



Acidosis láctica como manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda: Reporte de caso.

Lactic acidosis as the initial manifestation of Acute Lymphoblastic Leukemia: A case report.

Karla Calderón-Salavarría ¹*, Robinson Ramírez-Ruiz ², Liliam Campoverde-Coronel ²

1. Departamento de Postgrado de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Guayaquil-Ecuador.
2. Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Roberto Gilbert Elizalde, Junta de Beneficencia de Guayaquil-Ecuador.

Recibido: Julio 12, 2023

Aceptado: Julio 30, 2023

Publicado: Agosto 29, 2023

Editor: Dr. Francisco Xavier Jijón Letort.

Membrete bibliográfico:

Calderón-Salavarría K, Ramírez-Ruiz R, Campoverde-Coronel L. Acidosis láctica como manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda: Reporte de caso. Revista Ecuatoriana de Pediatría 2023;24(2):168-174.

DOI: <https://doi.org/10.52011/213>

SOCIEDAD ECUATORIANA DE PEDIATRÍA

e-ISSN: 2737-6494



Copyright 2023, Karla Calderón-Salavarría, Robinson Ramírez-Ruiz, Liliam Campoverde-Coronel. This article is distributed under the terms of the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which permits non-commercial use and redistribution provided the source and original author are cited.

Resumen

Introducción: La acidosis láctica es una manifestación poco común en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en edad pediátrica, su patogenia es multifactorial y poco comprendida. Esta asociación conlleva un pronóstico fatal. El diagnóstico oportuno y el inicio del tratamiento propio de la neoplasia hematológica son los factores más importantes en la resolución de esta complicación metabólica.

Caso clínico: Se presenta el caso de un paciente de 5 años quien ingresa al servicio de emergencia con un mes de palidez generalizada, hiporexia y equimosis; 24 horas antes presentó dificultad respiratoria y respiración acidótica. Al examen físico se encontró adenopatías cervicales e inguinales.

Taller diagnóstico: se realizó una biometría con glóbulos blancos de $9.10 \times 10^9/\text{ul}$, neutrófilos 41.6%, linfocitos 44.6%, DHL 494 μL , bilirrubina total 0.33 mg/dl, potasio 2.55 mEq/L, Sodio 134 mEq/L, calcio 11.8 mg/dl, TGP 16 U/L, Ac úrico 4.7 mg/dl, Urea 33 mg/dl, Creatinina 0.99 mg/dl, pH 7.15, pCO₂ 18 mmHg, pO₂ 58.6 mmHg, HCO₃ 6.2 mmol/L, Exceso de base -20.4 mmol/L, Lactato 10 mmol/L. Ecografía renal normal. Biopsia de médula ósea: leucemia linfoblástica aguda estadio pre B.

Evolución: la acidosis metabólica tipo B fue tratada con hidratación, bicarbonato intravenoso. Fue referida para tratamiento hemato-oncológico específico.

Conclusiones: En el presente caso la acidosis metabólica persistente; sin evidencia de hipoperfusión tisular, se tomó en cuenta el diagnóstico diferencial de las neoplasias hematológicas.

Palabras Clave DeSC: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras, Acidosis, Neoplasias, Informes de casos

* Autor para correspondencia.

Abstract

Introduction: Lactic acidosis is a rare manifestation of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in children; its pathogenesis is multifactorial and poorly understood. This association carries a fatal prognosis. Timely diagnosis and initiation of proper treatment for hematological neoplasia are the most critical factors in resolving this metabolic complication.

Clinical case: The case of a 5-year-old patient who was admitted to the emergency service with a month of generalized pallor, hyporexia, and ecchymosis is presented; 24 hours before, she had respiratory distress and acidotic respiration. On physical examination, cervical and inguinal adenopathies were found.

Diagnostic workshop: biometry was performed with white blood cells of $9.10 \times 10^9/\text{ul}$, neutrophils 41.6%, lymphocytes 44.6%, DHL 494 u/L, total bilirubin 0.33 mg/dl, potassium 2.55 mEq/L, Sodium 134 mEq/L, calcium 11.8 mg/dl, TGP 16 U/L, Ac uric 4.7 mg/dl, Urea 33 mg/dl, Creatinine 0.99 mg/dl, pH 7.15, pCO₂ 18 mmHg, pO₂ 58.6 mmHg, HCO₃ 6.2 mmol/L, Base excess -20.4 mmol/L, Lactate 10 mmol/L. Normal kidney ultrasound. Bone marrow biopsy: pre-B stage acute lymphoblastic leukemia.

