Septiembre-Octubre
Volumen 17, Año 2016 Número 5

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Revista Mexicana de Neurociencia 2016; 17(5): 107-115

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Reporte de caso

Colomo Padilla Ana Liz[1], Gómez Garza Gilberto[2], Juan Alfonso Cruz Hernández [3]

[1] *Radióloga pediatra. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México.*
[2] *Radiólogo de Resonancia Magnética. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México.*
[3] *Residente de oncología pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México.*

Microhemorragia cerebral como manifestación de hiperleucocitosis en leucemia pediátrica

Cerebral microbleed as a manifestation of hyperleukocitosis in pediatric leukemia

Resumen

Introducción: La leucemia es la malignidad más frecuente en pediatría. El inicio de la enfermedad puede ser inespecífico, con signos y síntomas variados, muchos casos se presentan con fiebre, sangrados y fatiga. La hiperleucositosis, definida como un recuento mayor a 100,000/mm3 puede ser la manifestación inicial en un 10-18% y factor de riesgo para sangrado espontáneo en el pulmón o cerebro. La resonancia magnética es superior a otras técnicas de imagen para el diagnóstico de las microhemorragias cerebrales al demostrar las características evolutivas en la señal del hematoma.

Caso clínico: Paciente femenino de 15 años que acudió para atención por hipermenorrea, previamente al ingreso al Instituto se detectaron adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, fatiga, un recuento leucocitario de 640,100/µL y antígenos específicos positivos para leucemia. Como parte del abordaje, se le realizó una resonancia magnética cerebral que demostró lesiones multifocales cerebrales y cerebelares sugestivas de microhemorragias en estadio agudo. Se inició tratamiento con leucoaferesis en dos sesiones, disminuyendo la cuenta celular a 200,000/µL leucocitos. En la resonancia magnética de control a los 21 días las microhemorragias se hicieron más aparentes con cambios de señal propios de un estadio subagudo tardío, sin cambios significativos en el tamaño.

Conclusión: El reconocimiento y manejo temprano de la hiperleucocitosis en leucemia pediátrica es primordial para evitar complicaciones graves y potencialmente fatales como la hemorragia cerebral y pulmonar. La resonancia magnética es el estudio de elección para el diagnóstico de la microhemorragia cerebral en la edad pediátrica, las diferentes secuencias permiten caracterizar los cambios de sangrado en el parénquima, debido a los productos de degradación de la hemoglobina en sus diferentes estadios, además de no exponer a los pacientes a radiación ionizante.

Palabras clave

Hiperleucocitosis, leucemia, microhemorragia, cerebral, resonancia magnética

Abstract

Introduction: Leukemia is the most common pediatric malignancy. The beginning of the disease is often non-specific, with a variety of signs and symptoms, commonly manifestated as fever, bleeding and fatigue. Hyperleukocytosis is defined as a cell count greater than 100,000/mm3 and could be the initial manifestation of leukemia in 10 to 18% of the cases and a risk factor for spontaneous bleeding in organs such as brain and lungs. MRI is the most sensitive imaging technique for the diagnosis of brain microhemorrhages since demonstrates the evolutionary characteristics of hematoma.

Case: A 15 year old female with a history of hypermenorrhea was detected with generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, a white blood cell count of 640,100/µL and positive leukemia specific antigens before her admission to the Institute. As part of the approach, a brain MRI was obtained showing multifocal lesions suggesting brain and cerebellar microhemorrhages on acute stage. Treatment was established with two sessions of leukapheresis, diminishing the cell count to 200,000/µL. In a control MRI performed 21 days later the microhaemorrhages became more apparent with typical signal characteristics of a late-subacute stage, without a significant change in volume.

Conclusion: The early recognition and management of pediatric leukemia hyperleukocytosis is essential to avoid serious and potentially fatal complications such as cerebral and lung hemorrhage. MRI is the study of choice for the diagnosis of brain microhaemorrhage in children, given that the varying sequences can characterize the changes of incipient bleeding in the parenchyma that are often subtle due to degradation products of hemoglobin at different stages, in addition to the lack of patient exposure to ionizing radiation.

