



ARTÍCULO BREVE

Muerte súbita por embolismo pulmonar graso y síndrome torácico agudo en paciente con anemia de células falciformes



Sandra Liliana Quijano Moreno* y Carlos Vidal Puga

Unidad de Gestión Clínica Biotecnología, Unidad Funcional de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

Recibido el 24 de julio de 2013; aceptado el 8 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 26 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE

Anemia de células falciformes;
Embolismo pulmonar graso;
Síndrome torácico agudo;
Hidroxiurea

KEYWORDS

Sickle cell disease;
Pulmonary fat embolism;
Acute chest syndrome;
Hydroxyurea

Resumen El síndrome torácico agudo (STA) es una de las complicaciones más frecuentes de las crisis vasooclusivas en pacientes con anemia de células falciformes; en adultos se manifiesta frecuentemente con dolor torácico y disnea.

El embolismo pulmonar graso (EPG) es una de las causas principales de STA. Presentamos un caso donde concurren las 2 entidades, en una mujer de 31 años de edad con antecedentes de anemia de células falciformes de larga evolución y múltiples ingresos hospitalarios, que ingresa por crisis vasooclusiva dolorosa que logra estabilizarse y 4 días después desarrolla un STA, infarto de huesos largos, presentando súbitamente hipotensión con desaturación refractaria a maniobras de reanimación. En la autopsia se demostró la presencia de EPG masivo bilateral.

© 2013 SEAP y SEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Sudden death due to pulmonary fat embolism and acute chest syndrome in patients with sickle cell anemia

Abstract The acute chest syndrome (ACS), one of the most frequent complications of vaso-occlusive crisis in patients with sickle cell anemia, is often manifested in adults with chest pain and dyspnea.

Fatty pulmonary embolism (FPE) is a major cause of ACS. We present a case where the two entities concur in a 31 year old woman with a longstanding history of sickle cell anemia and multiple hospital admissions. She presented with a painful vaso-occlusive crisis which was successfully controlled. However, four days later she developed an ACS, long bone infarction followed by sudden onset of refractory hypotension. The autopsy showed bilateral massive FPE.

© 2013 SEAP y SEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanliqui@hotmail.com (S.L. Quijano Moreno).

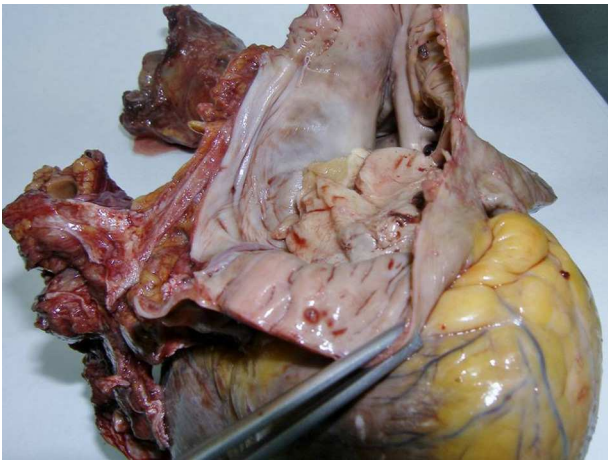


Figura 1 Imagen macroscópica que muestra trombo amarillento en aurícula derecha.

Introducción

El síndrome torácico agudo (STA) es una de las complicaciones más frecuentes y peligrosas de las crisis vasooclusivas en personas con anemia de células falciformes, su cuadro clínico es de inicio súbito, la intensidad de los síntomas y signos se podría comparar con una neumonía bacteriana; casi siempre con compromiso multilobar, hipoxia severa y rápido deterioro. La recuperación depende de un adecuado

soporte de oxígeno a órganos vitales, el mantenimiento de la volemia, el control del dolor, la antibioticoterapia empírica (hasta tener resultados de los cultivos), transfusiones y plasmaféresis.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con anemia de células falciformes tiene un episodio de STA durante su vida; la tasa de mortalidad por este ronda el 10% por cada episodio^{1,2}. El STA es la segunda causa más frecuente de hospitalización y es el responsable del 25% de las muertes en los adultos con anemia de células falciformes³.