Evolution: Type B metabolic acidosis was treated with hydration and intravenous bicarbonate. She was referred for specific hematological treatment.

Conclusions: In the present case, the persistent metabolic acidosis, without evidence of tissue hypoperfusion, the differential diagnosis of hematological malignancies was considered.

Keywords:

MESH: Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Acidosis; Neoplasms; Case Reports.

Introducción

La acidosis metabólica se define como una disminución de la concentración de bicarbonato sérico inferior a 21 mEq/L y un pH inferior a 7.35. La gasometría arterial y los niveles de lactato sérico se utilizan para establecer el diagnóstico [1,2].

En los pacientes que presentan acidosis láctica sin evidencia clínica de hipoperfusión tisular o refractariedad al tratamiento tradicional se debe plantear el diagnóstico diferencial con neoplasias hematológicas [1,3].

El ácido láctico (AL) es un producto de degradación de la glucosa en condiciones anaeróbicas, en donde el piruvato se convierte en lactato. Hay dos tipos: hipóxica (tipo A) y no hipóxica (tipo B). La asociada a malignidad a menudo es de tipo B [4].

En las células malignas se produce glucólisis aeróbica, que produce AL en presencia de oxígeno; esto se conoce como efecto Warburg. Las células cancerígenas pueden mantener una alta tasa de glucólisis incluso en presencia de oxígeno y, por lo tanto, pueden producir exceso de lactato [1].

Algunos estudios sugieren que muchos factores contribuyen a esta alta tasa de glucólisis. Uno es la sobreexpresión de enzimas glucolíticas, como la hexoquinasa. La sobreexpresión de una hexoquinasa tipo II unida a la mitocondria con mayor afinidad por la glucosa permite que las células tumorales proliferen y sobrevivan durante períodos prolongados [2,5].

Caso clínico

Historia clínica

Paciente hombre de 5 años sin antecedentes personales o familiares de importancia. Ingresó al servicio de emergencia refiriendo cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por palidez generalizada, hiporexia y equimosis en extremidades inferiores de aparición espontánea; 24 horas antes presentó dificultad respiratoria por lo que se decide su ingreso a emergencias.

A su llegada a urgencias presentaba palidez generalizada, frecuencia cardíaca y respiratoria en percentil 90 para la edad con respiración acidótica. Al examen físico se encontró adenopatías cervicales e inguinales y equimosis.

Taller diagnóstico

Los resultados de los exámenes de laboratorio a su ingreso se muestran en la tabla 1, en donde se presenta acidosis metabólica con anión Gap (AG) elevado, hiperlactacidemia, hipokalemia severa y fracaso renal agudo.

Tratamiento inicial

Como primeras intervenciones se colocó soporte de oxígeno por cánula nasal, hidratación endovenosa con

la administración de un bolo de potasio a 0.5 mEq/L y reposición de bicarbonato en bolo calculado por el déficit del exceso de base. El paciente mejoró hemodinámicamente y se inició el “destete” progresivo del soporte de oxígeno. Inició con diuresis demostrando la recuperación de la función renal, sin embargo persiste la acidosis metabólica con anión gap (AG) elevado e incremento de lactato (Tabla 2), por lo que se indicó el manejo en el área crítica por riesgo de deterioro clínico.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio al ingreso.

Biometría Hemática	Perfil de Hemólisis	Gasometría venosa	Perfil metabólico	Función renal	Examen general de orina
Glóbulos Blancos 9.10 x10 ⁹ /ul	Reticulocitos 2.77% (corregidos 1.89%)	pH 7.15	Potasio 2.55 mEq/L	Urea 33 mg/dl	Aspecto claro
Neutrófilos 41.6%	Deshidrogenasa láctica 494 U/L	PCO ₂ 18 mm/Hg	Sodio 134 mEq/L	Creatinina 0.99 mg/dl	DU 1005
Linfocitos 44.6%	Bilirrubina total 0.33 mg/dl	PO ₂ 58.6 mm/Hg	Calcio 11.8mg/dl	TFG 62ml/min/1.73	pH 5
Monocitos 11.9%	Bilirrubina directa 0.16mg/dl Bilirrubina indirecta 0.17mg/dl	HCO ₃ 6.2 mmol/l	TGO 30 U/L TGP 16 U/L	FeNA 4%	Esterasas y nitritos negativos
Eosinófilos 0.7%		BE -20.4 mmol/l	Ácido úrico 4.7 mg/dl	IFR 6.6%	Leucocitos negativos
Hemoglobina 8gr/dl		Ácido láctico 15	Amonio 35.80 ug/dl	Creatinina U/P 8.3	
Hematocrito 24%		Anión Gap 27.8	Proteínas 5.91 g/dL	Sodio urinario 56 mEq/l	
VCM 78.3 fl					
HBCM 27.6 pg					
Plaquetas 174x10 ⁹ /ul					

Tabla 2. Gasometrías seriadas de control.

