

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

"LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO DE OJO
MANIFESTADO COMO HIPOGLUCEMIA Y ACIDOSIS
LACTICA"

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DRA. SANDRA LUZ CISNEROS VALENTIN



ASESORES DE TESIS:
DR. MARTIN A. HERRERA CORNEJO
DRA. CLAUDIA GARCIA VUDOYRA

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2004

4



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

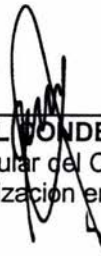
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS



DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA SECRETARÍA DE SALUD
Jefe de la División de Enseñanza HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA



DR. JOSE MANUEL VONDE MERCADO
Profesor Titular del Curso
Universitario de Especialización en Medicina Interna



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DR. MARTÍN ALBERTO HERRERA CORNEJO
Asesor de Tesis



DRA. CLAUDIA GARCÍA VUDOYRA
Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS:

Para *DIOS* por la vida, la salud y el trabajo, herramientas necesarias para “ser y estar”.

Para mis *maestros* que me brindaron el conocimiento y las enseñanzas suficientes para cumplir satisfactoriamente con esta meta profesional..... *la especialidad*.

Para mi *familia* por el cariño, comprensión, apoyo y paciencia incondicionales para seguir siempre adelante.

Para mis *pacientes* pues sin ustedes no hubiese sido posible continuar mi preparación.

Para *Peter* porque siempre me apoyaste y contribuiste a que este sueño se hiciera realidad.

Para *Angélica* por ser mi mejor amiga.

ÍNDICE

	Pág.
I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	2
III. Marco Teórico.....	3
IV. Justificación.....	7
VI. Objetivo.....	8
VIII. Diseño metodológico.....	9
IX. Discusión.....	15
XI. Conclusiones.....	19
XIII. Bibliografía.....	20

INTRODUCCIÓN

Tesis realizada de acuerdo al caso clínico publicado en la Revista del Hospital Juárez de México Vol. 2, 2004.

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son causa del 3% de mortalidad de todas las neoplasias, con una incidencia de 3-6 por cada 100,000 habitantes/año; en los últimos 30 años se ha incrementado en pacientes con serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sobre todo en adultos jóvenes. Los LNH de fenotipo B son entre 8-9 veces más frecuentes que los de fenotipo T. El linfoma no Hodgkin primario de ojo forma parte de los linfomas extraganglionares primarios, se presenta generalmente en la sexta década de la vida y se confunde con síndrome inflamatorio de uveítis o vitritis y hasta glaucoma. La acidosis láctica es una complicación frecuente de las neoplasias, incluyendo el linfoma, pero su presentación y asociación a hipoglucemia, de acuerdo a la literatura, es todavía más rara. Es por esto que se hace el reporte del primer caso de un linfoma no Hodgkin primario de ojo, manifestado con hipoglucemia y acidosis láctica en una mujer de 49 años de edad, hospitalizada en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México, de la Secretaría de Salud.

ANTECEDENTES

El linfoma intraocular primario es infrecuente^(1,9), representa el 1% de todos los linfomas localizados fuera de los ganglios linfáticos (extranodales)^(7,14); generalmente es de tipo no Hodgkin de alto grado de malignidad^(5,6,10), de tipo inmunoblástico, formado por la proliferación monoclonal de células grandes con fenotipo B. El 75-80% de los casos, son bilaterales⁽⁸⁾. Se presentan entre los 50 y 60 años de edad^(8,9,14) (el caso clínico más joven reportado, corresponde a un paciente de 27 años^(9,10)), predomina en los hombres⁽⁹⁾, con una sobrevida de 6 a 18 meses. Existen dos formas básicas: el linfoma primario ocular y del sistema nervioso central (SNC), también llamado microgliomatosis o sarcoma de células reticulares^(9,10,14,15) y el linfoma secundario o metastásico⁽¹⁰⁾.

El primer caso de linfoma no Hodgkin primario de ojo se dió a conocer en 1951⁽¹⁰⁾, a partir de entonces se han realizado diversos estudios reportando 108 casos de 1977-1987 en Nueva York⁽¹¹⁾, cinco más de 1984-1991 en Oregon⁽⁸⁾, otros 12 de 1984-1992 en Bethesda⁽⁹⁾ y 20 más en 1988 en San Francisco California⁽¹⁰⁾, pero ninguno de ellos, relacionado con alteraciones metabólicas.

De acuerdo a la literatura, pocos se han manifestado con hipoglucemia y acidosis láctica; en una revisión realizada en 2001, se documentaron 28 pacientes⁽⁴⁾, y hasta 2002, uno más⁽²⁶⁾. De todos ellos, sólo 1 se reporta localizado a cabeza, y 1 a ojo⁽⁴⁾.

La mortalidad en todos los pacientes es hasta del 99%, el 1% que sobrevive corresponde a quienes el diagnóstico y tratamiento se realizaron de manera oportuna.

MARCO TEÓRICO

Los linfomas no Hodgkin tienen una incidencia entre 3-6 casos por cada 100,000 habitantes/año, con una mortalidad del 3% de todos los procesos neoplásicos. Se presentan con mayor frecuencia en hombres (1.4:1), de edad media (55-66 años). Sin embargo, desde hace 30 años, ha incrementado su incidencia entre la población VIH positivo, sobre todo entre adultos jóvenes^(5,6). Son 4 veces más frecuentes que la enfermedad de Hodgkin⁽¹⁰⁾, con una mortalidad 10 veces mayor. Existen diferentes clasificaciones de acuerdo al tipo predominante de células T o B, patrón histológico y grado de diferenciación (nodular o difuso, bien diferenciado, pobremente diferenciado, mixto, histiocítico o indiferenciado), y grado de malignidad (alto o bajo grado). Siendo 8-9 veces más frecuentes los de fenotipo B^(5,9).