La hidroxiurea al mejorar la reología de los hematíes disminuye las recaídas ejerciendo así un efecto preventivo.

Caso clínico

Mujer de 31 años de edad, raza caucásica, con antecedentes de: anemia de células falciformes y múltiples ingresos hospitalarios por crisis vaso oclusivas dolorosas y/o hemolíticas. Tratamiento de base con ácido fólico e hidroxiurea (última que suspendió 2 años atrás por embarazo). Acude a urgencias por dolor torácico típico y diaforesis sin hemólisis asociada, descartándose episodio coronario agudo.

Tras la instauración del tratamiento se logra la estabilización del cuadro inicial. Tres días después inicia con dolor intenso localizado en espalda y miembro inferior izquierdo que requiere incrementar manejo analgésico opioide. Un día después presenta crisis hemolítica e inestabilidad hemodinámica. Ingresa en la unidad de cuidados intensivos donde se intensifica el tratamiento, presentando horas después

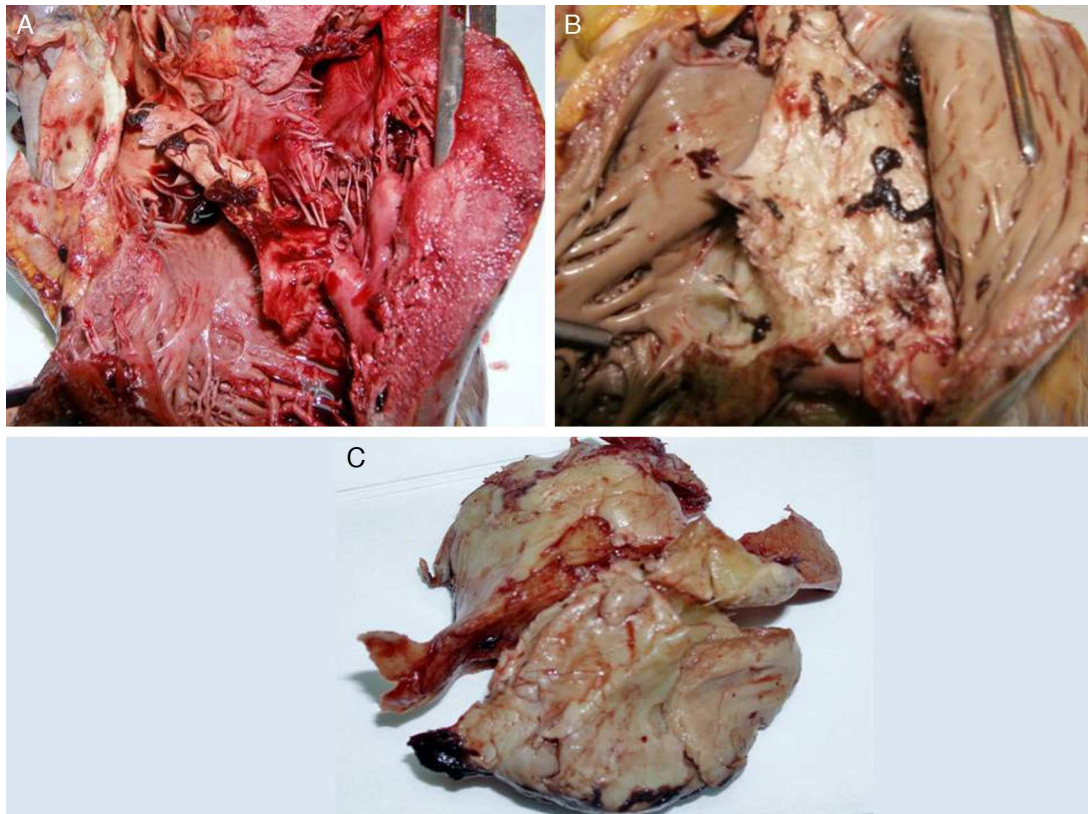


Figura 2 Imagen macroscópica donde se observa: hipertrofia ventricular izquierda (A), mayor detalle del trombo auricular derecho (B), y trombo auricular extraído de cavidades derechas (C).