	19/02/23	20/02	21/02	22/02	24/02/23	25/02/23	26/02	27/02	28/02	01/03	02/03/23
pH	7.30	7.33	7.33	7.34	7.16	7.20	7.20	7.34	7.09	7.31	7.15
pCO ₂	24.1	23.9	28.9	33.1	28.4	14.8	17.6	27.2	15.3	20.7	15.3
pO ₂	34.9	74.9	66.9	70.3	71.7	110.5	77.8	54.6	67.4	179.4	90.8
HCO ₃ ⁻	11.8	12.4	16	17.6	10	5.7	6.7	14.5	4.6	10.3	5.3
BE	-12.4	-11.3	-7.9	-6.9	-17.1	-19.5	-18.8	-9.4	-22.9	-13.5	-21.5
AG		24.6	23	22.4	25	25.3	25.3	22.5	28.4	22.7	27.7
Ac Láctico		10.3	9.5	9.5	13.5	17.7	13.9	9.6	17	10.3	

Tabla 3. Despistaje de síndrome infiltrativo.

Frotis de sangre periférica: Serie roja Anisocitosis ++ Dianocitos ++, Serie Blanca con linfocitos atípicos 8% sin citopenias

Mielograma: Hipocelular +/Diluida+ con presencia de linfoblastos tipo L2 (10%) – L3 (90%), se cuentan 200 células

El paciente fue valorado por el servicio de nefrología en donde se solicitó una ecografía doppler renal (Figura 1) cuyo reporte fue normal; se descartó el compromiso renal y se indicó mantener la hidratación endovenosa con aporte de bicarbonato sin requerimiento de manejo dialítico.

Dentro de sus estudios de imagen se realizó tomografía de tórax y abdomen; ambas encontradas normales. Se descartaron posibles causas de acidosis láctica como hipoperfusión, insuficiencia hepática, intoxicaciones, sepsis y enfermedad renal por lo que se amplió abordaje para despistaje de síndrome infiltrativo (Tabla 3) con frotis de sangre periférica, además de interconsultar al servicio de hematología pediátrica, quienes indicaron aspirado de médula ósea (inmunofenotipo y panel de traslocaciones).

El Mielograma reportado tenía la presencia de linfoblastos L3 de la clasificación FAB (Franco-Americana-Británica) en un 90 % por lo que se da el diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica L3 (Figura 2). El resultado del estudio de inmunofenotipo detalló lo siguiente: En la muestra de médula ósea recibida se detecta un 36.16 % de células inmaduras (CD45+deb, nTdT++) que expresan marcadores característicos de línea B (CD19++, CD79a++, CD22++), en ausencia de marcadores mieloides y de la línea T. Estas células expresan CD10+++ de forma muy intensa y homogénea. Las características de dispersión de luz muestran células compatibles con células de tamaño pequeño y de baja complejidad. Se concluye que la muestra de la médula ósea tiene la presencia de dos clonas de linfoblastos B en total con fenotipo compatible de leucemia linfoblástica aguda en estadio pre-B.

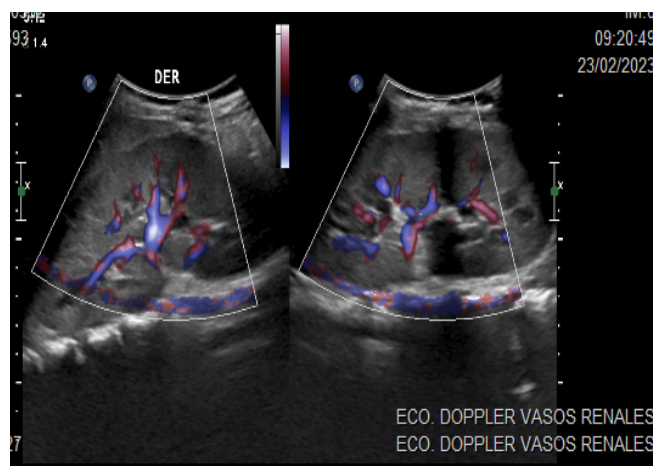
Evolución

La acidosis metabólica empezó a mejorar progresivamente con hiperhidratación más aporte constante endovenoso de bicarbonato e inicio de ventana esteroidea con dexametasona 9 mg/m²/día cada 6 horas. Una vez estabilizado el paciente fue trasladado al Hospital Oncológico (SOLCA-Guayaquil) para continuar con su manejo de enfermedad de base.