Keywords

Hyperleukocytosis, Leukemia, Microhaemorrhage, Cerebral MRI

Correspondencia:
Dr. Gilberto Gómez Garza.
Servicio de Resonancia Magnética, Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, Colonia Insurgentes Cuicuilco Delegación Coyoacán CP 04530
Tel.: 10840900.
Correo electrónico: ggomezgarza@gmail.com

Introducción

La leucemia es el cáncer más frecuente en pediatría, a nivel mundial cada año se presentan entre 20 a 30 casos por millón en menores de 15 años [1]. En México, aunque no existe una cifra exacta sobre su incidencia, un estudio realizado en la Ciudad de México entre 2006 y 2007 reveló una tasa de incidencia anual promedio de 57.6 por millón, con un pico de aparición entre 1 y 4 años de edad [1].

El inicio de la enfermedad puede ser inespecífico con signos y síntomas variados, en muchos casos se presenta con fiebre, sangrados y fatiga. La hiperleucositosis, definida como un recuento leucocitario mayor a 100,000 leucocitos puede ser la manifestación inicial en el 10 - 18% [2]. Cuando esto ocurre, existe un franco incremento del riesgo de trombosis y hemorragia debido a la leucoestasis producida por el acúmulo de blastos en los vasos de pequeño calibre. Los sitios más comúnmente afectados son el cerebro y los pulmones [2].

Un recuento mayor a 400.000 leucocitos eleva aún más las posibilidades de sangrado cerebral y pulmonar, por lo que el reconocimiento y manejo temprano de este cuadro es vital, la demora en su reconocimiento puede llevar a complicaciones graves con consecuencias fatales [3].

Se presenta el caso clínico de una paciente de 15 años quien presentó un recuento mayor a 600.000 leucocitos y microhemorragias cerebrales como manifestación de una leucemia linfoblástica aguda.

Reporte de caso

Se trata de paciente femenino de 15 años, cuyo padecimiento inició dos meses previos a su ingreso a nuestro instituto, con un cuadro clínico caracterizado por sangrado menstrual abundante durante cuatro días acompañado de palidez y mal estado general, lo que motivó a la madre a la búsqueda de atención médica en un hospital de segundo nivel. Se le realizó una biometría hemática que reportó pancitopenia, por lo cual se amplió el abordaje. Los estudios adicionales en búsqueda de antígenos HLA-DR, CD19, CD22, CD79a, CD45, CD34 y CD38 resultaron positivos; un aspirado de médula ósea reportó hipercelularidad y hemólisis con escaso desarrollo fenotípico. Con estos hallazgos se diagnosticó una probable leucemia linfocítica aguda PRE-B. La madre refirió que se inició tratamiento con prednisona, sin embargo, desconoce dosis y duración del mismo, así como las condiciones de la enfermedad al momento del alta hospitalaria.

La paciente permaneció en su hogar durante las semanas siguientes, hasta cuatro días antes de su ingreso al Instituto Nacional de Pediatría, cuando manifestó decaimiento general asociado a fiebre no cuantificada e incremento de volumen doloroso en la región cervical.

En el examen físico se evidenció palidez, adenopatías cervicales, submandibulares, supraclaviculares e inguinales de 2 cm aproximadamente. Además, hepato y esplenomegalia palpable a 4 y 3 cm por debajo del reborde costal, respectivamente.

Nuevos análisis reportaron un recuento de glóbulos blancos de 641.500/µL, blastos del 98% y plaquetas de 39.000/µL.

Con estos datos se diagnosticó leucemia linfoblástica aguda PRE -B de alto riesgo por hipodiploidia e hiperleucocitosis. Debido al alto riesgo de infiltración al sistema nervioso central, se solicitó una resonancia magnética (RM) cerebral simple y contrastada. Durante este periodo la paciente no tuvo manifestaciones clínicas neurológicas.

