

PROGRAMA CIENTÍFICO

Casos clínico-citológicos

COORDINADORES: J.M. RAYA. *Tenerife*
M.A. DURÁN. *Palma de Mallorca*

Caso 1

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE FIEBRE RECURRENTE

S. DEL CASTILLO¹, A. FERNÁNDEZ², E. CLAVIJO³,
A. CAMPOS¹, A. ROSELL¹, R. GARCÍA¹,
M.P. QUEIPODELLANO¹, I. PÉREZ¹, M.J. MORENO¹,
M. NARBONA¹, S. DE LA TORRE¹ Y G. RAMÍREZ
*Servicios de ¹Hematología, ²Análisis Clínicos y ³Microbiología.
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.*

Historia clínica: Mujer de 25 años de edad sin hábitos tóxicos ni otros antecedentes de interés, salvo anemia ferropénica por polimenorrea. Acude a Urgencias a finales de junio de 2004, por escalofríos y fiebre de hasta 40 °C de 4 días de evolución, de predominio vespertino, que no cede con ibuprofeno y que se acompaña de cefalea intensa con sensación de punzada holo craneal. La paciente no refiere datos de focalidad infecciosa. Achaca el cuadro a una posible insolación, ya que el día anterior había estado realizando, como trabajo ocasional, labores de azafata en una convención realizada en un campo de golf, directamente sobre la hierba y al sol. Otras tres compañeras que trabajaron con ella tenían también fiebre con vómitos. Las tres habían comido lo mismo.

Exploración física: Ningún hallazgo patológico, salvo la hipertermia. No se observa tampoco la presencia de picaduras de insectos en las piernas ni en ninguna otra zona de la piel.

Pruebas complementarias: Leucocitos $6,91 \times 10^9/l$ (granulocitos, 87 %; linfocitos, 4 %; monocitos, 8 %; eosinófilos, 1 %); Hb 102,9 g/l; VCM 86 fl; plaquetas $23 \times 10^9/l$. Glucosa, urea, creatinina, iones, GOT, GPT, bilirrubina, GGT, B₁₂, ácido fólico, coagulación y orina: todos normales. VSG 57 mm, sideremia 40 µg/dl, transferrina 440 mg/dl, ferritina 80 µg/l (1 mes después 5), PCR 11,3 mg/dl. Ante el hallazgo de trombocitopenia se solicita revisión del frotis de sangre periférica donde, junto a neutrofilia con desviación a la izquierda, refuerzo de granulación secundaria y vacuolización ocasional en granulocitos, se cuentan $70 \times 10^9/l$ plaquetas por el método de Fonio, de tendencia ligeramente macrocítica, y se observa en serie roja moderada microcitosis con hipocromía. Llama la atención del observador la presencia de unas

formaciones filamentosas onduladas de aspecto espiroquetiforme, de entre 7 y 30 µ de longitud, que se repiten en casi todos los campos, y que se identifican como *Borrelia* (figs. 1 y 2).

Diagnóstico: Fiebre recurrente por *Borrelia*.

Evolución: Tras extracción de hemocultivos y coprocultivos, que fueron negativos, la paciente inicia tratamiento con doxiciclina a dosis de 100 mg/12 h i.v., con una excelente respuesta, desapareciendo la fiebre y las cefaleas en 24 h. Se realizaron estudios séricos

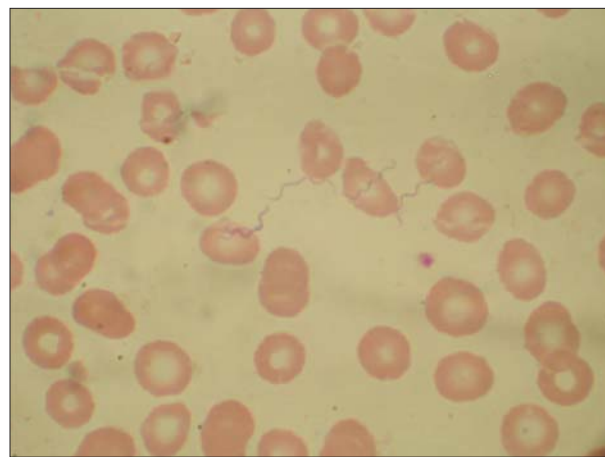


Figura 1. *Borrelia* en sangre periférica.

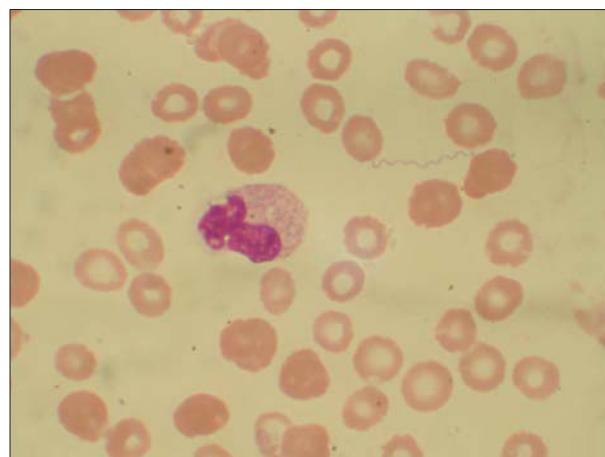


Figura 2. *Borrelia* y granulocito vacuolado.

mediante IFI para *Borrelia burgdorferi* al día siguiente y 1 mes después, con resultados negativos. Asimismo fue negativa la prueba de RPR. En el momento del alta la paciente presenta leucocitos $4,2 \times 10^9/l$ (granulocitos, 55 %; linfocitos, 35 %; monocitos, 7 %; eosinófilos, 3 %); hemoglobina 104 g/l; VCM 83 fl; plaquetas $314 \times 10^9/l$ y en el frotis aparecen datos propios de ferropenia en serie roja, sin otros hallazgos. Al mes del alta la analítica era completamente normal y no había presentado recurrencia de la fiebre.

Discusión: Las infecciones causadas por *Borrelia* en el ser humano pueden producir dos grupos de cuadros clínicos^{1,2}:

1. La *enfermedad de Lyme* causada por *B. burgdorferi*. Es responsable de producir enfermedad de manifestaciones diferentes en distintas partes del mundo. Las regiones más afectadas son el noroeste y medio oeste de Estados Unidos, aunque también se presenta en Europa, Asia y Australia, en zonas boscosas y húmedas. La *Borrelia* es transmitida por garrapatas que parasitan a ratones y ciervos, y el cuadro en humanos se suele presentar en verano. El cuadro clínico cursa en tres fases: una primera con manifestaciones dérmicas, conocida como eritema migratorio, que aparece en días a semanas desde la infección; una segunda fase diseminada con manifestaciones neurológicas, cardíacas, articulares y otros órganos sistémicos, que se manifiesta meses después; y por último, una fase tardía en la que pueden aparecer secuelas permanentes. *B. burgdorferi* se visualiza excepcionalmente en la sangre y se debe buscar en tejidos como piel, sinovial, bazo, riñón o médula ósea. La serología para detectar anticuerpos contra *B. burgdorferi* es el método diagnóstico de elección³.
2. La *fiebre recurrente* que se presenta como dos cuadros clínicos diferentes según el vector de *Borrelia*:
 - La fiebre recurrente *epidémica*, causada por *B. recurrentis* y transmitida por piojos, se localiza en África central y oriental, y es de curso clínico más grave.
 - La fiebre recurrente *endémica*, causada por diversas especies de *Borrelia* (*B. hispanica* en nuestro país) y transmitida por garrapatas, de amplia distribución en todo el mundo y de curso más benigno.