Discusión

Las complicaciones metabólicas habituales de la LLA son hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipo/hipercalcemia, hiperpotasemia e insuficiencia renal. La acidosis láctica es rara e inusual pero también puede presentarse como manifestación inicial. Se diagnostica con niveles séricos de lactato >5 mmol/L y pH <7,30. Se debe al desequilibrio de la producción de ácido láctico y su eliminación por el hígado y los riñones [1-3,6,7].

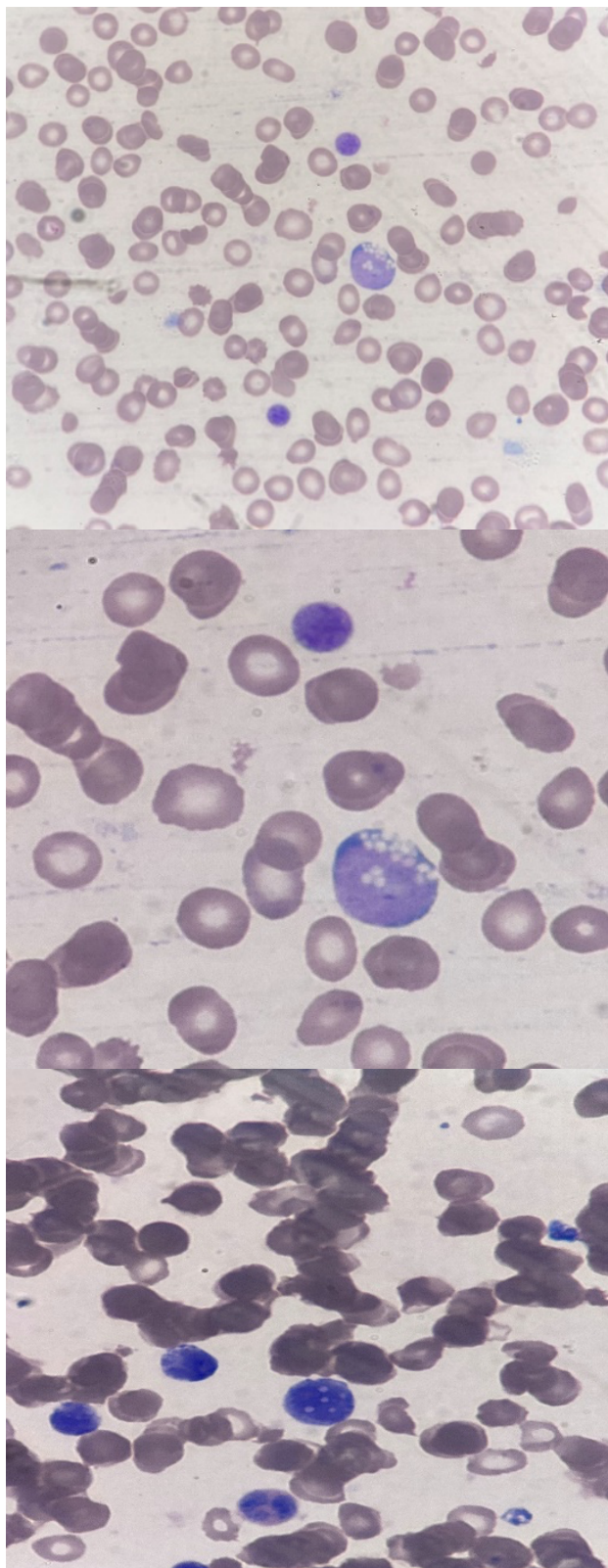
Figura 1. Ecografía Doppler de vasos renales.



En 1975 Cohen y Woods clasificaron la AL en Tipo A y B: la AL tipo A se debe a hipoxia y alteración de la perfusión, las causas son sepsis, insuficiencia cardíaca, shock con fallo multiorgánico. La AL tipo B está causada por insuficiencia renal, hepática, diabetes mellitus, neoplasias, deficiencia de tiamina, fármacos y toxinas que afectan la cadena de transporte de electrones y alteraciones congénitas del metabolismo [8, 9].