Para la realización de la RM se utilizó un equipo General Electric Signa Excite de 1.5 Tesla (Milwaukee, WI, USA) con antena craneal de ocho canales de alta resolución (8Ch BRAIN HR) con protocolo de rutina que incluía T1 (TR=650, TE=15); T2 (TR=5067, TE=101.1); FLAIR (TR=9002, TE=2200, TI=120.7); Difusión (valor

b=1000); y T2* eco de gradiente (TR=350, TE=5.2). En la RM inicial no se observaron alteraciones en la secuencia T1 *(Figura 1a)*. En T2 y FLAIR se encontraron pequeñas lesiones focales redondeadas, corticosubcorticales, no mayores a 5 mm, dispersas en ambos hemisferios cerebrales y cerebelosos, que aparecían hipointensas con un halo hiperintenso, algunas de las cuales aparecían hipointensas en T2* eco de gradiente *(Figura 2a-c)*. En la secuencia de Difusión se identificó un mayor número de lesiones tanto en el cerebro como en el cerebelo, caracterizadas como pequeños focos de ausencia de señal *(Figura 3a-c)*. Posterior a la administración de gadolino las lesiones no mostraron reforzamiento.

La RM de control a los 21 días demostró discreto incremento del tamaño de las lesiones, así como cambios en la señal producto de la degradación de la hemoglobina. Se identificó la aparición de múltiples lesiones hiperintensas en T1 (metahemoglobina) *(Figura 1b)*, con hiperintensidad central y halo hipointenso en T2 y FLAIR, con un mayor número de lesiones hipointensas demostradas en el T2* eco de gradiente (hemosiderina) *(Figura 2d-f)*. Algunas de las lesiones mostraron un discreto halo hiperintenso en Difusión, sin disminución en el Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) (edema vasogénico) *(Figura 3 d-f)*.

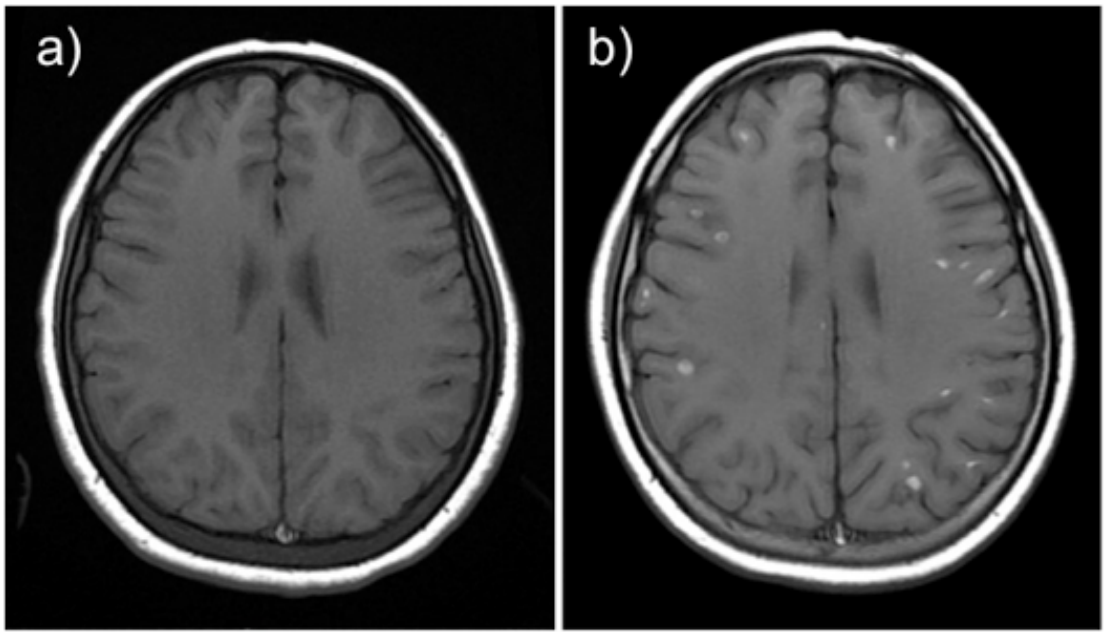

Figura 1. Imágenes en T1 de RM cerebral. a) Estudio inicial, normal. b) Estudio de control a 21 días. Múltiples lesiones focales dispersas, menores a 5 mm de diámetro, señal hiperintensa sugestiva de metahemoglobina (hematoma subagudo tardío).