La fiebre recurrente suele aparecer en los meses de verano coincidiendo con la eclosión del vector y el cuadro clínico suele comenzar en el momento en que la *Borrelia* alcanza el torrente sanguíneo tras la picadura, que a menudo es inaparente, en forma de fiebre de 3 a 6 días de duración, acompañada de cefalea y vómitos. La fiebre desaparece por crisis coincidiendo con la eliminación del germen de la sangre tras la aparición de anticuerpos frente a la proteína variable de membrana, pero 7 a 10 días después una *Borrelia* con diferentes antígenos de membrana reaparece repitiéndose la generación de anticuerpos específicos y desaparición de la fiebre al tiempo que la *Borrelia* es eliminada

de la sangre. Este proceso se repite varias veces y puede conducir a secuelas neurológicas. Hasta un 5 % de los pacientes no tratados mueren durante las crisis. Por el contrario la forma transmitida por piojos suele presentar una única recurrencia, si bien la mortalidad es mayor (hasta el 40 %).

En el laboratorio se suele presentar anemia moderada y trombocitopenia que probablemente esté en relación con adhesión de la *Borrelia* a las plaquetas y aclaramiento de éstas de la circulación^{4,5}. El recuento leucocitario suele ser normal. Se puede observar elevación de transaminasas, bilirrubina y prolongación de los tests de coagulación. En un 5-10 % de los casos aparece positividad para serología de lúes como reacción cruzada frente a esta espiroqueta. Los estudios serológicos no son de utilidad dada la gran variabilidad antigénica del germen, que una vez que es eliminado por los anticuerpos específicos reaparece de nuevo en la sangre, aproximadamente 1 semana después, con una nueva variante antigénica, dando lugar a la recurrencia y repitiendo el ciclo de formación de anticuerpos específicos, eliminación de la sangre y regreso con otra variante. El paso recurrente por la sangre en los episodios febriles convierte a la observación directa de la *Borrelia* en el frotis en el método diagnóstico de elección³. Por otra parte, la poca disponibilidad de antisueros específicos para *Borrelias* distintas de *B. burgdorferi* hace prácticamente imposible el diagnóstico serológico, lo que unido al muy difícil crecimiento *in vitro* (se precisan medios específicos como el de Kelly) deja la visualización del frotis de sangre periférica prácticamente como la única posibilidad de hacer el diagnóstico de certeza. Afortunadamente las *Borrelias* en los episodios febriles aparecen abundantemente en la sangre. La tinción con naranja de acridina y la visualización en microscopio de fluorescencia aumentan su detección.

En nuestra paciente, la revisión del frotis motivada por la trombocitopenia que presentaba, dio lugar a un diagnóstico inusualmente precoz, lo que permitió abortar la enfermedad antes de que presentara recurrencias y apareciera un cuadro clínico y analítico más florido, al tiempo que se evitaron posibles complicaciones de la enfermedad.

Recordar que:

1. La sospecha clínica de fiebre recurrente no se suele hacer hasta que se han producido al menos dos ciclos de fiebre-crisis-recurrencia con el consiguiente riesgo de complicaciones en cada crisis.
2. Los cultivos y estudios serológicos son de escasa utilidad para el diagnóstico de la fiebre recurrente.
3. La observación cuidadosa del frotis de sangre periférica yendo más allá de la revisión de las tres series hematológicas, puede establecer diagnósticos sumamente precoces de la enfermedad, previniendo complicaciones.

Bibliografía recomendada

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2502-18.
2. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. Infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunder; 1998. p. 1587-9.
3. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect. 2004;10:1108-32.
4. Alugupalli KR, Michelson AD, Bernard MR, et al. Platelet activation by a relapsing fever spirochaete results in enhanced bacterium-platelet interaction via integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ activation. Mol Microbiol. 2001;39:330-40.
5. Alugupalli KR, Michelson AD, Joris I, et al. Spirochete-platelet attachment and thrombocytopenia in murine relapsing fever borreliosis. Blood. 2003;102:2843-50.

Caso 2

PACIENTE DE 54 AÑOS CON SÍNDROME FEBRIL DESPUÉS DE UNA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

A. MERINO¹, R. GARCÍA¹, R. BRUGUÉS¹,
M. KINDER¹, J.M. JOU¹, J. GASCÓN²,
M. CORACHÁN², R. MAZZARA¹ Y A. ORDINAS¹

¹Servicio de Hemoterapia-Hemostasia. Centro de Diagnóstico Biomédico. ²UASP. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

Historia clínica: Paciente varón de 54 años de edad, trabajador de una lavandería, sin viajes recientes, fumador habitual y con antecedentes de diabetes *mellitus* tipo II, enfermedad pulmonar obstructiva crónica de tipo enfisematoso y cardiopatía isquémica que inició hace 8 años en forma de un infarto de miocardio inferior. El paciente fue intervenido y tuvo dificultades para salir de la circulación extracorpórea presentando asimismo inestabilidad hemodinámica. Los datos electrocardiográficos y analíticos fueron diagnósticos de infarto agudo de miocardio inferoposterior intraoperatorio. Durante las horas siguientes, se objetivó un descenso del hematocrito (0,22 l/l), del recuento de plaquetas ($23 \times 10^9/l$) y del tiempo de Quick (32 %), con positividad para los productos de degradación del fibrinógeno, por lo que se le transfundieron 6 concentrados de hematíes, 6 unidades de plaquetas y 2.000 ml de plasma fresco congelado. La situación hemodinámica del paciente mejoró progresivamente y pudo extubarse a los 3 días de la intervención quirúrgica. Al día siguiente el paciente presentó un síndrome febril de 38,5 °C junto con tos. En la radiografía de tórax se observó un patrón alveolar en la base derecha. Se inició tratamiento antibiótico y a pesar de ello el paciente desarrolló una insuficiencia respiratoria con fracaso ventilatorio por lo que tuvo que intubarse

a las 24 h. Presentó además oligoanuria con aumento de las cifras de creatinina y potasio, por lo que inició tratamiento con hemodiálisis el décimo día tras la intervención. Durante los días siguientes el paciente quedó afebril y pudo extubarse de nuevo a los 17 días del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, de nuevo al día siguiente, transcurridos 18 días de la intervención, el paciente reinició febrícula persistente.

Exploración física: Únicamente destacaba una ictericia cutaneomucosa y algunos roncus en las bases pulmonares. El abdomen era blando, depresible, no doloroso y sin signos de irritación peritoneal. No se palparon visceromegalias. La cicatriz de esternotomía presentaba un buen estado de cicatrización, sin signos de infección.