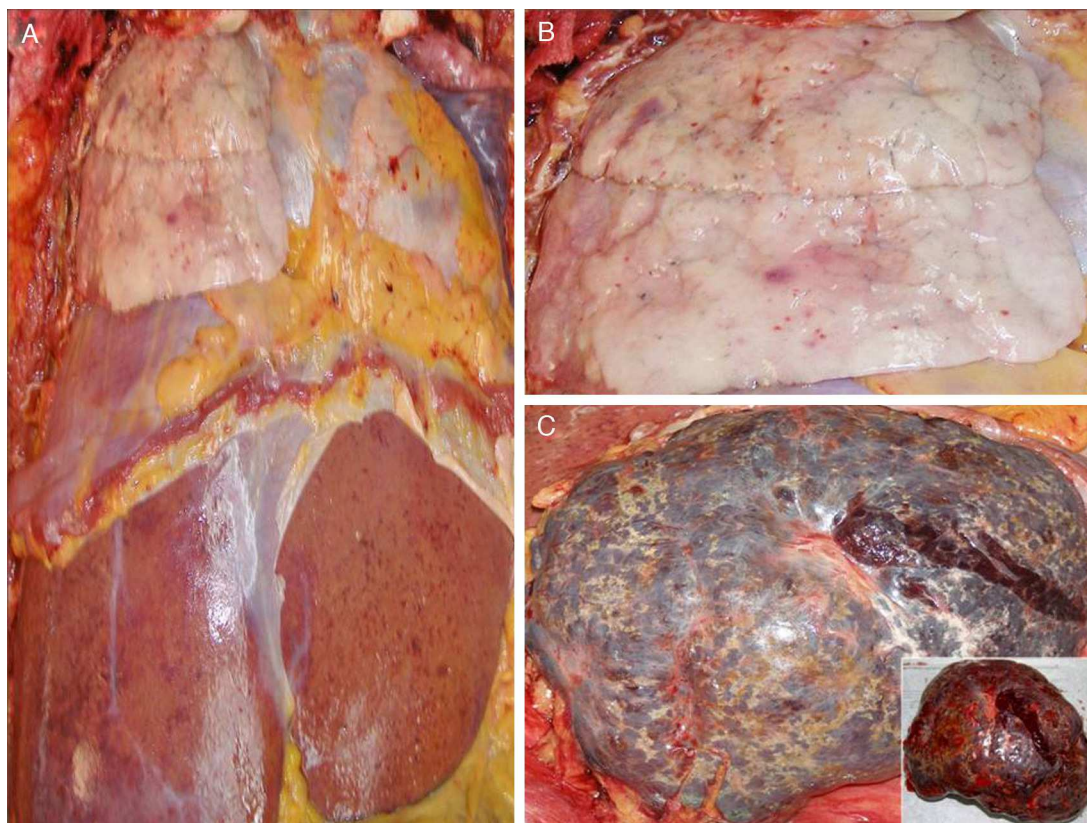


Figura 3 Imagen macroscópica donde se observan: cavidades torácica y abdominal, pulmón, hepatomegalia, hígado tenso y congestivo con punteado hemorrágico (A), pulmón desvitalizado (B), esplenomegalia; nótese el aspecto congestivo del bazo (C).

de forma súbita hipotensión con desaturación refractaria a maniobras de reanimación a las que no sobrevivió.

con aspecto congestivo, consistencia firme y esclerosado (fig. 3C). No se evidenciaron otros hallazgos de interés.

Estudio macroscópico de la autopsia

Examen interno de la cavidad torácica.