La acidosis láctica se define como la concentración sérica de ácido láctico $>5\text{mmol/L}$ (normal 0.2 a 2.1mmol/L)^(1,4,20), con un pH <7.35 ^(1,4). Se debe a la disminución severa del oxígeno celular o del uso del oxígeno por la mitocondria⁽¹⁾. El lactato es un intermediario común o producto final de la glucólisis, que es producida por la degradación tisular en el organismo, ya que es tanto precursor como producto final del metabolismo de la glucosa. Una conversión acelerada de glucosa a lactato en comparación con la conversión de lactato a glucosa, puede ser la causa de hipoglucemia. Poco se conoce acerca de los factores que intervienen en la producción y utilización fisiológica del lactato⁽²⁾.

Existen diferentes causas que originan acidosis láctica, dentro de las más frecuentes se encuentran sepsis, choque cardiogénico, hipoxemia severa, insuficiencia hepática e intoxicación⁽¹⁾; muy rara, la de tipo iatrogénico⁽³⁾ y poco frecuente aquella asociada a neoplasias malignas hematológicas (leucemia y linfoma), en donde su asociación a hipoglucemia, es sinónimo de peor pronóstico⁽⁴⁾.

El linfoma primario ocular y del SNC afecta retina, vítreo y cerebro. En el 40% de los casos, se manifiesta como uveítis, glaucoma y vitritis^(5,6,15) y generalmente son tratados con esteroides⁽¹⁰⁾, disminuyendo el proceso

inflamatorio, pero persistiendo la vitritis; además de que dificultan la identificación de células tumorales en las muestras de patología⁽⁹⁾, cursan con visión borrosa, diplopía y ceguera^(9,15) asociada a infiltrados retinianos y subretinianos multifocales sólidos, blanco-amarillentos^(5,6,7,9,10,14), sugerentes de desprendimientos serosos de retina, disminución de la agudeza visual e inflamación de la mitad anterior de la cámara. El dolor ocular y la hiperemia conjuntival son raros. Pueden cursar con hemorragias vítreas o retinianas⁽⁹⁾, neuritis por infiltración linfomatosa, presencia simultánea de linfoma intraocular y orbitario por diseminación de células malignas a través de los canales esclerales de los nervios ciliares, obstrucción de rama arterial retiniana asociada a una masa e incluso uveítis anterior, granulomatosa o no. Aproximadamente transcurren de 1 a 66 meses (media 21.4) desde el inicio de síntomas hasta que se realiza el diagnóstico^(9,10). Su sobrevida con tratamiento y sin él, es apenas de 1.5 meses⁽⁶⁾.

El linfoma diseminado, secundario o metastásico afecta exclusivamente a la úvea; en estos casos, el 57%^(9,14) cursa con manifestaciones de infiltración a otros órganos (SNC, intestino, hígado, etc.) o ganglios linfáticos antes de su presentación ocular^(7,9). La afección sistémica, sin compromiso del SNC, es rara, con una frecuencia de 7-8%.

El diagnóstico de LNH ocular, es anatomopatológico a partir de aspirado vítreo, vitrectomía^(6,9,14), biopsia transvítrea o transescleral, paracentesis o enucleación^(6,9), siendo característica una silueta nuclear irregular, cromatina irregular segmentada y núcleo hipersegmentado con nucleolo prominente^(9,10). Además, cuando hay afección al SNC, se puede practicar una biopsia cerebral o una punción lumbar, ésta última, en ocasiones, no demuestra infiltración a SNC⁽⁹⁾. Las técnicas inmunohistoquímicas deben realizarse siempre, ya que el hallazgo de monoclonales kappa o lambda (marcadores de linfocitos B)^(6,9), confirman el diagnóstico. La ecografía de ojo es útil cuando existen masas coroideas o subretinianas, así como para determinar el carácter sólido o exudativo del desprendimiento de retina asociado. La presencia de CD20 y CD50, pueden ser utilizados como biomarcadores en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo del curso clínico en los pacientes con linfoma⁽¹⁸⁾. Se pueden medir interleucinas 6 y 10 (IL-6, IL-10) en vítreo y líquido cefalorraquídeo (LCR) encontrándolas elevadas, ya que tienen actividad inflamatoria sobre la proliferación, diferenciación y migración de los linfocitos T, monocitos y macrófagos⁽¹⁴⁾. La biopsia por aspiración con aguja fina de tumores intraoculares, determina el diagnóstico

en el 84% de los casos, con una sensibilidad diagnóstica del 100% y una especificidad de 98%⁽¹⁶⁾. Los hallazgos de la tomografía axial computarizada (TAC) aunque no son patognomónicos, están presentes en el 60-70% de los casos de linfoma primario ocular y del SNC, sobre todo si se usa doble contraste. Las lesiones encefálicas suelen ser múltiples en el linfoma primario y únicas en el metastásico, variables en tamaño y captan contraste, pudiendo a veces ser indistinguibles de las toxoplásmicas. La resonancia nuclear magnética (RNM) con gadolinio, es la técnica de elección para detectar lesiones cerebrales subclínicas. Las lesiones típicas son blancas y radiales desde la región subependimaria de los ventrículos. La presencia de alguno de los siguientes factores reduce la supervivencia media de 11 a 4 meses⁽⁶⁾:

