

Hipofibrinogenemia inducida por prednisona en un paciente con leucemia linfoblástica aguda

A. Regueiro-García, M. Vázquez-Donsión, M. Fernández-Sanmartín, J.M. Couselo-Sánchez

Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela (A Coruña)

Resumen

La hipofibrinogenemia es una complicación infrecuente pero bien conocida en el contexto de las leucemias agudas. Generalmente, se asocia a la presencia de una coagulación intravascular diseminada, aunque pueden existir otras causas, como el daño hepático o el empleo de L-asparaginasa. La literatura recoge pocos casos en que esta alteración de la coagulación esté inducida por corticoides, como el aquí presentado. Se expone el caso de un niño diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda que desarrolló hipofibrinogenemia tras iniciar tratamiento con prednisona, y se ha realizado una revisión bibliográfica a propósito del caso.

Palabras clave: Hipofibrinogenemia, leucemia linfoblástica aguda, corticoides, niños.

Abstract

Title: Hypofibrinogenemia induced by prednisone in a case of acute lymphoblastic leukemia

Hypofibrinogenemia is an uncommon but well-recognized complication of acute leukaemia. In most instances, it has been associated with disseminated intravascular coagulation, although other causes as liver injury or treatment with L-asparaginase could exist. The literature includes rare cases in which this coagulation disorder is induced by prednisone as our report. We report the case of a child diagnosed of acute lymphoblastic leukemia with hypofibrinogenemia during the course of treatment with prednisone and we have reviewed the literature concerning the case.

Keywords: Hypofibrinogenemia, acute lymphoblastic leukemia, corticoids, children.

Fecha de recepción: 16/11/14. Fecha de aceptación: 4/12/14.

Correspondencia: A. Regueiro-García. Departamento de Pediatría. Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Travesía da Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela (A Coruña). Correo electrónico: alexandra.regueiro.garcia@gmail.com

Cómo citar este artículo: Regueiro-García A, Vázquez-Donsión M, Fernández-Sanmartín M, Couselo-Sánchez JM. Hipofibrinogenemia inducida por prednisona en un paciente con leucemia linfoblástica aguda. Acta Pediatr Esp. 2015; 73(5): e110-e115.

Introducción

La hipofibrinogenemia es una complicación infrecuente pero reconocida en el contexto de las leucemias agudas^{1,2}. En la mayoría de los casos este hallazgo se debe a la existencia de una coagulación intravascular diseminada (CID), especialmente asociada a la leucemia promielocítica, pero puede haber otras posibles causas de hipofibrinogenemia en estos enfermos, como la coexistencia de un daño hepático, o presentarse como alteración secundaria al tratamiento con L-asparaginasa²⁻⁴.

Describimos la aparición de hipofibrinogenemia en un paciente diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda, sin datos de coagulopatía al inicio, de aparición precoz durante el tratamiento con prednisona. Con la publicación de esta nota clínica se pretende aportar a la literatura un nuevo caso de esta asociación infrecuente y discutir las posibles causas de este hallazgo.

Caso clínico

Paciente de 2 años de edad, que consultó en el servicio de urgencias de un hospital terciario por presentar astenia, anorexia y pérdida de peso de 2 semanas de evolución. Asociaba en los últimos días la aparición de varios hematomas. No refería ningún proceso infeccioso acompañante. No presentaba antecedentes personales ni familiares de interés. En la exploración física presentaba una afectación leve del estado general, hepatomegalia de 5 cm por debajo del reborde costal, esplenomegalia de 3 cm por debajo del reborde costal y múltiples hematomas localizados en el abdomen y las extremidades inferiores, así como 1 en la región frontal.

En el hemograma se detectó leucocitosis (95.160 leucocitos/mm³), anemia (hemoglobina 10,7 g/dL) y trombopenia (70.000 plaquetas/mm³). La bioquímica mostraba un aumento de las cifras de LDH (2.063 U/L) y ácido úrico (4,2 mg/dL); los electrolitos y la función renal y hepática se situaban dentro de la normalidad. El estudio de coagulación en el momento del ingreso no mostraba alteraciones, y la cifra de fibrinógeno era de 301 mg/dL (rango normal: 170-405).

En el frotis sanguíneo se observaban formas inmaduras. El diagnóstico definitivo se confirmó mediante la realización de un aspirado de médula ósea, que resultó compatible con una leucemia linfoblástica aguda de estirpe pre-B.

Se realizaron otras pruebas complementarias (radiografía de tórax y ecografía abdominopélvica), pero no mostraron hallazgos patológicos. El estudio del líquido cefalorraquídeo no demostró infiltración leucémica.

Se inició tratamiento para leucemia linfoblástica aguda con prednisona oral (60 mg/m²/día) y se administró una dosis de tratamiento intratecal (metotrexato 10 mg, citarabina 20 mg e hidrocortisona 15 mg). Además, se instauró hiperhidratación y rasburicasa, y posteriormente alopurinol. Asimismo, se pautó profilaxis para *Pneumocistis jirovecci* con trimetoprim-sulfametoxazol y profilaxis antiemética con ondansetrón.