Examen macroscópico cardíaco

Cardiomegalia: 490 g (fig. 1). Con hipertrofia ventricular izquierda (fig. 2A) y dilatación ventricular derecha (grosor pared ventrículo izquierdo: 2,3 cm, grosor pared ventrículo derecho: 1,4 cm), trombo amarillento en aurícula derecha (figs. 1 y 2B) adherido a la pared vascular que se extiende a través de la válvula tricúspide y ocupa el ventrículo derecho-salida de la arteria pulmonar «trombo *antemortem*» (fig. 2C), trombos en arterias pulmonares principales. Pulmones: volumen pulmonar ligeramente aumentado (pulmón derecho: 475 g, pulmón izquierdo: 425 g), pulmones desvitalizados con tonalidad amarillenta (figs. 3A y B). Presencia de espuma en escasa cuantía en vías aéreas.

Cavidad abdominal

Hepatomegalia: 2.166 g. Hígado tenso y congestivo, con punteado hemorrágico (fig. 3A). Esplenomegalia: 925 g, bazo

Estudio microscópico de la autopsia

Los hallazgos microscópicos más relevantes se localizaron en el sistema cardiopulmonar: trombo de fibrina en cavidades derechas con infiltrado inflamatorio agudo y crónico, congestión pulmonar generalizada, edema intersticial e intra alveolar, depósito de fibrina (signos de edema agudo de pulmón de predominio derecho), embolia grasa en vasos pulmonares de pequeño, mediano y gran calibre (fig. 4). Trombos de fibrina en vasos de pequeño calibre.

Hígado: hepatocitos con atrofia y necrosis isquémica, grados variables de fibrosis periportal, distensión de sinusoides con drepanocitos, células de Kupffer eritrofagocíticas y hemosiderina.

Bazo: congestivo, hemodiluido, pérdida de pulpa roja y blanca.

Discusión

La anemia de células falciformes es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes en el mundo. Se asocia con una elevada morbilidad y reducción de la esperanza de vida. Dentro de las complicaciones derivadas de esta enfermedad, las pulmonares conllevan una elevada morbimortalidad.