- 1.- Afección del SNC o de la médula ósea.
- 2.- Deterioro del estado físico (índice de Karnofsky menor del 70%)
- 3.- Recuento de linfocitos CD4 muy bajo (menos de 500/mm³)

El linfoma es un tumor radiosensible, por lo que el tratamiento se basa en la radioterapia ocular⁽⁶⁾, dosis de 3000 cGy o menos; para ambos ojos ya que el 80% de los casos son bilaterales o lo serán en 8 años más⁽¹⁹⁾. Si el SNC está afectado, el tratamiento consiste en radioterapia craneal asociada a quimioterapia, incluyendo la intratecal^(10,19), si no lo está, estos tratamientos aplicados de manera profiláctica son discutibles, pero se recomiendan sobre todo en el caso de que existan 4 ó más factores de riesgo: <60 años de edad, deshidrogenasa láctica (DHL) elevada, albúmina baja, nódulos linfáticos retroperitoneales, más de 1 sitio extranodal afectado y también en caso de ser un LNH de bajo grado, con aparente remisión⁽¹⁷⁾. El esquema de quimioterapia más aplicado es ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona (CHOP)^(6,22). Otras alternativas de tratamiento que han dado resultados favorables, incluyen mitoxantrone + ciclofosfamida + rituximab⁽²³⁾, clorambucilo + rituximab⁽²⁴⁾, y como segunda línea de manejo, sobre todo en aquellos LNH agresivos refractarios a tratamiento: ifosfamida + carboplatino + etopósido (ICE) con o sin rituximab⁽²⁵⁾.

Dentro de las complicaciones más raras asociadas al LNH, se encuentra la acidosis láctica^(4,6), en donde clínicamente no hay compromiso tisular por hipoxia. La causa se desconoce, se piensa existe una producción excesiva de lactato por las células neoplásicas debido a un incremento en la glicólisis, la producción de lactato en la fase leucémica por un número importante de

leucocitos como resultado de hipoxia y por alteración en el lactato disponible a nivel hepático, por metástasis, pero hasta este momento, no se ha confirmado nada. El acúmulo de ácido láctico se debe a la disminución de la utilización del ácido pirúvico como sustrato del ciclo de Krebs⁽²⁰⁾. Cuando una molécula de glucosa se metaboliza de manera anaeróbica a ácido láctico, causa apenas el 5% de energía que se produce cuando una molécula de glucosa se metaboliza aeróbicamente a dióxido de carbono y agua⁽¹⁵⁾. No existen antecedentes importantes de asociación del LNH a la acidosis láctica⁽⁴⁾, y mucho menos, manifestados como hipoglucemia con acidosis láctica⁽²⁶⁾. Se considera que por la frecuencia de estar involucrada la glándula hepática, ésta sea la causa de la sobreproducción de lactato y las bajas reservas de glucagón en el organismo, condicionando de esta manera, tanto lactosis como hipoglucemia⁽⁴⁾. La alcalinización del pH en estos casos, contempla bicarbonato de sodio, trometamina, diálisis y dicloroacetato^(4,12,13). El manejo para hipoglucemia incluye la administración de soluciones glucosadas, de preferencia con bomba de insulina en forma simultánea, ya que la administración sola de glucosa y/o bicarbonato, induce mayor producción de ácido láctico^(4,21).

JUSTIFICACIÓN

El linfoma no Hodgkin intraocular y del sistema nervioso central, son presentaciones poco usuales y en la mayoría de los casos se presentan en forma asociada. De acuerdo a la literatura, pocos se han manifestado con hipoglucemia y acidosis láctica, de ahí la importancia de dar a conocer el caso de una paciente femenina de 49 años de edad, hospitalizada en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México, SS. Ingresó por ataque al estado general, alteraciones visuales, hipoglucemia y acidosis láctica refractaria a tratamiento. Se logró documentar linfoma no Hodgkin primario de ojo izquierdo. Falleció 24hrs después de haber iniciado quimioterapia.

OBJETIVO

Presentar la asociación de acidosis láctica e hipoglucemia, refractarias a tratamiento, como manifestación inicial de linfoma no Hodgkin primario de ojo.

DISEÑO METODOLÓGICO

METODOLOGÍA

Se incluyó un paciente del sexo femenino, que cursó con cuadro clínico inicial de hipoglucemia y acidosis láctica como manifestación de linfoma no Hodgkin primario de ojo, en diciembre 2003, en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México.

Paciente femenino de 49 años de edad, con antecedentes de corticopatía de tiempo no especificado, uveítis de ojo izquierdo de 8 meses de evolución en tratamiento a base de esteroide local, sin mejoría.

El cuadro clínico inició en marzo 2003 con dolor retroocular intenso, irradiado a región frontal y parietal, disminución de agudeza visual e hiperemia conjuntival, en tratamiento a base de esteroide local para uveítis; dificultad para deambulación con pérdida progresiva de fuerza muscular en extremidades inferiores y claudicación intermitente, 2 semanas antes de ingresar, cursó con desviación de la comisura labial a la derecha, cefalea intensa, disminución de agudeza auditiva del oído derecho y ataque al estado general. En los últimos 2 días, se agregó aumento de volumen de miembro pélvico derecho, con dolor e incapacidad para la deambulación.

A su ingreso TA 110/60, FC 100x', FR 28x', Temp. 37°C. Consciente, orientada en las 3 esferas, regular estado de hidratación, diaforética. Dextrostix 40mg%, con control posterior a reposición con dextrosa al 50%, de 120mg%.