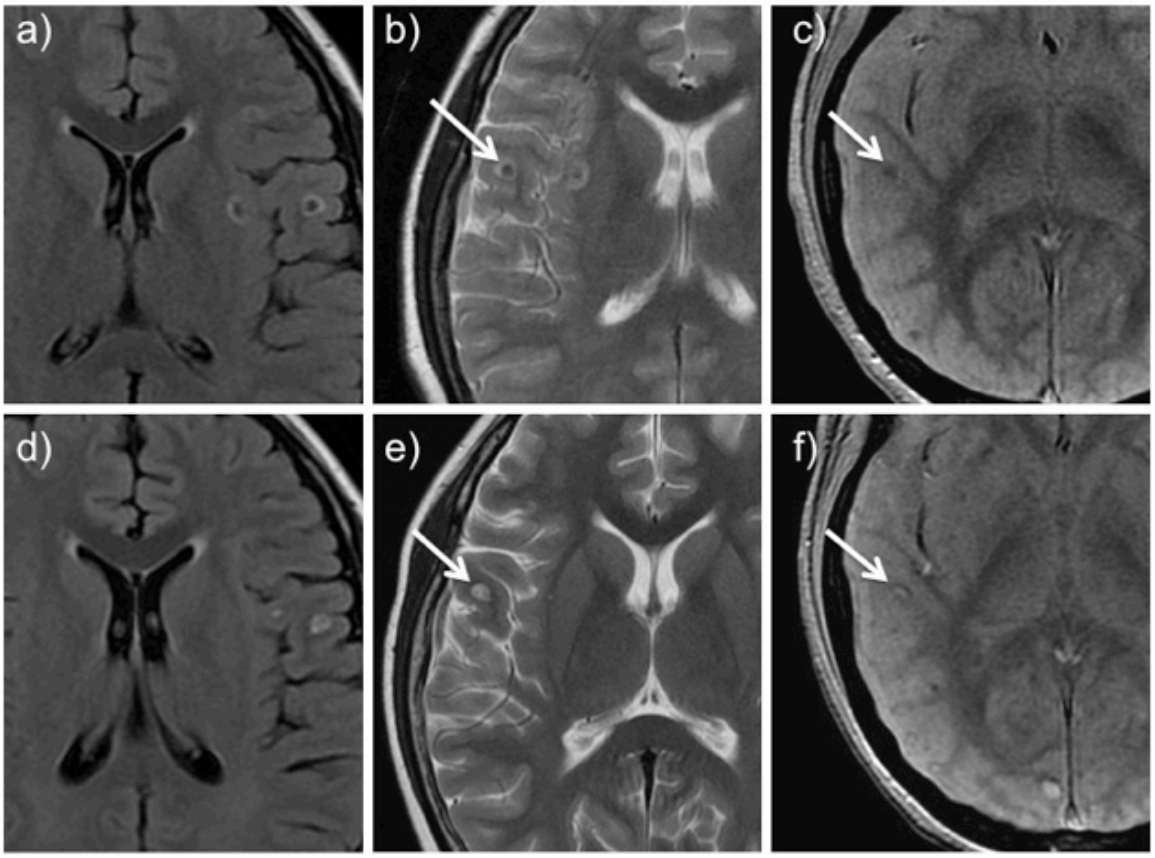

Figura 2. RM cerebral. a) Flair y b) T2. Lesiones focales redondeadas de señal hipointensa central (metahemoglobina) halo hiperintenso por edema vasogénico (hematoma agudo). El T2 eco de gradiente (c) Hipointensidad central en algunas lesiones. d-f) Mismas secuencias en el estudio de control a 21 días. Lesiones hiperintensas con un delgado halo hipointenso de hemosiderina (hematoma subagudo tardío).*