El efecto Warburg (WE) es una causa clásica pero desafiante de AL tipo B en neoplasias hematológicas. Se debe a un metabolismo específico de las células malignas, donde predomina la fermentación láctica sobre la fosforilación oxidativa, independientemente del nivel de oxígeno. Se ha asociado principalmente a pacientes con linfoma, pero también a aquellos con leucemia aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielomonocítica crónica o mieloma múltiple [5, 8].

Figura 2. Mielograma compatible con Linfoblastos L3 de la clasificación FAB (Franco-Americana-Británica).



Hay cuatro teorías sugeridas sobre el motivo del efecto Warburg: la señalización celular, la síntesis de trifosfato de adenosín, la biosíntesis y el microambiente tumoral. El efecto Warburg ocurre en la leucemia con la ayuda de enzimas como el piruvato quinasa M2 (PKM2), el lactato deshidrogenasa A (LDHA), piruvato deshidrogenasa quinasa 1 (PDK1) y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGFR1) [5, 8].

Las células cancerosas pueden producir un exceso de lactato debido a su alta tasa de glucólisis. Se cree que el sistema IGF-IGFBP está involucrado en la señalización que induce la sobreexpresión de una enzima glucolítica, la hexoquinasa [2, 5].

La insulina normalmente regula la expresión de esta enzima. Sin embargo, los IGF y sus receptores, que son sobre expresados por algunas células cancerosas, pueden imitar muchas actividades de la insulina. Los factores de crecimiento similares a la insulina y sus receptores parecen desempeñar un papel importante en el control de la proliferación y el metabolismo de las células cancerosas. El factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) induce la expresión de hexoquinasa de una manera dependiente de la concentración y el tiempo [5].

En un estudio por Sillos et al. los pacientes tenían concentraciones plasmáticas anormalmente bajas de IGF-I, IGF-II e IGFBP-3 y concentraciones elevadas de IGFBP-1 e IGFBP-2; cada una de estas anomalías fue proporcional al grado de actividad de la enfermedad. Los mismos hallazgos, con la excepción del aumento de la concentración de IGFBP-1, se han correlacionado con la actividad de la enfermedad en otros pacientes con leucemia y linfoma [5].

Recientemente, se ha demostrado que oncogenes como la tirosina quinasa FLT3, K-ras, c-Myc y Bcr-Abl inducen la glucólisis o la disfunción mitocondrial que promueve el efecto Warburg. Dentro de las manifestaciones clínicas de la AL encontramos hiperventilación, hipotensión asociada a taquicardia, debilidad muscular, vómitos, diarrea y estupor; síntomas compatibles con nuestro caso clínico [2, 3, 6].

Normalmente el tratamiento convencional de la AL tipo B se centra en detener o revertir los agentes agresores o mejorando la disfunción orgánica subyacente. Las principales estrategias de tratamiento para la acidosis metabólica en un paciente leucémico incluyen líquidos intravenosos, alcalinización con

infusión de bicarbonato, quimioterapia, diálisis, tiamina intravenosa. Se recomienda la diálisis en casos severos de acidosis metabólica como el resto de los pacientes [1,8-10].

La quimioterapia es el pilar del tratamiento porque este tipo de AL suele ser refractario a la terapia convencional, necesitando vigilancia estrecha para evitar complicaciones. En un estudio de Ruíz et al. revisaron 31 informes de casos de AL tipo B secundarios a neoplasias entre 2000 y 2010. La mayoría de los casos fueron neoplasias hematológicas (87%) y solo el 19% de ellos fueron niños. Aunque 18 pacientes recibieron quimioterapia, solo 5 pacientes tuvieron un resultado favorable [3,10].

Otros autores como Sillos et al., Lozano Rodas et al. y Hayek, M et al, apoyan que la quimioterapia con la citorreducción de la neoplasia maligna primaria resuelve la AL en algunos pacientes [2, 7, 8, 10].

Conclusiones

La acidosis láctica como complicación o debut de una LLA puede considerarse un enigma médico; se desconoce su incidencia, aunque se sabe que es más frecuente en adultos que en edad pediátrica, pero en ambos casos está asociada a mal pronóstico.

Al encontrarse ante un paciente con acidosis metabólica persistente; sin evidencia clínica de hipoperfusión tisular y refractariedad al tratamiento tradicional, es necesario como parte del diagnóstico diferencial tener en consideración a las neoplasias hematológicas. De tal manera se torna imperativo una sospecha inicial para su detección oportuna y manejo adecuado de estos pacientes, evitando así retrasos en el diagnóstico.

