enfermedades. CDC <http://www.cdc.gov/chikungunya/index.html>
19. A Polarized Cell Model for Chikungunya Virus Infection: Entry and Egress of Virus Occurs at the Apical Domain of Polarized Cells *PLoS Negl Trop Dis*. Feb 2014; 8(2): e2661. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930524/>.



**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

**REVISTA CIENCIAS
BIOMÉDICAS**

Es el órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. Colombia.

Publique su trabajo en esta revista enviando su manuscrito a:
revistacienciasbiomedicas@unicartagena.edu.co
<http://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cienciasbiomedicas>
www.revistacienciasbiomedicas.com.co

Revista ciencias Biomédicas es una publicación independiente, imparcial, abierta, revisada por pares, de elevada visibilidad internacional, con circulación online e impresa. Publica artículos en todas las modalidades universalmente aceptadas, en inglés y en español, de temas referentes las

ciencias biomédicas, incluyendo ámbitos clínicos, epidemiológicos o estudios básicos.

El sistema de gestión de manuscritos es rápido y justo.

Revista Ciencias Biomédicas está incluida en varias bases de datos latinoamericanas e internacionales.

Antes de enviar su manuscrito, revise las recomendaciones para los autores, presentes en:
<http://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cienciasbiomedicas>
www.revistacienciasbiomedicas.com.co