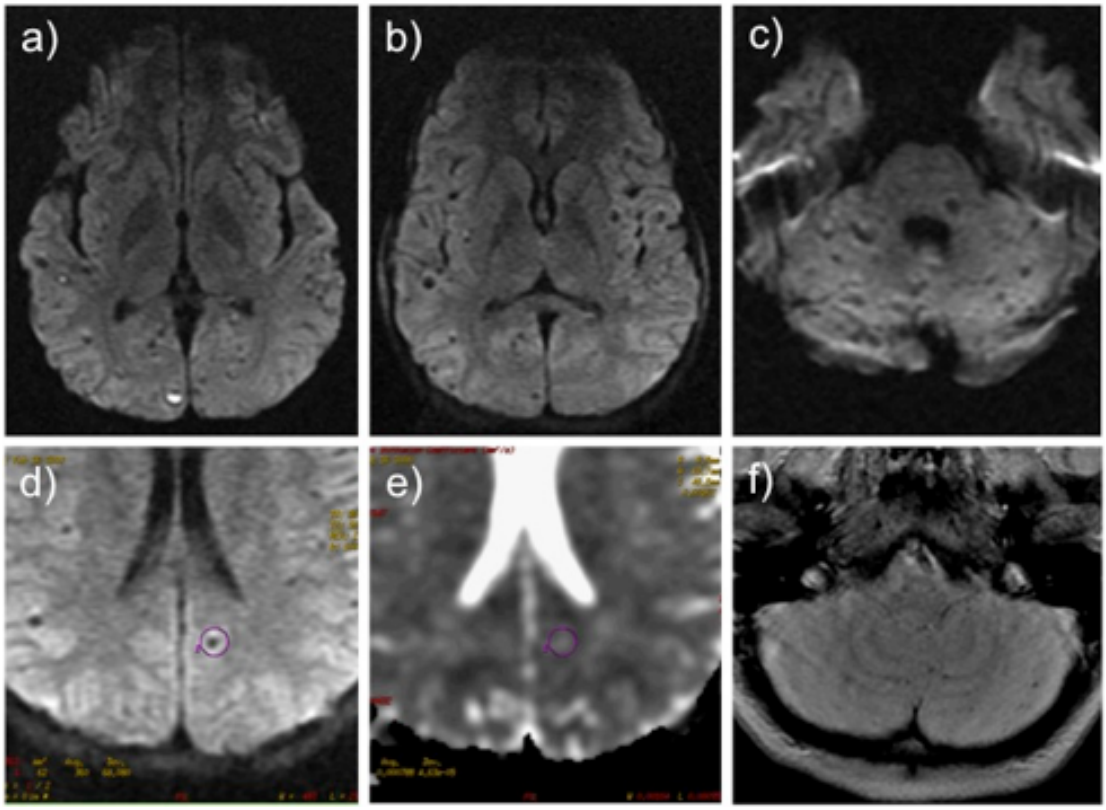

Figura 3. Secuencia de Difusión. a-c) Estudio inicial. Múltiples zonas focales de ausencia de señal, algunas con hiperintensidad central por la presencia de oxihemoglobina (hematoma agudo e hiperagudo). Estudio de control a 21 días, Difusión (d) y ADC (e) Lesiones con halo hiperintenso sugestivo de edema vasogénico (efecto T2). f) T2 eco de gradiente. Mayor número de lesiones hipointensas como focos de hemosiderina en el cerebelo (hematoma subagudo tardío).*

Discusión

Las complicaciones cerebrovasculares que se presentan en pacientes oncológicos en edad pediátrica pueden dividirse en lesiones de tipo isquémico y hemorrágico, en este último grupo se incluyen los sangrados intratumorales, los cambios hemorrágicos inducidos por el tratamiento y los secundarios a alteraciones en la cuenta celular como la trombocitopenia o la hiperleucocitosis [3].

La hiperleucocitosis puede presentarse como manifestación inicial de leucemia pediátrica y se asocia a una elevación del índice de mortalidad en un 20 a 40% comparada con los niños con leucemia sin hiperleucocitosis, aun con trombocitopenia o alteraciones en la coagulación [4].