Ojo derecho sin problemas, izquierdo con midriasis y coloboma, proptosis ocular y conjuntiva quemótica, hiperemia conjuntival y aumento de consistencia ocular (Figura 1). Fondo de ojo no valorable. Desviación de la comisura labial a la derecha. Cuello sin adenomegalias. Cardiopulmonar únicamente taquipnea. Abdomen normal. Extremidades superiores hiporreflexia y fuerza muscular 5/5; inferiores, la derecha con aumento del volumen y temperatura, llenado capilar 2", pulsos pedios y poplíteos disminuídos, hiporreflexia, Homans y Ollow positivos; la izquierda Homans dudoso.



Figura 1: Aspecto clínico de ojo izquierdo: hiperemia conjuntival (lesiones en salmón), midriasis, coloboma y proptosis.

Laboratorio: Hb 12.1g/dL, Hto 34.5%, leucocitos 3,890/mm³, neutrófilos totales 2,140/mm³, plaquetas 129,000/mm³.; glucosa 60mg/dL, urea 45mg/dL, creatinina 1.02mg/dL, sodio 140mmol/L, potasio 3.2mmol/L, LDH 507U/L, fosfatasa alcalina 53U/L, TP 15.7seg. y TTP 33.6seg. EGO: pH 5, nit (+), leucoc 20-24/campo, prot (+), sangre (++++).

Frotis de sangre periférica con reporte de metamieloides

Electrocardiograma y tele tórax normales.

Gasometría arterial: pH 7.34, pCO₂ 23.68mmHg, pO₂ 66.78mmHg, SO₂ 93.2%, Beb -11.2mmol/L, HCO₃ 12.6mmol/L, lactato 9.48mmol/L.

Eco doppler de extremidad inferior derecha: trombosis femoral superficial y profunda y trombosis poplítea y safena externa. Recibió tratamiento con heparina IV, manteniendo INR de 2.

Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo normal.

TAC órbitas oculares: engrosamiento del músculo ocular interno del ojo izquierdo (Figura 2).

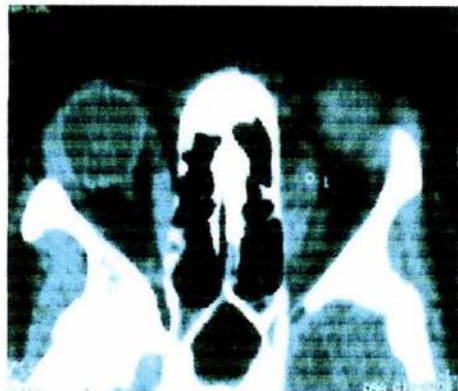


Figura 2: TAC órbitas oculares, dónde se muestra engrosamiento del músculo ocular interno de ojo izquierdo.

Se repuso potasio según requerimientos.

Evolucionó con 6 eventos de hipoglucemia que revirtieron al uso de dextrosa al 50%, siendo necesario continuar con soluciones glucosadas 10%, manteniendo dextrostix entre 80 y 100mg% y glucosas centrales de 120mg/dL; en la última semana de estancia intrahospitalaria, se mantuvo normoglucémica, sin aporte extra de glucosa parenteral (Figura 3).

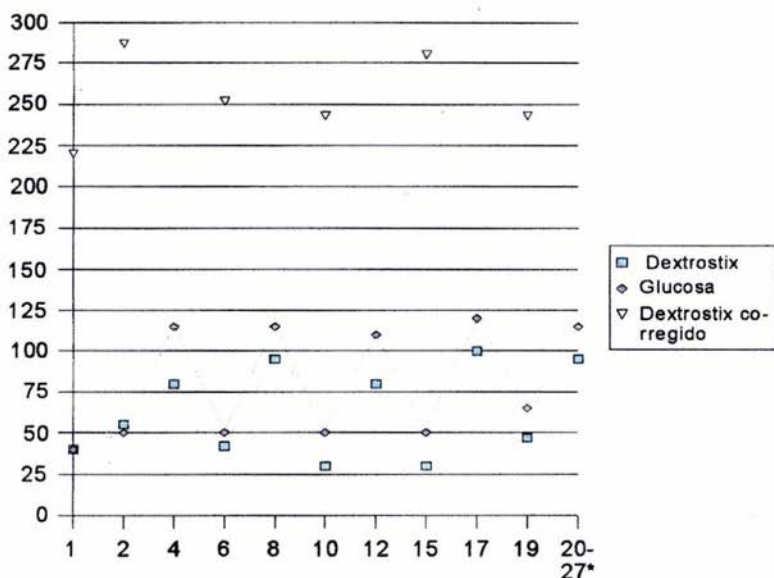


Figura 3: Representación de los 6 eventos de hipoglucemia [días 1, 2, 6, 10, 15 y 19 de estancia intrahospitalaria (EIH)] y su corrección con Dextrosa 50%. En la última semana (días 20-27 de EIH), la paciente se mantuvo normoglucémica, incluso el día que falleció.

Persistencia e incremento de acidosis mixta, de predominio láctica, pese al manejo con hiperhidratación, infusión de bicarbonato de sodio e incluso 2 sesiones de hemodiálisis. Los controles gasométricos variaron, con pH entre 7.17 y 7.56, HCO₃ entre 6 y 20mmHg, lactato de 6 y 30mmHg, CO₂ de 15 y 30mmHg, manteniendo saturación al 95-98% (Figura 4).