En los días siguientes tras iniciar el tratamiento se observó un notable descenso de la cifra de leucocitos, con buena respuesta a la prednisona en el día +8 (<1.000 blastos/mm³ en sangre periférica), persistiendo la

anemia y la trombopenia. En los parámetros bioquímicos se constató un descenso de las cifras de LDH y ácido úrico, sin deterioro de la función renal y hepática ni alteraciones electrolíticas.

En el estudio de la coagulación realizado en el día +5 se detectó un aumento del tiempo de trombina (60 s) y un descenso del fibrinógeno (162 mg/dL). Estos hallazgos persistieron en los días siguientes, y la cifra de fibrinógeno antes de iniciar tratamiento con L-asparaginasa era de 121 mg/dL. Los otros estudios de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, determinación de factores de coagulación, antitrombina III, proteínas C y S) resultaron normales.

No se encontraron otras causas de hipofibrinogenemia adquirida (daño hepático, CID o síndrome hemofagocítico). El tratamiento recibido en el momento de detectarse la hipofibrinogenemia había sido prednisona y una dosis de tratamiento intratecal.

Se continuó el tratamiento según el protocolo, incluyendo la administración de vincristina (1,5 mg/m²) y daunorrubicina (30 mg/m²) en los días +8, +15, +22 y +29, L-asparaginasa desde el día +12 (en total 8 dosis) y se mantuvo la prednisona a 60 mg/m²/día hasta el día +28, con una reducción de ésta hasta su retirada en el día +33. El paciente recibió 3 dosis de terapia intratecal durante esta fase de la inducción (figura 1).

Como complicación hemorrágica, a partir de los 7 días de iniciar el tratamiento, el paciente presentó sangrado en el punto de punción del catéter venoso central totalmente implantado, que precisó la administración de transfusiones de plaquetas⁴, la aplicación de un hemostático tópico y un vendaje compresivo. No presentó otros signos de sangrado ni complicaciones.

La cifra de fibrinógeno tras iniciar el tratamiento con L-asparaginasa disminuyó hasta un mínimo de 82 mg/dL. El dímero D presentó un aumento discreto (cifra máxima: 738 ng/mL; rango normal: <500). Se administró fibrinógeno intravenoso en 6 ocasiones.

La cifra de fibrinógeno se normalizó al finalizar la inducción, tras la retirada de la prednisona. Posteriormente se mantuvo en cifras normales y el paciente no presentó complicaciones hemorrágicas ni trombóticas (figura 1).

Discusión

El déficit de fibrinógeno es una causa de sangrado y puede producir una hemorragia masiva. Las hipofibrinogenemias adquiridas son responsables de la mayoría de los casos de sangrado grave relacionados con defectos de este factor^{1,2}. Generalmente, la hipofibrinogenemia adquirida está relacionada con un aumento del consumo, especialmente en la CID, aunque también se asocia a otras entidades, como el daño hepático o el empleo de L-asparaginasa¹⁻³.

Existen pocos casos descritos en la bibliografía de hipofibrinogenemia asociada al empleo de corticoides⁴⁻⁶. El mecanismo exacto por el cual ocurre la hipofibrinogenemia tras el empleo de corticoides es desconocido⁵. Algunos autores han propuesto la existencia de una CID subclínica o el aumento de la fibrinólisis inducida por la liberación de proteasas tras la lisis tumoral producida por la prednisona^{1,5}.

Sin embargo, también deben tenerse en cuenta otras posibilidades. El fibrinógeno se sintetiza en el hígado, se distribuye principalmente por el plasma, los líquidos intersticial y linfático, y se cataboliza por mecanismos desconocidos⁷. Los glucocorticoides podrían alterar alguno de los pasos de la cinética del fibrinógeno. Se ha postulado la síntesis insuficiente aislada de fibrinógeno, en ausencia de daño hepático, como posible causa de las cifras bajas de fibrinógeno⁴. Asimismo, el fibrinógeno podría ser degradado por otras vías metabólicas no relacionadas con la coagulación y la fibrinólisis^{5,6}.

En cuanto al significado clínico de la hipofibrinogenemia descrito en la bibliografía en casos similares, cabe señalar que ésta presenta una escasa relevancia clínica, es decir, los pacientes no tuvieron complicaciones hemorrágicas importantes, al igual que el caso aquí presentado⁸.

Si bien no existen guías de consenso acerca del empleo de plasma fresco congelado y/o crioprecipitado y/o fibrinógeno en casos de hipofibrinogenemia asociada al tratamiento de inducción de las leucemias, la mayoría de los centros administran estos tratamientos en función del resultado de los estudios de coagulación o a la aparición de manifestaciones hemorrágicas⁹. Sin embargo, diversos estudios muestran que no existen beneficios claros en el empleo de estas terapias en términos de prevención de manifestaciones clínicas en relación con los riesgos derivados de su uso, como la transmisión de enfermedades o el aumento de los factores procoagulantes, por lo que recomiendan su empleo sólo en casos de manifestaciones hemorrágicas graves^{9,10}.