En 1960 se describió por primera vez la relación entre la hiperlecucocitosis y el desarrollo de hemorragia cerebral y pulmonar. Se planteó una posible teoría fisiopatológica basada en los hallazgos de autopsias y en las descripciones previas hechas por Lichtman, quien demostró que la hiperleucocitosis provoca una elevación de la viscosidad sanguínea [3, 5, 6]. El elevado recuento de leucocitos causa un síndrome de leucoestasis que se produce por la acumulación de blastos en el estrecho lumen de los capilares (Síndrome de Ball). El depósito celular produce daño endotelial con la consecuente hemorragia. Los focos de hemorragia

pueden agruparse y formar áreas más extensas de lesión [7]. Los síntomas relacionados con leucostasis se presentan cuando la viscosidad sanguínea aumenta cuatro veces su valor normal [8].

Lowe y colaboradores [9] publicaron un estudio que incluyó 178 niños con leucemia aguda linfoblástica (LAL) con un recuento celular mayor a 200.000. De los niños incluidos en la serie, 67 presentaron una cuenta celular mayor a 400.000, de estos 4 debutaron con sangrado del sistema nervioso central. Los autores concluyen que la hiperleucocitosis es un signo de alarma para posibles complicaciones neurológicas, con un valor predictivo alto (p=0.006) que impulsa la realización de una intervención terapéutica inmediata [10].

Existe un reporte de caso de un paciente de 9 años con diagnóstico de LAL que inició su cuadro clínico con dolor en miembros inferiores, anorexia, fatiga y un recuento de leucocitos de 211.000, en las primeras 24 horas manifestó deterioro súbito de conciencia asociado a una franca elevación de los leucocitos hasta 1,037,000/µL, se le realizó una tomografía computada (TC) simple de cráneo que demostró pequeñas áreas de hemorragia intraparenquimatosa. Este paciente presentó deterioro de conciencia progresivo en las siguientes 24 horas y la TC de control demostró grandes áreas de hemorragia con edema e herniación cerebral [8].

En nuestro caso, la paciente no tenía ninguna manifestación neurológica, se evitó realizar TC para la búsqueda de posibles complicaciones como infiltración, tomando en cuenta los efectos estocásticos por exposición a radiación ionizante en un paciente pediátrico con cáncer, por lo que, se indicó una resonancia magnética cerebral en la cual se encontraron las áreas de microhemorragia en un estado agudo subclínico.

El término microhemorragia cerebral (MCH) se introdujo desde finales de los años 90 e inicios de 2000 tras del desarrollo de la secuencia de RM eco de gradiente o T2*, que tiene una mayor sensibilidad a las propiedades paramagnéticas de los tejidos, por lo que es altamente específica en la detección de hemorragia cerebral antigua o reciente [11,12]. Gracias a que la hemosiderina permanece almacenada en el tejido, la carga hemorrágica puede ser evaluada a través del tiempo lo que permite realizar estudios de control.

A pesar de que esta secuencia es capaz de detectar productos paramagnéticos de tamaño milimétrico[13], la definición del término microhemorragia aún continua en debate, en las publicaciones reportadas el límite inferior se considera menor a 2 mm y el mayor entre 5 y 10 mm [14].

La secuencia de Difusión también es útil para el diagnóstico de MCH en estadios tempranos. El núcleo del hematoma se observa hiperintenso en la fase hiperaguda (oxihemoglobina) y en la etapa final del hematoma subagudo (metahemoglobina extracelular), mientras que suele ser hipointenso en la fase aguda (desoxihemoglobina) y durante la etapa subaguda temprana (metahemoglobina extracelular) [15].

El diagnóstico diferencial de MHC puede abordarse de acuerdo a la localización de las lesiones o por factores intrínsecos relacionados con la aparición de imágenes con características similares. En cuadros como la lipohialinosis por hipertensión arterial o la angiopatía cerebral amiloidea, las MCH se presentan en la edad adulta. En el daño axonal difuso por traumatismo craneoencefálico severo las lesiones hemorrágicas típicamente se localizan en el cuerpo calloso, el tallo cerebral y la unión de la sustancia gris-blanca. El contexto clínico del paciente será de utilidad para realizar el diagnóstico correcto [16].

Las modernas secuencias de suceptibilidad magnética (Susceptibility-Weighted Imaging, SWI) pueden ser de 3 a 6 veces más sensibles que la secuencia T2* eco de gradiente para la detección de MCH [13], sin embargo, no están disponibles todos los equipos de RM.