Referencias

1. Khalid K, Padda J, Syam M, Moosa A, Kakani V, Sanka S, Zubair U, Padda S, Cooper AC, Jean-Charles G. 13q14 Deletion and Its Effect on Prognosis of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cureus*. 2021 Aug 2;13(8):e16839. doi: [10.7759/cureus.16839](https://doi.org/10.7759/cureus.16839). PMID: 34522485; PMCID: PMC8424995.
2. Lozano Rodas Y, Palacios Ordoñez EV, Toralva A. Acidosis láctica y leucemia aguda: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Soc Peru Med Interna [Internet]*. 2019; 28(4):187-92. Disponible en: <https://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/116>
3. Narayani S, Balu P, Santhanam R, Scott JX. Type B Lactic Acidosis: A Rare Initial Presentation of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Nephrol*. 2019 Jan-Feb;29(1):71-73. doi: [10.4103/ijn.IJN_181_16](https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_181_16). PMID: 30814800; PMCID: PMC6375013.

Abreviaturas

AL: Acidosis láctica.

Información suplementaria

No se declara materiales suplementarios.

Agradecimientos

No aplica.

Contribuciones de los autores

Karla Calderón-Salavarría: Conceptualización, Conservación de datos, Adquisición de fondos, Investigación, Recursos, Software, Redacción - borrador original.

Robinson Ramírez Ruiz: Conceptualización, Conservación de datos, Supervisión, Adquisición de fondos, Investigación, Recursos.

Liliam Campoverde-Coronel: Conceptualización, Supervisión, Adquisición de fondos, Investigación, Recursos.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Los procedimientos quirúrgicos, estudios de laboratorio e imágenes constituyeron parte de las actividades regulares del servicio de cirugía pediátrica y no fueron un costo adicional para el paciente. Los investigadores cubrieron los gastos administrativos de la presente investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos generados y / o analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad del caso clínico.

Declaraciones

Aprobación de comité de ética y consentimiento para participar

No requerida para casos clínicos.

Consentimiento de publicación

Los autores cuentan con el permiso de publicación por parte de los padres del paciente.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

4. Kumar A, Raina V. Non-Hodgkins lymphoma with lactic acidosis at presentation: A case report of a rare oncologic emergency. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014 Jan;35(1):83-5. doi: [10.4103/0971-5851.133728](https://doi.org/10.4103/0971-5851.133728). PMID: 25006291; PMCID: PMC4080670.
5. T Brault C, Zerbib Y, Delette C, Marc J, Gruson B, Marolleau JP, Maizel J. The Warburg Effect as a Type B Lactic Acidosis in a Patient With Acute Myeloid Leukemia: A Diagnostic Challenge for Clinicians. *Front Oncol.* 2018 Jun 20;8:232. doi: [10.3389/fonc.2018.00232](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00232). PMID: 29974036; PMCID: PMC6019439.
6. Natarajan B, Prathap P, Asokan N, Balakrishnan S. Lipoid proteinosis – An erratic disease with an archetypal presentation. *J Skin Sex Transm Dis* 2020;2(1):56-8. <https://jsstd.org/lipoid-proteinosis-an-erratic-disease-with-an-archetypal-presentation/>
7. Hayek M, Srinivasan A. Acute lymphoblastic leukemia presenting with lactic acidosis and renal tubular dysfunction. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Jun;25(6):488-90. doi: [10.1097/00043426-200306000-00012](https://doi.org/10.1097/00043426-200306000-00012). PMID: 12794529.
8. 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 Nov 1;92(9):2237-46. doi: [10.1002/1097-0142\(20011101\)92:9<2237::aid-cnrcr1569>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2237::aid-cnrcr1569>3.0.co;2-9). PMID: 11745277.
9. Aranibar L, Ramírez C, Arellano J, Wortsman X, Sazunic I. Pentoxifilina como tratamiento efectivo de la lipoidoproteinosis. *Dermatol. Pediatr. Latinoam*, 2014; 12(1): 31-34. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-776143?lang=es>
10. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc.* 2013 Oct;88(10):1127-40. doi: [10.1016/j.mayocp.2013.06.012](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.012). PMID: 24079682; PMCID: PMC3975915.

DOI: Digital Object Identifier PMID: PubMed Identifier SU: Short URL

Nota del Editor

La Revista Ecuatoriana de Pediatría permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.