Pruebas complementarias: La radiografía de tórax no mostró alteraciones valorables. Durante los días siguientes, se observó un aumento de las cifras de bilirrubina total hasta 18,3 mg/dl (conjugada 15 mg/dl) y un descenso del hematocrito (0,22 l/l) el día 23 posquirugía. La cifra de reticulocitos fue del 5 % con valores absolutos de $115 \times 10^9/l$ y los valores de haptoglobina fueron de 0,07 g/l. Los tests de Coombs directo e indirecto fueron negativos. Se inició tratamiento empírico con antibióticos y se transfundieron 2 concentrados de hematíes. A pesar de ello, el paciente persistía con febrícula y, ocasionalmente, presentó picos febriles de hasta 39,5 °C. Se practicaron 4 hemocultivos, cultivo de secreciones bronquiales, urinocultivo y cultivo del catéter de diálisis, que fueron todos negativos.

Estudio de sangre periférica: El diagnóstico se realizó mediante la observación de la morfología eritrocitaria en una analítica de control practicada el día 29 posquirugía. El hemograma mostró una cifra de leucocitos de $18,1 \times 10^9/l$, hematíes de $2,87 \times 10^{12}/l$, hemoglobina de 85 g/l, hematocrito de 0,25 l/l y plaquetas de $30 \times 10^9/l$. El autoanizador (*Bayer-Advia 120*) dio una alarma de desviación a la izquierda (++) y un valor de células grandes no identificadas o LUC de 7,7 (normal < 5) con ausencia de alarmas de morfología eritrocitaria. El recuento leucocitario manual fue el siguiente: 52 % neutrófilos segmentados, 33 % bandas, 7 % linfocitos, 3 % monocitos, 5 % células linfoides reactivas y un total de 16 eritroblastos por cada 100 leucocitos. La observación de la morfología eritrocitaria puso de manifiesto la ausencia de esquistocitos y la presencia de hematíes parasitados por *Plasmodium (P) falciparum* con una o varias formas en anillo (trofozoitos jóvenes) en su interior. Algunos de los parásitos mostraron dos finos núcleos de cromatina, frecuentes en los trofozoitos del *P. falciparum*. Se observó además la presencia de gametocitos de forma alargada, en "media luna", característicos del *P. falciparum* (figs. 1-3) y esquizontes o formas más maduras del parásito que indican una infección avanzada y, por tanto, un peor pronóstico (fig. 4). En el citoplasma de algunos neutrófilos y monocitos se observó la presencia de pigmento de Maurer, derivado de la hemoglobina procedente de los hematíes hemolizados y que es transformada en hemozoína por el parásito (figs. 5 y 6).

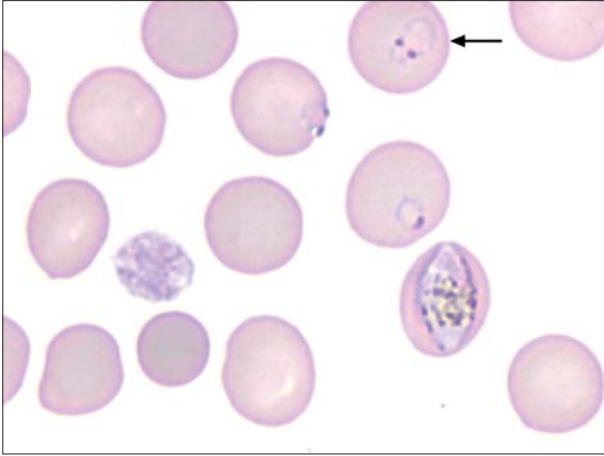


Figura 1. Extensión de sangre periférica teñida con May-Grünwald-Giemsa ($\times 1.000$) en la que se observan varios hematíes parasitados por *P. falciparum*. Presencia de formas en anillo con doble núcleo de cromatina (flecha) y un gametocito con la forma alargada (en media luna) característica.

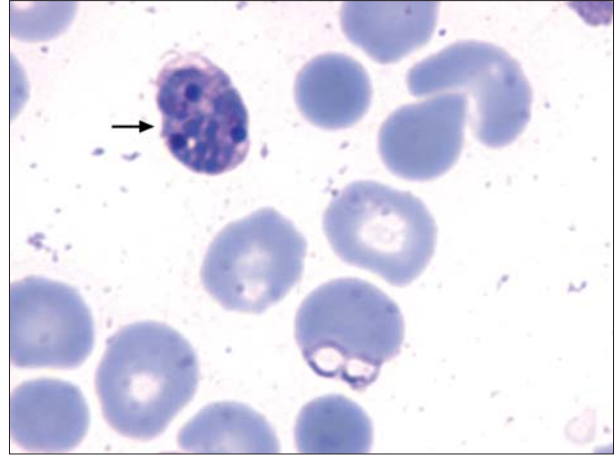


Figura 4. Presencia de un esquizonte o forma más madura del parásito en sangre periférica (flecha).

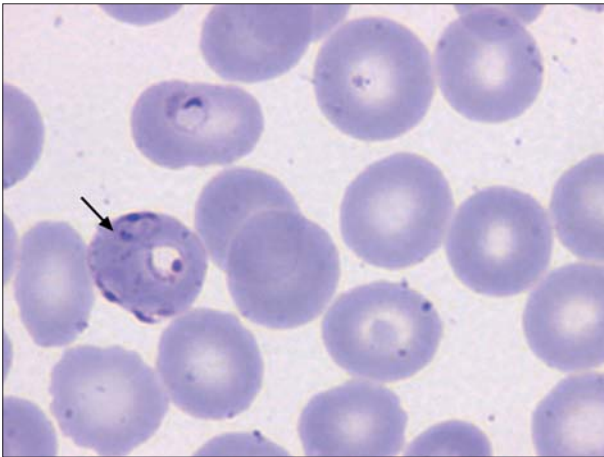


Figura 2. Presencia de un hematíe con varios anillos en su interior (flecha), lo que es característico de la infección por *P. falciparum*.

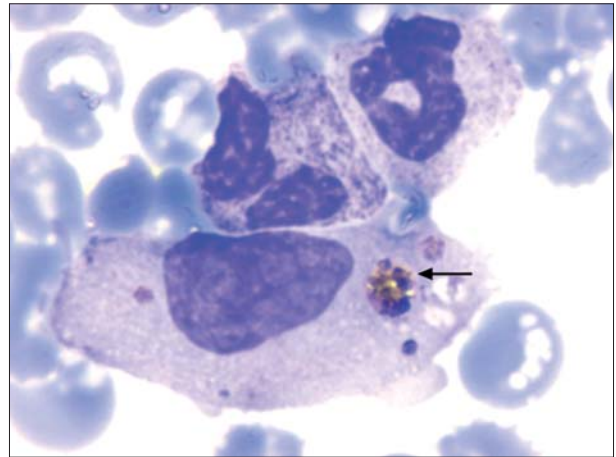


Figura 5. Monocito que contiene en su citoplasma pigmento de Maurer, que procede de la degradación de la hemoglobina por el parásito (flecha).