Conclusión

El conocimiento de la fisiopatología y el diagnóstico temprano de la hiperleucocitosis y la detección de MCH por RM puede permitir un tratamiento oportuno con el objetivo de evitar la progresión de la hemorragia cerebral.

La RM juega un papel muy importante en la detección de MCH gracias a su alta sensibilidad para la detección de productos de degradación de la hemoglobina utilizando secuencias T2* eco de gradiente. Las nuevas secuencias de SWI pueden mejorar la detección de MCH en los pacientes con hiperleucocitosis por LAL.

La TC no constituye un método de estudio sensible para la detección de MCH, aunado a que conlleva a una exposición a radiación ionizante indeseable en un paciente en edad pediátrica.

Declaración de conflictos de interés
Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento
No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Pérez-Saldívar M, Fajardo-Gutiérrez L, Bernaldéz-Ríos R. Chilhodhood acute leukemias are frecuent in México City: descriptive epidemiology. BMC Cancer. 2011:11;355–365.
2. Mathers CD, Boschi-Pinto C, López A D, Murray CJ. Cancer incidence, mortality and survival by site for 14 regions of the world. En: Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion. OMS. 2001:13
3. Joseph R, Fines Robert E, Cerebral hemorrhage due to hyperleukocytosis. The Journal of Emergency Medicine. 2011:40 (6);674–677,
4. Chu W, Lee V, Howard R, Roebuck D, Chik K, Li K. Imaging findings of Paediatric Oncology Patients Presenting with Acute Neurological Symptoms; Imaging Clinical Radiology. 2003:58;589–603
5. Freireich EJ, Thomas LB, Frei E. A distinctive type of intracerebral hemorrhage associated with "blastic crisis" in patients with leukemia. Cancer. 1960: 13:146–154.
6. Fritz RD, Forkner CE, Freireich RJ. The association of fatal intracranial hemorrhage and "blastic crisis" in patients with acute leukemia. N Engl J Med. 1959;261:59–64.
7. Ringengerg QS, Doll DC. Acute nonlymphocytic leukemia. The first 48 hours. South Med J. 1990; 83: 931-40. En: Juárez-Caballero G, Cabrera-Muñoz M, Gallegos-Castorena S, Muñiz-Ronquillo T. Niño con leucemia no linfoblástica aguda e hiperleucocitosis. 2007; 64:50-58
8. Koenig MK, Sitton C, Wang M, Slopis J. Central Nervous System Complications of Blastic Hyperleukocytosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnostic and Prognostic Implications, J Child Neurol. 2008 November ; 23(11): 1347–1352
9. Lowe Eric J, Pui CH, Hancock ML. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2005; 45:10–15.
10. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, Hartung HP. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*- weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. AJNR Am J Neuroradiol. 1999;20:637–642
11. Atlas SW, Mark AS, Grossman RI, Gomori JM. Intracranial hemorrhage: gradient-echo MR imaging at 1.5 T. Comparison with spin-echo imaging and clinical applications. Radiology. 1988;168:803–807
12. Anand Viswanathan, MD, Cerebral Microhemorrhage, Stroke; American Heart Association, Disponible en: http://stroke.ahajournals.org
13. De Ocampo J, Susceptibility-Weighted Angiography of Intracranial Blood Products and Calcifications Compared to Gradient Echo Sequence; The Neuroradiology Journal. 2013;26:493-500
14. Beom Joon Kim, Seung-Hoon Leeb. Cerebral Microbleeds: Their Associated Factors, Radiologic Findings, and Clinical Implications. Journal of Stroke 2013;15(3):153-163
15. Silvera S, Oppenheim C, Touze E, Ducreux D, Page P, Domigo V, et al. Spontaneous Intracerebral Hematoma on Diffusion-weighted Images: Influence of T2- shine-through and T2-blackout Effects. AJNR Am J Neuroradiol 2005;26:236–241
16. Yates M, Villemagne V, Ellis KA, Desmond P, Masters C, Rowe C. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. Neur. 2013;4(250):2-12

Revista Mexicana de Neurociencia, 2016; 17(5): 107-115
www.revmexneuroci.com

Diseño por:
Design Cortex
designcortex.mx