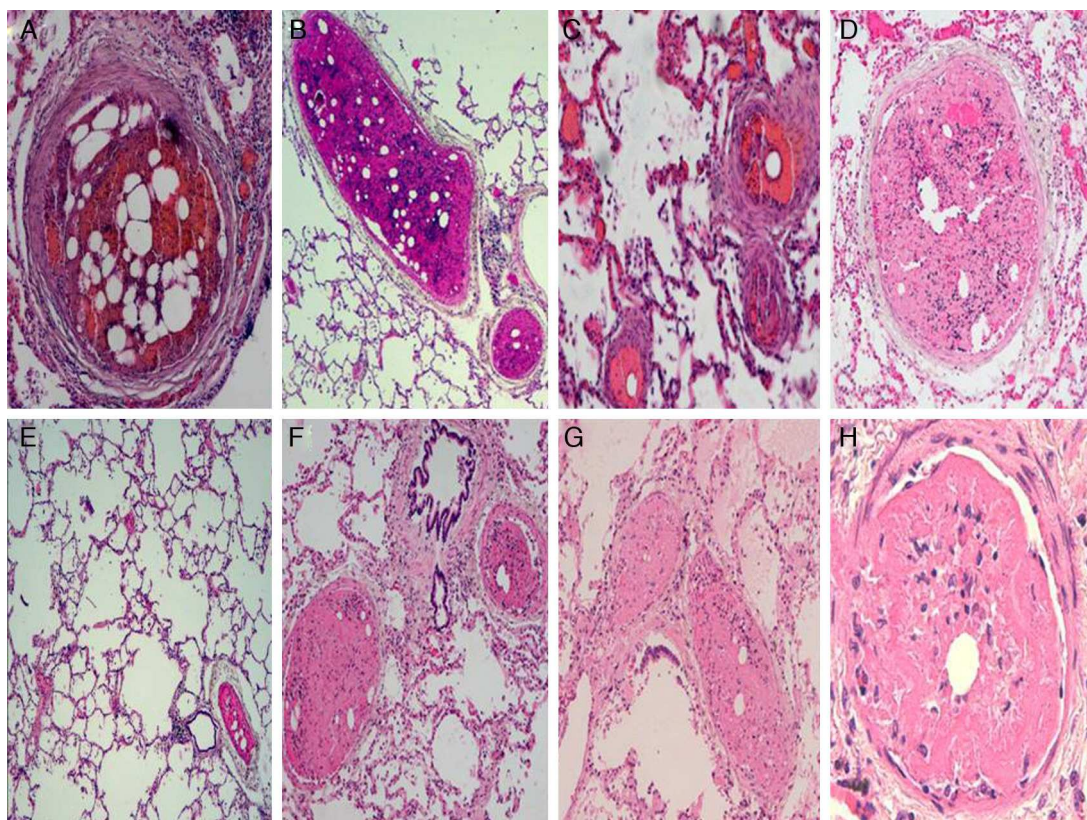


Figura 4 Embolismo pulmonar grasa en vasos de pequeño, mediano y gran calibre: A) (H&E, 200×); B) (H&E, 400×); C) (H&E, 200×); D) (H&E, 400×); E) (H&E, 100×); F) (H&E, 200×); G) (H&E, 400×), y H) (H&E, 400×).

El STA es una forma de daño pulmonar agudo que puede progresar a síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)³. La hipoxemia resultante de los trastornos de perfusión da lugar a un incremento de la polimerización de la hemoglobina S, produciéndose un círculo vicioso de muy mal pronóstico si se deja a su evolución natural. Es la segunda causa de ingreso hospitalario y responsable de la mortalidad en el 25% de estos pacientes⁴. Con la instauración de un tratamiento precoz y adecuado se puede reducir la elevada la mortalidad asociada a este.

El STA es más frecuente en niños y adolescentes. El 80% de pacientes que desarrollan un episodio presentarían recurrencias. Aunque la patogenia no es completamente conocida, una alteración en la producción de óxido nítrico en la célula endotelial puede tener un papel importante.

Las crisis pulmonares pueden depender del embolismo grasa de la médula ósea infartada (embolia grasa pulmonar) o de la trombosis venosa. La oclusión de grandes vasos pulmonares es una causa frecuente de muerte súbita, el edema pulmonar y la necrosis de la pared alveolar conllevan a la frecuente aparición de una enfermedad crónica en la que además existe limitación ventilatoria⁵.

La etiología del STA se atribuye a: infecciones, fenómenos vasooclusivos o ambos simultáneamente⁵. Las infecciones son la causa más común responsables del 50% de los casos. Los agentes que se han relacionado son: *Streptococcus pneumoniae* (más común¹), *Mycoplasma*, *Chlamydia pneumoniae*, VRS³, *Citomegalovirus*, virus influenza, adenovirus, parvovirus B-19 (provoca lesión y necrosis de la médula ósea permitiendo la liberación de grasa, el émbolo grasa circula y

se aloja en la microvasculatura pulmonar provocando lesión aguda del pulmón, así como aumento de fenómenos vasooclusivos debido a la hipoxemia¹).

Otras enfermedades que se presentan como STA incluyen: tromboembolismo (TEP) con infarto, trombosis *in situ*, infarto óseo de las estructuras de la cavidad torácica, edema pulmonar, hipoventilación por dolor, uso excesivo de narcóticos y sobrehidratación. Estas alteraciones actúan como desencadenantes y agravantes del STA.

Los factores de riesgo de STA incluyen: edad (niños y adolescentes), niveles bajos de hemoglobina fetal (HbF), niveles elevados de hemoglobina S (HbS), leucocitosis, antecedente de STA previo, necrosis ósea avascular.