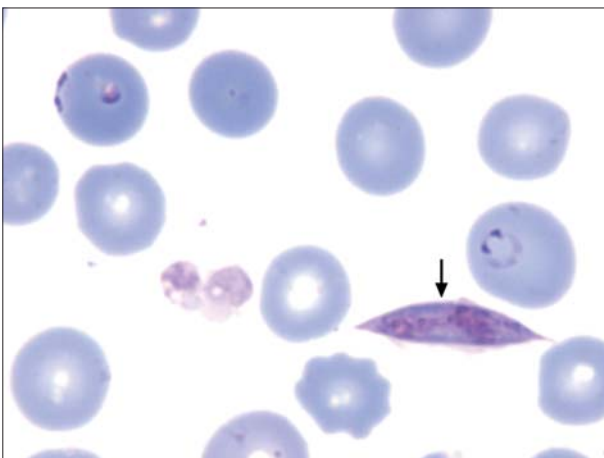


Figura 3. Hematíe que contiene un anillo con doble núcleo de cromatina. Obsérvese la presencia de un gametocito característico del *P. falciparum* (flecha).

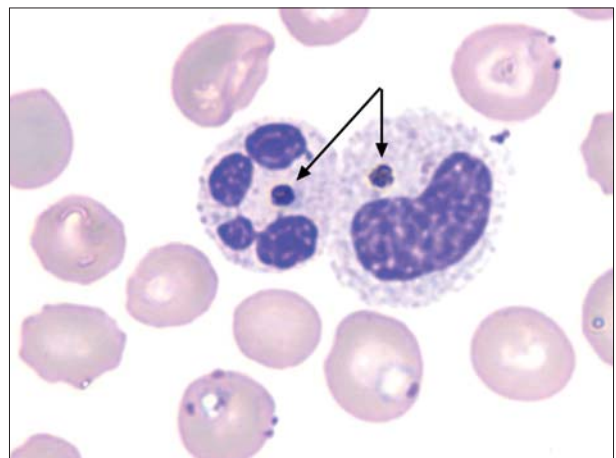


Figura 6. Pigmento de Maurer en el citoplasma de dos neutrófilos (flecha).

Diagnóstico: Infección por *P. falciparum*, confirmada mediante el examen de una gota gruesa, que puso de manifiesto la existencia de un 35 % de hematíes parasitados.

Tratamiento y evolución: Después de la primera dosis de quinina, administrada al paciente el mismo día del diagnóstico, se le practicó una exanguinotransfusión consiguiéndose la reducción de los hematíes parasitados a un 2 %. Se instauró tratamiento con quinina y clindamicina durante 10 días. La evolución fue favorable, desapareciendo la insuficiencia renal aguda y mejorando la función hepática, por lo que el paciente fue dado de alta.

Discusión: La infección por *P. falciparum* es transmitida al hombre usualmente por la picadura del mosquito *Anopheles*. El ciclo del parásito se inicia en el mosquito hembra con la ingestión de sangre humana que contiene las formas sexuales o gametocitos. Los gametocitos llegan al tubo digestivo del mosquito, donde tiene lugar su fecundación y posteriormente sufren una serie de cambios que finalizan con la formación de formas infectivas o esporozoitos. La gran mayoría de los esporozoitos formados permanecen almacenados en las glándulas salivales del mosquito y, a través de su picadura, se transmiten de nuevo al hombre. El paludismo es endémico en aproximadamente unos 100 países¹ y su incidencia está aumentando, por lo que se considera la malaria como una *enfermedad reemergente*. En países no endémicos la incidencia del paludismo también ha experimentado un aumento considerable debido fundamentalmente a casos de *paludismo importado*.

Se han descrito asimismo casos de transmisión de malaria a través de la transfusión de productos sanguíneos²⁻⁶, aunque la incidencia en países industrializados es inferior a un caso por cada millón de unidades sanguíneas procesadas⁷. En un estudio realizado en Estados Unidos sobre los casos de malaria transmitidos por transfusiones, un 35 % fueron debidos a *P. falciparum*, un 27 % a *P. vivax*, un 27 % a *P. malariae*, un 3 % a *P. ovale* y un 2 % a especies no identificadas². La mortalidad de los casos de malaria asociada a transfusiones es alrededor del 11 %, siendo los principales factores de riesgo la edad y la infección por *P. falciparum*. Se han descrito infecciones por *P. falciparum* asociadas a la transmisión local, a partir del *paludismo importado*, a través de especies de mosquito autóctonas, como por ejemplo el *Anopheles plumbeus* en Alemania⁸. Finalmente, la ruta de transmisión no es lo suficientemente clara en algunos casos de paludismo, que reciben el nombre de *paludismo críptico*⁹⁻¹². En este grupo se incluyen los casos transmitidos por mosquitos procedentes de zonas endémicas y transportados en aviones, barcos e incluso en el equipaje de los viajeros. El paciente presentó una infección por *P. falciparum* después de recibir un tratamiento quirúrgico revascularizador coronario 29 días antes y sin antecedentes de viajes a zonas endémicas durante los últimos 20 años. Una posibilidad para explicar el mecanismo de la infección por *P. falciparum* en este caso pudiera ser la infección previa al ingreso en el hospital debida a la ocupación del paciente, trabajador en una lavan-

dería, por manipulación de ropas de personas procedentes de zonas endémicas. Otra posibilidad pudiera ser que la transmisión de la infección se realizara a través de alguna de las transfusiones de productos sanguíneos recibidas por el paciente con motivo de la intervención quirúrgica y de sus complicaciones. Sin embargo, los estudios practicados a los donantes fueron negativos en todos ellos.

Recordar que:

1. La observación de la morfología celular de sangre periférica permite identificar con facilidad un elevado número de alteraciones que, como en el caso que se presenta, tienen una gran utilidad diagnóstica.
2. Los datos morfológicos en sangre periférica que definen la infección por *P. falciparum* son: a) la presencia de varias formas en anillo en el interior del hematíe; b) dos finos núcleos de cromatina en algunos de los trofozoitos, y c) gametocitos que muestran una forma alargada "en media luna" característica.
3. La presencia de esquizontes en la infección por *P. falciparum* es un signo de mal pronóstico, ya que indican una infección grave.

Bibliografía recomendada

1. Malaria 1982-1997. *Wkly Epidem Rec.* 1999;74:265-70.
2. Mungai M, Tegtmeier G, Chanberland M, Parise M. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med.* 2001;344:1973-8.
3. Tejura B, Sass DA, Fisher RA, Daskal I, Eiger G. Transfusion-associated falciparum malaria successfully treated with red blood cell exchange transfusion. *Am J Med Sci.* 2000;320:337-41.
4. Slinger R, Giulivi A, Bodie-Collins M, Hindieh F, et al. Transfusion-transmitted malaria in Canada. *CMAJ.* 2001;164:377-9.
5. Transfusion-induced malaria in a child after open heart surgery in Korea. *J Korean Med Sci.* 2001;16:789-91.
6. Bruneel F, Thellier M, Eloy E, et al. Transfusion-transmitted malaria. *Intensive Care Med.* 2004;30:1851-2.
7. World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94 Suppl 1:1-90.
8. Krüger A, Rech A, Su XZ, Tannich E. Two cases of autochthonous *Plasmodium falciparum* malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous *Anopheles plumbeus*. *Tropical Medicine and International Health.* 2001;6:983-5.
9. Mantel CF, Klose C, Scheurer S, Vogel R, Wesirrow AL, Bienzle U. *Plasmodium falciparum* malaria acquired in Berlin. *Lancet.* 1995;346:320.
10. Whitfield D, Curtis CF, White GB, Targett GA, Warhurst DC, Bradley DJ. Two cases of falciparum malaria in Britain. *BMJ.* 1984;289:1607-9.
11. Maud M, Bauchet E, Poilane I, Levacher S, Porriat JL. Acute distress respiratory syndrome due to falciparum malaria in a pregnant woman. *Intensive Care Med.* 1997;23:787-9.
12. Peleman R, Benoit D, Goossens L, et al. Indigenous malaria in a suburb of Ghent, Belgium. *J Travel Med.* 2000;7:48-9.