Tampoco parece que la hipofibrinogenemia tenga relación con la respuesta a la quimioterapia o el pronóstico final de la enfermedad³.

No se han descrito casos de hipofibrinogenemia asociados a los fármacos empleados al mismo tiempo que la prednisona en este paciente (trimetoprim-sulfametoxazol, ondansetrón, alopurinol y rasburicasa); además, la profilaxis antibiótica y el antiemético se continuaron administrando en las siguientes fases de tratamiento, sin observarse alteraciones de la coagulación.

Con la presentación de este caso se pretende implicar a los corticoides como una posible causa de hipofibrinogenemia adquirida.

Bibliografía

1. Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, Bulabois CE, Bologna S, Bernard M, et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. *Haematologica*. 2008; 93: 1.488-1.494.
2. Hongo T, Okada S, Ohzeki T, Ohta H, Nishimura S, Hamamoto K, et al. Low plasma levels of hemostatic proteins during the induction phase in children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study by the JACLS, Japan Association of Childhood Leukemia Study. *Pediatr Int*. 2002; 44(3): 293-299.

3. Yanada M, Matsushita T, Suzuki M, Kiyoi H, Yamamoto K, Kinoshita T, et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. *Eur J Haematol.* 2006; 77: 282-287.
4. Nowak-Göttl U, Heinecke A, Von Kries R, Nürnberger W, Münchow N, Junker R. Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia: impact of concomitant *Escherichia coli* asparaginase/prednisone administration. *Thromb Res.* 2001; 103(3): 165-172.
5. Yokose N, Ogata K, Nakamura K, Kamikubo K, Tamura H, An E, et al. Hypofibrinogenemia induced by prednisolone therapy in a patient with chronic lymphocytic leukemia complicated with autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 1997; 55(3): 166-167.
6. Miura T, Nakamura M, Tsunematsu Y, Fujimoto J, Meguro T, Yamada K. Hypofibrinogenemia in a girl with Langerhans cell histiocytosis during etoposide and prednisolone therapy. *Acta Paediatr Jpn.* 1993; 35(2): 148-150.
7. Castaman G, Galloni E, Dri AV, Rodeghiero F. Fibrinogen survival and fibrinopeptide A in acute leukemia. *Haematologica.* 1993;78 Supl 2: 52-56.
8. Solano C, López J, Gómez N, Fernández-Rañada JM. Acute lymphoblastic leukemia: hypofibrinogenemia with a low incidence of clinical complications is often found during induction remission therapy. *Blood.* 1992; 80(5): 1.366-1.368.
9. Musa MO, Al-Fair F, Al-Mohareb F, Al-Saeed H, Aljurf M. Cryoprecipitate-induced mesenteric venous thrombosis during L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Lymphoma.* 2001; 40(3-4): 429-431.
10. Abbott LS, Deevska M, Fernández CV, Dix D, Price VE, Wang H, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. *Blood.* 2009; 114(25): 5.146-5.151.

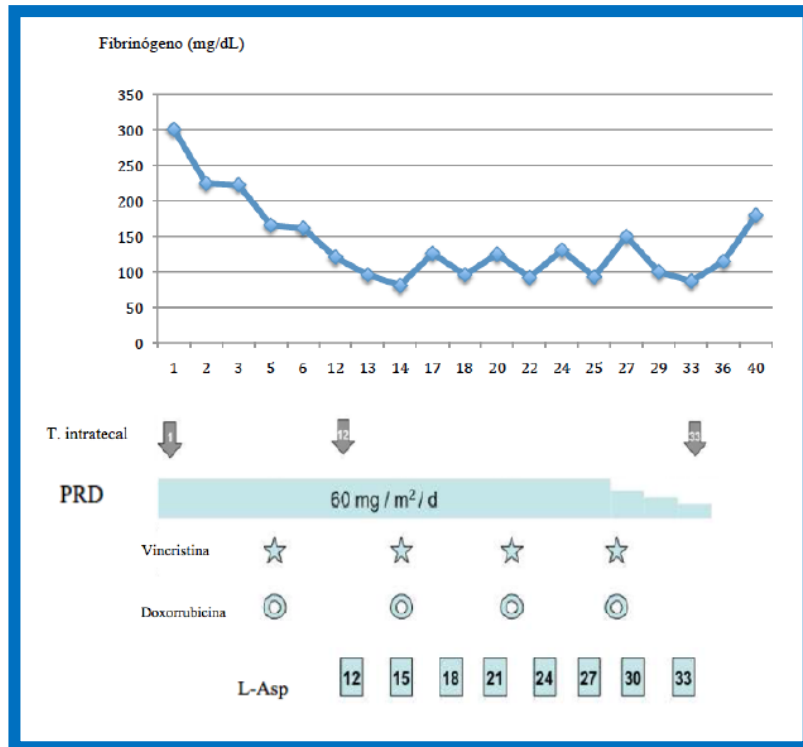


Figura 1. Evolución de la concentración de fibrinógeno durante el tratamiento de inducción