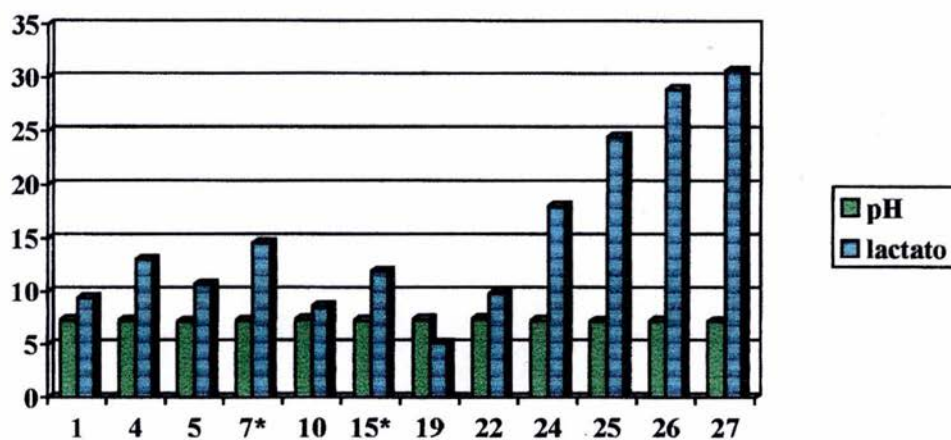


Figura 4: Evolución y comportamiento gasométrico del pH y lactato. Días 7* y 15* de EIH realización de hemodiálisis: se mantuvo pH e incrementó lactato. Día 26, aplicación de quimioterapia intravenosa e intratecal. Día 27, paciente fallece.

Audiometría derecha reportó probable corticopatía autoinmune.

Panel viral negativo incluyendo ELISA para VIH.

Depuración de creatinina y electrolitos urinarios normales.

Urocultivo positivo para *Escherichia coli*, y negativo posterior al uso de ciprofloxacino 400mg IV c/12hrs por 10 días.

Deterioro neurológico y ventilatorio que ameritó intubación orotraqueal.

Cursó con fiebre hasta de 40°C, documentándose neumonía nosocomial con cultivo de expectoración positivo para *Acinetobacter baumannii*, que revierte con imipenem 500mg IV c/6hrs por 10 días.

Hemocultivo negativo.

Cultivo de catéter Mahurkar positivo para *Acinetobacter baumannii*, sensible a imipenem.

Perfil tiroideo con hipertiroidismo primario, se inició manejo con levotiroxina 100mcg/día.

Ultrasonido tiroideo: nódulo tiroideo izquierdo.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): hipoglucorraquia, hiperproteorraquia; se inició manejo empírico para TB meníngea, que se suspende al recabar BAAR y PCR en expectoración negativos, así como cultivo negativo para *Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis)*.

Cultivo de LCR negativo para hongos y bacterias, incluyendo *M. tuberculosis*.

Presentó sangrado de tubo digestivo alto, por lo que se realizó endoscopia que reportó gastritis erosiva y realización de escleroterapia satisfactoria.

Exámenes inmunológicos negativos.

Ca 19-9, y antígeno carcinoembrionario negativos.

Inmunoglobulinas normales.

Cortisol normal.

Incrementó la hiperemia conjuntival y proptosis izquierdas, por lo que se realizó biopsia conjuntival de ojo izquierdo que reportó linfoma no Hodgkin, con inmunohistoquímica: CD20 (PAN-B) (+), CD33 (PAN-T) (-), CD38 (+), CD43 (+), KAPPA (+), LAMBDA (+).

Impronta y biopsia de hueso: probable infiltración.

Incrementó la acidosis mixta, predominando lactosis, con reporte de lactato hasta 30, pH 7.17 y CO₂ 15.5mmHg (Figura 4)

Ameritó uso de dopamina a dosis beta y noradrenalina a 30mcg.

Se inició quimioterapia intratecal con metotrexate e hidrocortisona.

Veinticuatro horas después presentó paro cardiorrespiratorio irreversible a maniobras de RCP avanzada.

Necropsia parcial de ojo izquierdo y encéfalo, confirmó diagnóstico histopatológico (linfoma no Hodgkin de células grandes de alto grado de malignidad, de estirpe B monoclonal a la cadena lambda, de ojo izquierdo,

infiltrante a partes blandas periorbitarias y SNC), e inmunohistoquímica (Figura 5 y 6)).

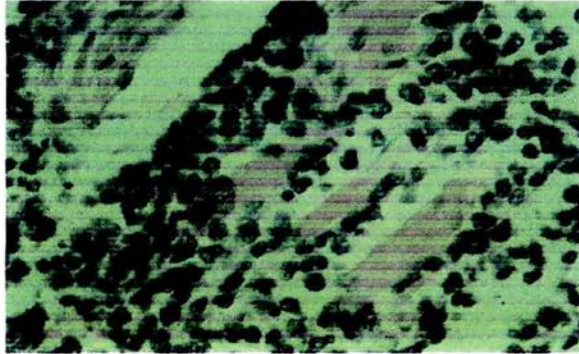


Figura 5: Detalle de células neoplásicas linfoides (40x, tinción H y E), donde se identifican células con núcleo hiper cromático, citoplasma escaso y polimorfismo infiltrando a tejidos periorculares.