Caso 3

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO Y ESPLENOMEGALIA EN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE

A. LEMES¹, T. MOLERO¹, R. CAMACHO²,
J.C. RIVERO², R. ELCUAZ³ Y C. CAMPO¹

Servicios de ¹Hematología, ²Anatomía Patológica y ³Microbiología.
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.
Las Palmas de Gran Canaria.

Historia clínica: Varón de 25 años, natural de Las Palmas de Gran Canaria, actualmente residente en La Laguna (Tenerife). Entre sus antecedentes figuraba que era portador de la mutación del gen de la protrombina 20210A. Apendicectomizado a los 10 años. Como antecedentes epidemiológicos destacaba el contacto con animal doméstico (perro) y la ausencia de viajes fuera del archipiélago en los últimos 3 años. El paciente ingresa en la planta de Medicina Interna por fiebre y síndrome constitucional de más de 15 días de evolución, sin foco evidente.

Exploración física: Constitución atlética. Palidez mucocutánea. Esplenomegalia de 3 cm dolorosa a la palpación. No se palpan adenopatías ni hepatomegalia. No se encontraron otros datos de interés.

Pruebas complementarias: *Hemograma:* Leucocitos $1,54 \times 10^9/l$ (S 48 %, L 33 %, M 19 %), hemoglobina 108 g/l, plaquetas $109 \times 10^9/l$. En el frotis no se hallaron alteraciones morfológicas reseñables. El estudio de coagulación fue normal salvo el tiempo de protrombina, alargado 1,3 veces sobre el control. *Bioquímica sérica:* LDH 643 U/l, colesterol 91 mg/dl, proteínas totales 9,3 g/dl. Hipergammaglobulinemia policlonal, ECA 77,4 U/l, PCR 8,6 mg/dl. El resto de la bioquímica re-

sultó normal. Test de Coombs directo++ (anti-IgG). *Hemocultivos y urocultivos:* negativos. *Serologías infecciosas:* *Toxoplasma*, *Salmonella*, *Brucella*, *Borrelia*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Coxiella*, *Rickettsia*, *Leptospira*, *Leishmania*, *Erlíchia*, *T. pallidum*, VIH, VEB, CMV, hepatitis A, B y C, virus Influenza y adenovirus: todos negativos. *Mantoux:* negativo. *Ecografía abdominal y CT de cuerpo entero:* esplenomegalia sin otras alteraciones. *Ecocardiograma transtorácico:* normal. *Aspirado-biopsia de médula ósea:* Presencia de las tres series hematopoyéticas. Abundantes macrófagos de morfología normal (fig. 1A) con fenómeno eritrofagocítico aislado. En el corte histológico del cilindro óseo se encuentra una médula ósea discretamente hipocelular con representación de las tres series. Lesiones de hábito granulomatoso en el seno de las cuales se identifican unas partículas basófilas, negativas para la tinción de plata y Giemsa pero que sugieren la presencia de microorganismos (fig. 1B). Las tinciones de Ziehl y PAS fueron negativas. Incremento de la trama reticulínica en relación con las lesiones focales descritas. El cultivo de aspirado medular para *Leishmania* NNN (Novy, Nicole, McNeal) resultó negativo.

Evolución: El paciente continuó con fiebre tras su ingreso, a pesar de la instauración de antibioterapia de amplio espectro y tetraciclinas. Presentó una elevación ligera y persistente de las transaminasas, alteración de los parámetros de la coagulación, elevación de la LDH y de la β_2 -microglobulina. Dado el deterioro clínico y analítico, y ante la negatividad de todos los estudios realizados, se decide realizar una esplenectomía diagnóstica. En la tinción de la impronta y biopsia del bazo se observaron numerosas formas amastigotas de *Leishmania* PAS negativas (figs. 2A-C). El cultivo para *Leishmania* en medio NNN resultó positivo (fig. 3). El estudio de identificación de la especie demostró la presencia de *Leishmania infantum* mediante técnicas serológicas y de PCR. Estas mismas técnicas sirvieron para descartar la presencia del parásito en la sangre de su perro. Por técnicas de microscopía electrónica se objetivaron parásitos en el interior

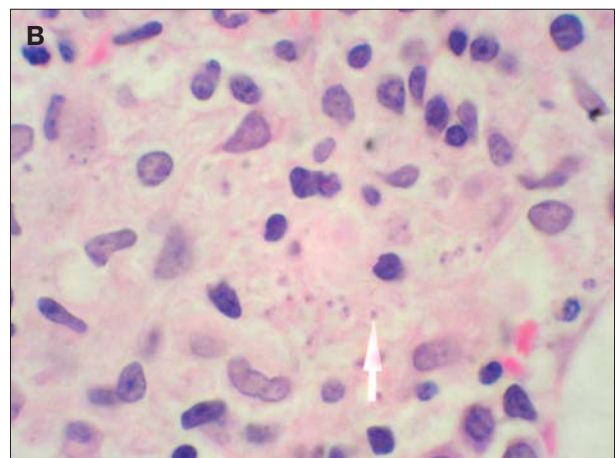
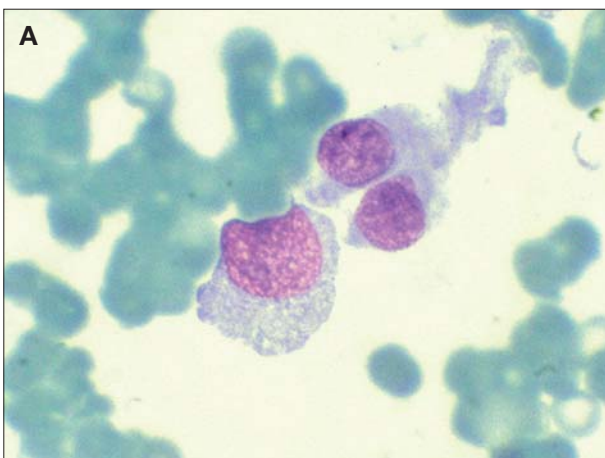


Figura 1. A) Macrófagos en el frotis de la médula ósea. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 1.000$.) **B)** Corte histológico de la médula ósea. Estructura granulomatosa, la flecha señala partículas basófilas (posiblemente parásitos) en el citoplasma de un macrófago. (Hematoxilina-eosina, $\times 100$.)