Las manifestaciones clínicas difieren en niños y adultos, en los primeros se caracteriza por infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, fiebre, tos productiva, dolor torácico, disnea y sibilancias⁶. En adultos dichas manifestaciones están precedidas por crisis vasooclusivas y se presentan más frecuentemente con dolor torácico y disnea. Los infartos en las costillas constituyen una causa primaria de STA, cuando el dolor óseo es seguido por una reacción del tejido blando, pleuritis, fractura, hiperventilación y atelectasia⁷. Hematológicamente el STA se caracteriza por disminución súbita de la concentración de hemoglobina y un aumento en la cantidad de plaquetas y leucocitos⁴. Su diagnóstico es eminentemente clínico, las pruebas de laboratorio son inespecíficas y las radiografías de tórax se limitan a mostrar la presencia de un nuevo infiltrado pulmonar que puede no estar presente en todos los casos (examen físico normal y Rx de tórax normal⁸). No existe un tratamiento específico,

las medidas incluyen antibioticoterapia empírica⁶, control del dolor, soporte con líquidos endovenosos y oxígeno. En casos severos se puede llegar a requerir soporte ventilatorio en la unidad de cuidados intensivos, transfusión sanguínea y plasmaféresis (como medida para reducir la presencia en el plasma de aquellos factores que están produciendo los fenómenos vasooclusivos).

En los pacientes con formas severas de la enfermedad se han utilizado diversos tratamientos, pero el más eficaz ha demostrado ser la hidroxiurea⁴ un fármaco quimioterapéutico administrado por vía oral que ejerce su acción beneficiosa a través de diversos mecanismos⁹ que interfieren con la polimerización de la hemoglobina S mejorando así la reología de los hematíes.

El embolismo pulmonar graso (EPG) ha sido descrito y verificado en los últimos años como una de las causas principales del STA¹⁰. Existe correlación entre infarto de la médula ósea de huesos largos y la aparición de infiltrados pulmonares. Los estudios autopsícos de pacientes con anemia de células falciformes revelan la presencia de EPG (entre el 13-75%¹ de los casos, el origen del émbolo se presume que está en la médula ósea infartada, la cual liberaría tejido graso a los capilares venosos medulares. Estos enviarían émbolos y ácidos grasos a la vasculatura pulmonar). En muchos casos el EPG está precedido por dolor en huesos largos durante una crisis vasooclusiva. El cuadro clínico en adultos puede manifestarse como fiebre, tos y dolor torácico, seguido de insuficiencia cardíaca derecha-colapso hemodinámico y muerte.

En nuestra paciente, la cascada de acontecimientos que llevaron a un desenlace fatal fueron crisis vasooclusivas dolorosas, infarto de huesos largos, STA, EPG masivo en ambos pulmones que dio lugar a oclusión vascular pulmonar la cual evolucionó rápidamente a un síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia cardíaca derecha con colapso hemodinámico y muerte súbita. La gravedad del cuadro clínico impidió la realización de pruebas complementarias.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la

publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Eckardt P, Raez L, Temple DJ. Síndrome torácico agudo en pacientes con anemia de células falciformes. *Rev Med Hered.* 1997;8:112-115.
2. Vichinsky E, William's R, Das M. Pulmonary fat embolism. Distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood.* 1944;83:3107-12.
3. Díaz de Heredia Rubio C. Complicaciones pulmonares de la drepanocitosis. *An Pediatr (Barc).* 2005;62 Supl 1:S12-7.
4. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles An. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 2000;342:1855-65.
5. Guerra Paredes M, Camacho Machín ML, Fortun Prieto A. Función pulmonar en pacientes con anemia drepanocítica. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río.* 2005;9(3).
6. Bernard AW, Yasin Z, Venkat A. Acute chest syndrome of sickle cell disease. *Hosp Physician.* 2007;43:15-23.
7. Rucknagel DL. The role of ribe infarcts in the acute chest syndrome of sickle cell disease. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001;20:137-54.
8. Vichinsky E, Styles L. Pulmonary complications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10:1275-87.
9. Davies S, Olujohungbe A, Jones AP. Hidroxiurea para la enfermedad de células falciformes (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. [consultado 15 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de: The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Vichinsky E, William's R, Das M. Pulmonary fat embolism. A distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood.* 1944;83:3107-12.