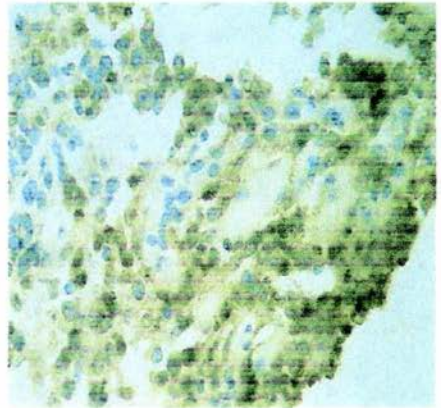
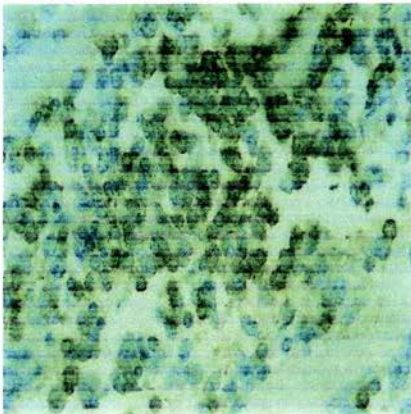


Figura 6: Reacción de inmunoperoxidasa positiva a cadena lambda y CD20 que corroboran la estirpe B de las células linfoides neoplásicas.

DISCUSIÓN

El lactato es un intermediario común de la glucólisis, que es producida por la degradación tisular en el cuerpo; es tanto precursor como producto final del metabolismo de la glucosa. Una conversión acelerada de glucosa a lactato en comparación con la conversión de lactato a glucosa, puede ser la causa de hipoglucemia. Poco se conoce acerca de los factores que intervienen en la producción y utilización fisiológica del lactato⁽²⁾.

El acúmulo de ácido láctico se debe a la disminución de la utilización del ácido pirúvico como sustrato del ciclo de Krebs⁽²⁰⁾. Cuando una molécula de glucosa se metaboliza de manera anaeróbica a ácido láctico, representa apenas el 5% de energía que se produce cuando una molécula de glucosa se metaboliza aeróbicamente a dióxido de carbono y agua⁽¹⁵⁾. En el caso de los alcohólicos desnutridos, la deficiencia de tiamina produce acúmulo de piruvato y secundariamente, acidosis láctica. Cuando existe deficiencia hereditaria de piruvato deshidrogenasa, se presentan síntomas semejantes de acidosis láctica, en especial después de la administración de glucosa. En el caso de las neoplasias, se considera que por la frecuencia de estar involucrada la glándula hepática, ésta sea la causa de la sobreproducción de lactato y las bajas reservas de glucagón en el organismo, condicionando de esta manera, tanto lactosis como hipoglucemia⁽⁴⁾.

El linfoma primario de ojo puede presentarse aislado o con infiltración al SNC. Su incidencia ha aumentado en paciente con VIH positivo. Su manifestación asociado a trastornos metabólicos del tipo acidosis láctica-hipoglucemia, es todavía más infrecuente.

En un estudio realizado en diferentes hospitales de Tennessee 2001⁽⁴⁾, la revisión bibliográfica arrojó un total de 53 pacientes, de estos, 28 cursaron con linfoma (20 hombres y 8 mujeres) y 25 con leucemia. Cuarenta y tres presentaron infiltración al hígado, y la hipoglucemia se presentó en 20 pacientes. La acidosis láctica estuvo asociada a diferentes tipos histológicos de linfoma (cuatro tuvieron enfermedad de Hodgkin y 24 no Hodgkin), y fue la primera manifestación clínica en 17 pacientes, en 4 se diagnosticó junto con la enfermedad y en 7 durante su evolución. En 8 pacientes, la acidosis láctica se asoció a hipoglucemia. De los 28 casos, uno tuvo infiltración a cerebro, uno a cabeza (sin especificar sitio), y sólo 1 incluyó órbita ocular izquierda. Dos pacientes tuvieron remisión completa del

problema metabólico al responder favorablemente a quimioterapia; en 9 pacientes, la acidosis láctica persistió hasta la muerte, pero 7 de ellos, no recibieron quimioterapia; en 9 pacientes, la acidosis láctica remitió pero recurrió durante la progresión de la enfermedad de fondo; los 8 restantes mejoraron parcialmente para después cursar con deterioro progresivo hasta la muerte.

En el caso de esta paciente, es relevante destacar que se trató de una mujer joven, inmunocompetente, regularmente nutrida, sin antecedentes ni intoxicación aguda por alcoholismo y que inició con cuadro clínico de uveítis refractaria a tratamiento. No cursó con síntomas B (pérdida de peso y fiebre), lo que no permitió relacionar su padecimiento con una neoplasia. La presencia de acidosis láctica e hipoglucemia, fue prácticamente hallazgo bioquímico, ya que no había antecedentes de dificultad ventilatoria, diaforesis ni somnolencia. Por la presencia de lesión de pares craneales izquierdos (III, VI y VII) y cuadro agudo de trombosis venosa en miembro inferior derecho corroborado por Eco Doppler, se consideró la posibilidad diagnóstica de un evento isquémico cerebral, que se descartó al realizar TAC de cráneo.

La presencia y persistencia de acidosis láctica y 6 eventos de hipoglucemia, condicionó iniciar manejo con mecanismos buffer (infusión de bicarbonato de sodio, infusión de insulina y hemodiálisis en 2 ocasiones) y reposición de glucosa en infusión. Hubo respuesta satisfactoria de manera momentánea para posteriormente ser estacionaria y tendiente al deterioro. De acuerdo a la literatura, la infiltración a la glándula hepática puede ser la causante del desequilibrio metabólico. En este caso no hubo datos clínicos, bioquímicos, ni radiológicos que apoyaran esta posibilidad.