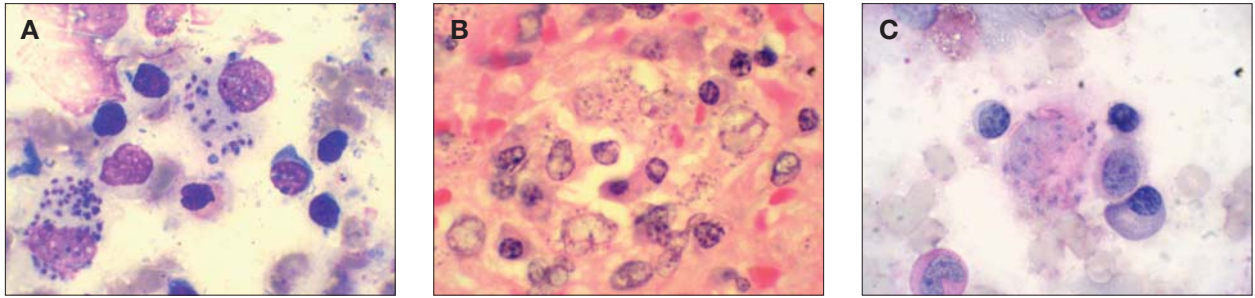


Figura 2. **A)** Impronta del bazo donde se observa gran cantidad de parásitos en el citoplasma del macrófago. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 1.000$.) **B)** Corte histológico del bazo mostrando leishmanias en el interior del citoplasma de los macrófagos. (Hematoxilina-eosina, $\times 1.000$.) **C)** Impronta del bazo. Parásitos intracelulares PAS negativo. (Tinción citoquímica PAS, $\times 1.000$.)

del citoplasma de los granulocitos e histiocitos (figs. 4A-B). Los detalles ultraestructurales del parásito (núcleo, cinetoplasto y saco flagelar) se muestran en la figura 5.

Diagnóstico: Leishmaniosis visceral sin clara evidencia de invasión de la médula ósea. Se comienza entonces un tratamiento con anfotericina B liposomal (Ambisome[®]), remitiendo la fiebre y evidenciándose una mejoría franca del cuadro general. El paciente hizo una seroconversión a *Leishmania* 2 meses después del comienzo de la sintomatología.

Discusión: En España, la leishmaniosis es una enfermedad de declaración obligatoria desde 1982, notificándose unos 90 casos por año. Está producida por diversas especies del género *Leishmania* (*L. infantum* en España). La enfermedad se manifiesta fundamentalmente de tres formas: cutánea, mucocutánea y visceral. El período de incubación es de 2-4 meses, aunque puede oscilar entre 10 días y 2 años¹. La infección se transmite a los humanos tras la picadura de un insecto (flebotomo) del que se conocen 70 especies diferentes, aunque sólo dos de las 12 especies identificadas en España, son las responsables de la transmisión: *Phlebotomus perniciosus* y *P. ariasi*². El diagnóstico de la forma visceral se realiza por técnicas directas, bien por observa-

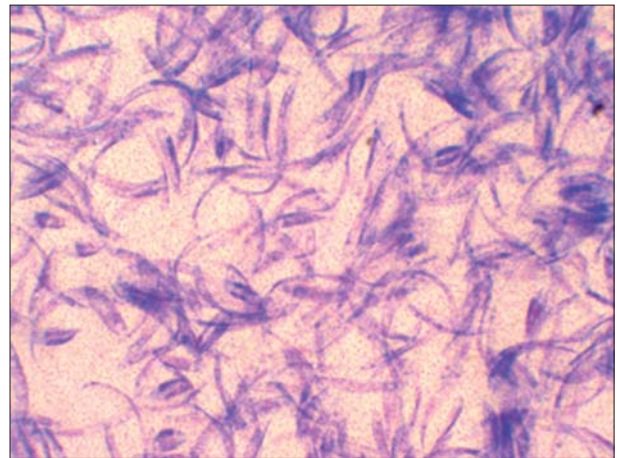


Figura 3. Cultivo en medio NNN (Novy, Nicole, McNeal). Se observan formas amastigotas. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 1.000$.)

ción y cultivo del parásito en muestras de aspirados medulares y del bazo, o detección del antígeno circulante por *Western-Blot* (WB) o PCR, y por técnicas indirectas como las serológicas (IFI, ELISA, WB, IHA, DAT e IFA)². Presentamos un caso de leishmaniosis visceral, que, para nuestro conocimiento, representa el

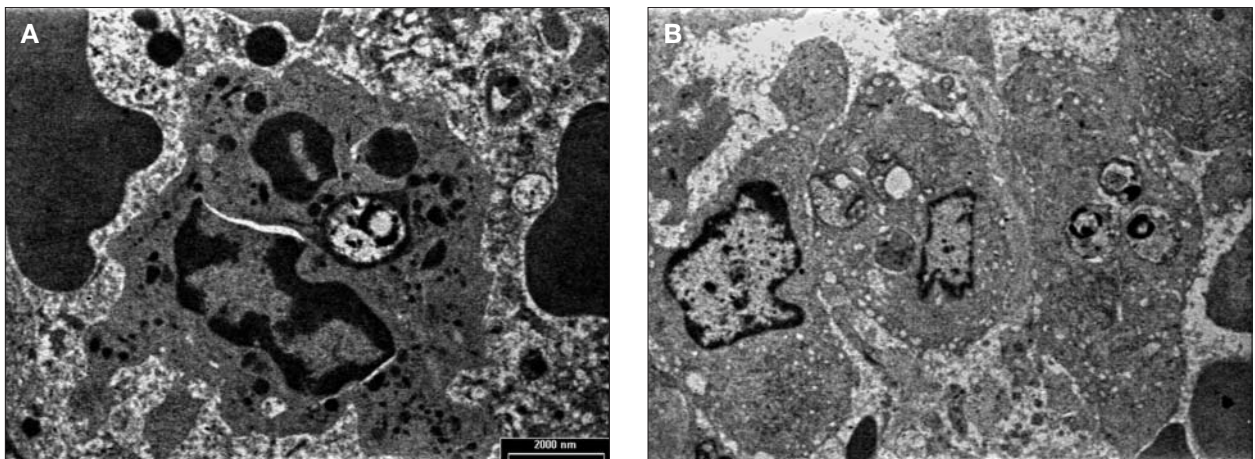


Figura 4. **A)** Formas amastigotas de *Leishmania* en el citoplasma del granulocito. (MET, $\times 2.200$.) **B)** Formas amastigotas de *Leishmania* en el interior de los histiocitos. (MET, $\times 1400$.)

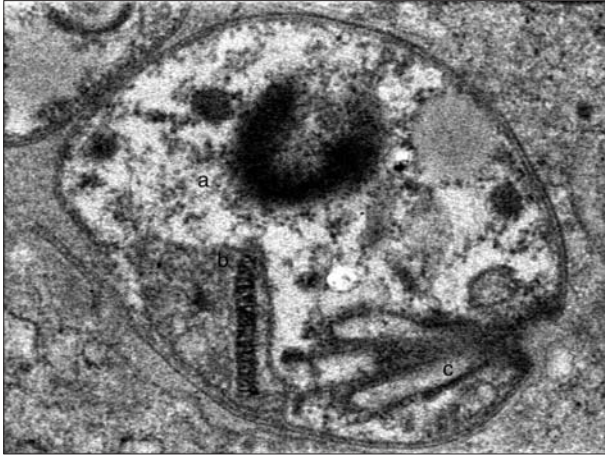


Figura 5. Detalles ultraestructurales del amastigote: núcleo (a), cinetoplasto-mitocondrio (b), saco flagelar (c).

primer caso de leishmaniosis de posible adquisición autóctona en Canarias³.

Las pruebas diagnósticas convencionales de la leishmaniosis visceral comprenden la visualización del parásito en el aspirado de médula ósea y el cultivo en medio NNN de este tejido. Estas técnicas presentan una sensibilidad de 60-85 y 40-50 %, respectivamente; con una especificidad del 100 % para ambas según algunos autores⁴. La punción esplénica conlleva una mayor sensibilidad y especificidad pero un riesgo más alto para el paciente. Otras pruebas complementarias son las serológicas que incluyen test de hemaglutinación directa e indirecta, IFI y ELISA, las cuales varían en sensibilidad del 36 al 100 % y en especificidad de un 70 a un 100 %⁴. Actualmente la puesta a punto de técnicas de biología molecular para detectar la presencia del ADN del parásito es una alternativa interesante en el diagnóstico de la leishmaniosis. Su sensibilidad es idéntica o superior a la técnica de referencia (cultivo) y al examen directo. Esta técnica sólo se realiza en laboratorios de referencia especializados². Raramente hay que recurrir a la impronta y/o cultivo esplénicos para su diagnóstico.

Creemos que la alta sospecha diagnóstica justificaría en este paciente un tratamiento empírico con anfotericina B ante el fracaso de la antibioterapia convencional, como si de un inmunodeprimido se tratara. Es importante resaltar que para que se transmita la enfermedad es necesaria la coexistencia de tres factores: un reservorio apropiado de infección, un vector adecuado y una población susceptible. El principal reservorio conocido en nuestro país es el perro, aunque también pueden actuar como reservorios los roedores, otras especies silvestres y el ser humano. En Canarias se desconoce el reservorio canino, aunque el advenimiento de la inmigración en esta Comunidad pudiera hacernos sospechar la posibilidad, aunque remota, de un reservorio humano. El vector responsable de la transmisión es un díptero del género *Phlebotomo*, del que se conoce la existencia de cuatro especies en Canarias (*P. fortunatarum*, *Sergentomyia fallax*, *P. ariasi* y *P. sergenti*). Por último, la población susceptible de con-

tagio es general, si bien las personas con inmunodeficiencia son las que con mayor frecuencia desarrollan la enfermedad. Con todo ello concluimos que en Canarias pueden estar presentes todos los factores que condicionan la transmisión de la enfermedad, por lo que deberíamos asumir esta nueva condición epidemiológica ante la elaboración de una sospecha diagnóstica.

Recordar que:

1. La sensibilidad de la observación del frotis de la médula ósea para detectar leishmania es del 60-85 %.
2. La leishmaniosis ocurre también en pacientes inmunocompetentes y en zonas no endémicas, y, por tanto, hay que recurrir a métodos más sensibles como la PCR ante la alta sospecha clínica y la negatividad del resto de las pruebas.
3. En casos como el descrito probablemente habría que añadir anfotericina B a la antibioterapia antes de recurrir a la esplenectomía diagnóstica.

Bibliografía recomendada

1. Amela C, Lafarga B, et al. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
2. Gallego M, Riera C. Las Leishmaniosis humanas: Leishmaniosis autóctona por *Leishmania infantum*. SEIMC. Control de Calidad. Revisiones Temáticas de Parasitología. Disponible en: <http://www.seimc.org/>
3. Boletín Epidemiológico Semanal. Centro Nacional de Epidemiología: Comentario Epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2003-2004;12:101-12.
4. Singh S, Sivakumar R. Recent advances in the diagnosis of leishmaniasis. J Post Med. 2003;49: 55-60.

Caso 4

MUJER GUINEANA CON BROTES DE PALUDISMO, ESPLENOMEGALIA Y LINFOCITOSIS CRÓNICA DE CÉLULAS B

J. SÁNCHEZ-CALERO¹, E. JARO¹, M.A. ANDREU¹, M.J. GÓMEZ¹, J. CACHÁ¹, M. CARNERO¹, D. MONTEAGUDO¹, J. MERINO², C. BARROS², C. JIMÉNEZ³ y J. MARTÍNEZ⁴

Servicios de ¹Hematología y ²Medicina Interna. Hospital de Móstoles. ³Servicio de Hematología Analítica. Hospital La Paz. ⁴Servicio de Hematología. Hospital 12 de Octubre. Comunidad de Madrid.

Historia clínica: Mujer guineana de 70 años de edad que consultó inicialmente en el año 1997 por cuadro constitucional, fiebre y anemia.



Figura 1. Frotis de sangre periférica con linfocitos de tamaño variable y citoplasma con finas vellosidades. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 1.000$.)

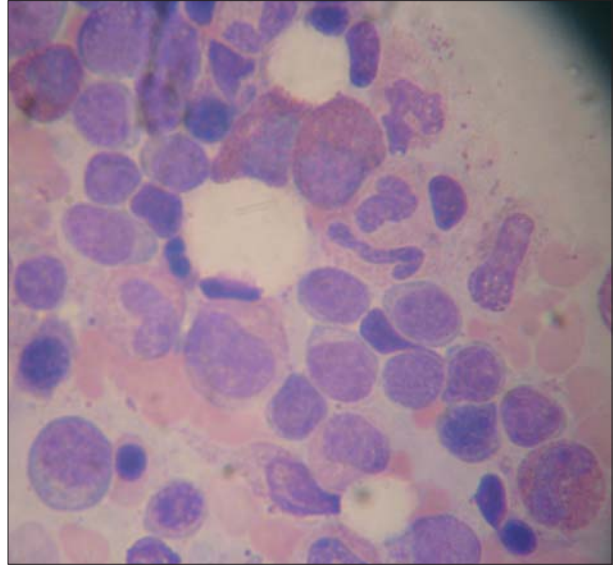


Figura 3. Frotis de médula ósea con linfocitosis y discreta eosinofilia. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 1.000$.)

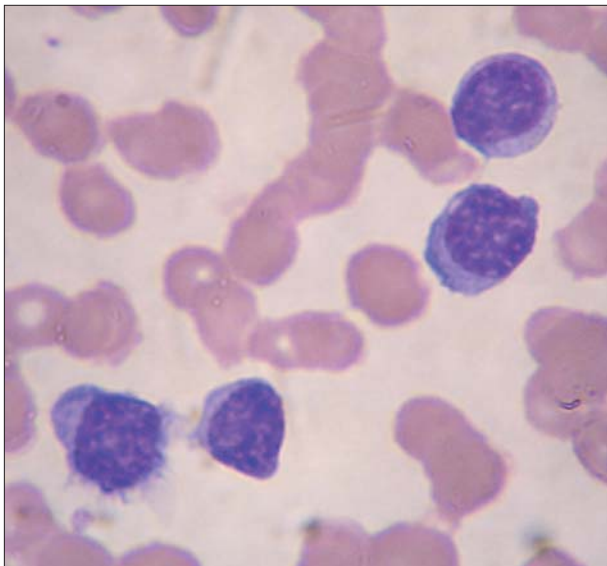


Figura 2. Frotis de sangre periférica con linfocitos con finas vellosidades de distribución irregular. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 1.000$.)