Las complicaciones como urosepsis y neumonía nosocomial, no justificaron la acidosis láctica e hipoglucemia ya que estas alteraciones se presentaron desde su inicio, y una vez que fue corregida la sepsis, no hubo mejoría ni remisión del problema metabólico. Sin embargo, considero sí favorecieron la persistencia de las mismas y contribuyeron al deterioro progresivo y mal pronóstico de la paciente a corto plazo.

La posibilidad de haber estado cursando con TB meníngea por el resultado de LCR, se descartó al obtener cultivo para *M. tuberculosis* y PCR negativos. Y el cuadro de gastritis erosiva, se debió tanto a un estado hiperdinámico por estrés emocional, como por anticoagulación con

heparina. El problema de insuficiencia y trombosis venosa periférica remitió al mantener INR de 2.

Debido al incremento de hiperemia conjuntival y proptosis izquierdas, se documentó hipertiroidismo primario, sin que bibliográficamente fuese la causa del descontrol metabólico. Y ya que la TAC de órbitas no orientó sobre otra posibilidad diagnóstica, se decidió realizar biopsia del sitio afectado, obteniendo de esta manera el diagnóstico definitivo.

El linfoma en pacientes inmunocompetentes requiere una alta sospecha diagnóstica, ya que por la falta de síntomas o signos patognómicos, se precisa el estudio citológico o biopsia, e incluso, en ocasiones, sólo el estudio postmortem es determinante. Otras posibilidades diagnósticas incluyen niveles altos de IL-10 en el vítreo, biopsia transescleral, aspirado subretiniano con aguja fina por vía transvítrea de la masa tumoral (lesión polo posterior) y la paracentesis de cámara anterior (hipopion). Los hallazgos tomográficos aunque no son definitivos, están presentes en el 60-70% de los casos de linfoma primario de ojo y del SNC, sobre todo al utilizar doble contraste. La resonancia nuclear magnética con gadolinio es la técnica de elección para detectar lesiones cerebrales subclínicas. La punción lumbar muestra células tumorales en el 25% de los casos⁽⁴⁾. Desafortunadamente en este caso, la necropsia sólo se realizó de manera parcial (ojo izquierdo y encéfalo) por indicación del familiar de la paciente, lo que permitió confirmar el diagnóstico patológico, pero no descartar metástasis a distancia; sin embargo, por el reporte tomográfico de cráneo y tóraco-abdominal, LCR y biopsia e impronta de hueso, excluimos esta posibilidad.

El tratamiento para la acidosis láctica se basa en la alcalinización del pH, que contempla bicarbonato de sodio, trometamina, diálisis y dicloroacetato^(4,12,13); sin embargo en los casos de LNH, la remisión de la acidosis láctica será secundaria al uso de quimioterapia efectiva⁽⁴⁾. Esto se comprobó en el caso de esta paciente, ya que no sólo la administración de glucosa y bicarbonato de sodio fue contraproducente, sino también la hiperhidratación y eventos hemodialíticos, favoreciendo de esta manera, un ciclo vicioso. Pese

a estas circunstancias, se decidió mantener con un pH por arriba de 7.2 para evitar comprometer más la función hemodinámica (miocardio, glomérulo, etc.), favorecer la respuesta a las catecolaminas y adecuada oxigenación tisular^(1,4).

En cuando al linfoma no Hodgkin primario de ojo, el tratamiento incluye la utilización de quimio y/o radioterapia dependiendo de la presencia o no

de infiltración a SNC, tejidos perioculares y/o diseminación sistémica. Con esta paciente, una vez que se tuvo el diagnóstico patológico, se inició tratamiento a base de quimioterapia intratecal, para posteriormente continuarla aunada a quimioterapia intravenosa y radioterapia local. Sin embargo, sus condiciones generales eran deplorables y no toleró la primera sesión, falleciendo 24 horas después.

Es importante resaltar que esta paciente cursó con cuadro inicial típico del linfoma de Hodgkin primario de ojo, sin embargo, el retraso diagnóstico se debió a la falta de experiencia médica para la sospecha etiológica lo que ocasionó retardo en el tratamiento definitivo. Por lo tanto, considero que en lo subsecuente, la presencia de cuadros de uveítis, vitritis e incluso glaucoma refractarios al tratamiento, independientemente del sexo y edad del paciente, nos deben obligar a pensar en la posibilidad de un linfoma, así como la asociación de acidosis láctica e hipoglucemia como una manifestación inicial o condición concomitante de neoplasia.

CONCLUSIONES

La presentación de una asociación de acidosis láctica e hipoglucemia, per se es rara, nos debe hacer pensar en la posibilidad de estar relacionados con una enfermedad neoplásica, y de ellas, la que bibliográficamente presenta mayor frecuencia, es el linfoma no Hodgkin. En el caso de nuestra paciente, el diagnóstico se realizó por biopsia de conjuntiva y se confirmó en estudio post-mortem. Tuvo mala respuesta tanto a alcalinizantes intravenosos como a soluciones glucosadas y hemofiltración.

Lamentablemente no se pudo realizar necropsia completa para descartar infiltración sistémica; pese a ello, el estudio tomográfico toracoabdominal se reportó normal. Se inició quimioterapia intratecal, falleciendo 24hrs después por lactosis y lisis tumoral.

Por lo que se concluye:

1. El linfoma no Hodgkin primario de ojo ocupa el 1% de las neoplasias extraganglionares.
2. Tienen una elevada tendencia a invadir SNC.
3. La presentación de un cuadro clínico de uveítis, vitritis o glaucoma refractario a tratamiento, debe hacer sospechar la presencia de linfoma no Hodgkin primario de ojo.
4. Su asociación a acidosis láctica e hipoglucemia es extremadamente infrecuente y sinónimo de peor pronóstico.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Forsythe Sean M., Schmidt Gregory A.. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. CHEST 2000;117:260-267.
- 2.- Deyrin Daniel, Balko Christine. Glucose-lactate inter-relations in man. NEJM1972;287(3):132-137.
- 3.- Goodgame J. Thomas, Pizzo Jr. Phillip, Brennan Murray F.. Iatrogenic lactic acidosis. Cancer 1978;42:800-803.
- 4.- Sillos Elaine M., Sheenep Jerry L., Burghen GeorganA., Pui Ching-Hon., Behm Frederick G., Sandlund John T. Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies. Cancer 2001;92:2237-2246.
- 5.- Sans-Sabrafen J., Besses Raebel C. Vives Corrons J.L., Castillo Cofiño R., Woessner Casas S. Linfoma no Hodgkin. Hematología clínica. Harcourt. 2002:439-484.
- 6.- Cortina Pedro, Navea Amparo, Díaz Manuel. Linfoma intraocular y otros tumores. <http://www.oftalmo.com/sida/CAP49.HTM>
- 7.- López Juan S., Chan Chi-chao, Burnier Miguel., Rubin Benjamín., Nussenblatt Robert B. Immunohistochemistry findings in primary intraocular lymphoma. American Journal of Ophthalmology.1991;112(4):472-474.
- 8.- Wilson David J., Braziel Rita, Rosenbaum James. Intraocular lymphoma. Immunopathologic analysis of vitreous biopsy specimens. Arch Ophthalmol.1992;110:1455-1458.
- 9.- Whitcup Scott M., De Smet Marc D., Rubin Benjamin I., Palestine Alan G., Martin Daniel F., Burnier Miguel Jr., et al. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. Ophthalmology 1993;100:1399-1406.
- 10.- Char Devron H., Ljung Britt-Marie, Miller Theodore, Phillips Theodore. Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma). Diagnosis and management. Ophthalmology 1988;95:625-630.

- 11.- Knowles Daniel M., Jakobiec Frederick A., McNally Lois, Burke Jerome S. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Human pathology* 1990;21(9):959-973.
- 12.- Nadiminti Yallappa, Wang Jen C., Chou Shyan-yih, Pineles Edward, Tobin Mark S. Lactic acidosis associated with Hodgkin's disease. *NEJM* 1980;303(1):15-17.
- 13.- Fields A.L.A., Wolman S.L.(+), Halperin M. L. (+). Chronic lactic acidosis in a patient with cancer: therapy and metabolic consequences. *Cancer* 1981;47:2026-2029.
- 14.- Adan, A. Cirugía vitreorretiniana y uveítis. <http://www.ofthalmored.com/vitreorretiniana/capitulo16.htm>
- 15.- Char Devron H., Ljung Britt-Marie, Deschénes Jean, Miller Theodore R. Intraocular lymphoma: immunological and cytological analysis. *British Journal of Ophthalmology* 1988;72:905-911.
- 16.- Dávila Rosa M.. Biopia por aspiración con aguja fina de tumores intraoculares. conganat.uninet.edu/IVCVHAP/CONFERENCIAS/Davila
- 17.- Hollender A., Kvaloy S., Nome O., Skovlund E., Lote K., Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Annals of Oncology* 2002;13:1099-1107.
- 18.- Giles Francis J., Vose Julie M., Do Kim-Anh, Johnson Marcella M., Manshour Taghi, Bociek Gregory et al. Circulating CD20 and CD52 in patients with non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. *British Journal of Haematology* 2003;123:850-857.
- 19.- Finger Paul, Saornil María, Vecilla Gerardo. Linfoma introcular. Eyecancer network. pfinger@eyecancer.com.
- 20.- Field Michael, Block Jerome B., Levin Robert, Rall David P. Significance of blood lactate elevations among patients with acute leukemia and other neoplastic proliferative disorders. *American Journal of Medicine* 1966;40:528-547.

- 21.- Fraley Donald S., Adler Sheldon, Bruns Frank J., Zett Barbara. Stimulation of lactate production by administration of bicarbonate in a patient with a solid neoplasm and lactic acidosis. *NEJM* 1980;6:1100-1102.
- 22.- Balzarotti M., Spina M., Sarina B., Magagnoli M., Castagna L., Milan I., et al. Intensified CHOP regimen in aggressive lymphomas: maximal dose intensity and dose density of doxorubicin and cyclophosphamide. *Annals of Oncology* 2002;13:1341-1346.
- 23.- Emmanouilides C., Territo M., Menco H., Patel R., Rosen P. Mitoxantrone-cyclophosphamide-rituximab: an effective and safe combination for indolent NHL. *Hematological oncology* 2003;21:99-108.
- 24.- Martinelli Giovanni, Laszlo Daniele, Bertolini Francesco, Pastano Rocco, Mancuso Patrizia, Calleri Angelica, et al. Chlorambucil in combination with induction and maintenance rituximab is feasible and active in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *British Journal of Haematology* 2003;123:271-277.
- 25.- Zelenetz A. D., Hamlin P., Kewalramani T.. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 14 (supl 1):i5-i10,2003.
- 26.- Di Comité G, Dagna L, Piatti PM, Monti LD, Tantardini F., Praderio L. Hypoglycaemia and lactic acidosis in a MALT non Hodgkin's lymphoma. *Leuk lymphoma* 2002;43(4):1341-1342.