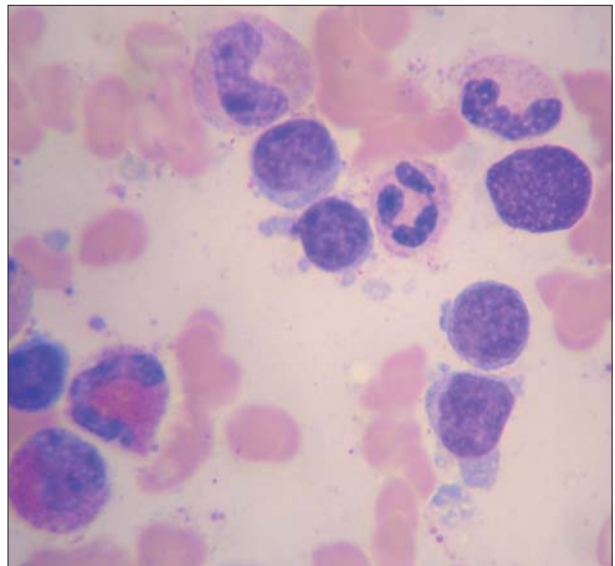


Figura 4. Frotis de médula ósea con presencia de linfocitos con desflecamiento del citoplasma. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 1.000$.)

Exploración física: Esplenomegalia masiva que ocupa todo el hemiabdomen izquierdo hasta la fosa ilíaca. Sin adenopatías palpables. Sople sistólico piante.

Pruebas complementarias (02/1997): Hemograma: Leucocitos $23,4 \times 10^9/l$ (incluyendo linfocitos, 73 %; eosinófilos, 4 %), hemoglobina 81 g/l, VCM 69 fl, HCM 19,9 pg, ADE 28 %, plaquetas $168 \times 10^9/l$. Linfocitos de tamaño pequeño a intermedio, cromatina densa y citoplasma en ocasiones basófilo (figs. 1 y 2). Presencia de plasmodios con índice bajo de parasitación. **Inmunofenotipo en sangre:** 59 % de linfocitos B con restricción de cadenas ligeras lambda, que expresan CD19+, DR+, CD20+E, CD22+, FMC7+E, CD11c+, y son CD10-, CD5-, CD43- y CD23-. **Aspirado-biopsia**

de médula ósea (figs. 3 y 4): Linfocitosis moderada de distribución intersticial y paratrabecular, disminución de hierro en depósitos. **TC de abdomen:** Esplenomegalia masiva, pequeñas adenopatías periféricas. **Serología viral:** Anti-VHC positivo; anti-VIH 1 y 2 negativos. **Inmunoglobulinas:** IgG 1.713 mg/dl, IgA 164 mg/dl, IgM 401 mg/dl. **Ecocardiograma:** Estenosis aórtica moderada. Se detectó parasitación intestinal múltiple (*Entamoeba coli*, *Trichuris trichiuria*, *Ascaris lumbricoides*, *Endolimax nana*).

Diagnósticos iniciales (02/1997): Paludismo. Anemia ferropénica secundaria a parasitación intestinal múltiple. Síndrome linfoproliferativo crónico B (pendiente de tipificación). Estenosis aórtica.

Tabla 1.

Fecha	Leucocitos	Paludismo	Bazo	IgM mg/dl
02/1997	23.400	Sí*	+++	401
05/1998	7.920		+/-	264
02/2000	10.250	Sí	+++	892
11/2000	19.580		-	414
04/2001	19.980		-	
03/2002	52.000	Sí	+++	1.506
04/2002	48.360		+++	1.687
01/2003	58.980	Sí	+++	2.498
03/2003	71.440		++	1.161
11/2003	38.000			594
10/2004	30.330	Sí	+++	1.034
11/2004	39.880		++	1.383
02/2005	49.000		+	765

*Los episodios de paludismo se diagnostican siempre tras una estancia en Guinea.

Tabla 2.

	EMH	Linfoma en África	Linfoma en Europa
Varón/mujer	1:2	3:7	2:1
Edad	20-35	35-66	> 60
Esplenomegalia	100 %	100 %	76 %
Linfocitosis	+	++	++
Inmunoglobulinas	↑ IgM poli	↑ IgM poli./pico M	Pico M (20-50 %)
Serología malaria	Título elevado	Título elevado	-

EMH: esplenomegalia malarica hiperreactiva.

Evolución: La paciente realizó tratamiento médico (antipalúdico, hierro oral y mebendazol) y se obtuvieron respuestas clínica y analítica, incluyendo disminución considerable del tamaño del bazo y de la linfocitosis. Posteriormente la paciente ha viajado en varias ocasiones a su país por cuestiones familiares. Cuando ha regresado a España, habitualmente por problemas de salud, ha presentando nuevos brotes de paludismo, recrecimiento del tamaño del bazo y de la linfocitosis (tabla 1). En todas las ocasiones, la esplenomegalia, muchas veces masiva, regresa tras tratamiento antipalúdico. Desde un punto de vista analítico persiste linfocitosis, sin cambios sustanciales en la morfología ni en el fenotipo. *Inmunofenotipo de sangre (11/2004):* Linfocitosis a expensas de población B CD19+, CD5-, CD23-, CD10-, CD103-, CD22+F, CD20+F, CD79b+F, FMC7+y CD11c+, con restricción de cadenas ligeras λ. Se observa además aumento policlonal de IgG e IgM y serología positiva para *Plasmodium* (título elevado).

Diagnóstico: Cuadro intermedio entre la esplenomegalia malarica hiperreactiva (EMH) y un síndrome lin-

foproliferativo crónico B (probablemente una forma africana de linfoma esplénico con linfocitos vellosos)¹.

Discusión: Durante más de 8 años hemos tenido la oportunidad de seguir el caso de esta paciente guineana que cada vez que regresa de su país tiene, frecuentemente, paludismo, esplenomegalia masiva y linfocitosis. Presenta respuesta de la esplenomegalia al tratamiento frente al paludismo. Llama la atención una tendencia a tener cada vez más linfocitosis durante los años de seguimiento, junto con el carácter monoclonal (restricción de cadenas ligeras λ) de la misma. Por lo tanto, queremos destacar en nuestra paciente la existencia de datos que sugieren un proceso linfoproliferativo reactivo (con respuesta al tratamiento de la causa), junto a otros datos que apuntan a un cuadro que prolifera con cierta autonomía (el carácter monoclonal de la linfocitosis y la progresión de la misma).

La EMH es una causa frecuente de esplenomegalia masiva en regiones donde la malaria es hiperendémica². Algunos pacientes con esta patología presentan linfocitosis, a veces con cifras que simulan verdaderos cuadros linfoproliferativos. En las descripciones iniciales se llegó a acuñar el término "LLC africana". Posteriormente se vio que muchos de estos pacientes con linfocitosis tenían un linfoma esplénico con linfocitos vellosos. Se han descrito las características clínicas y de laboratorio que permiten distinguir entre la EMH y el linfoma esplénico con linfocitos vellosos en África y en Europa (tabla 2)¹.

Se sugiere la hipótesis de que la exposición crónica a la malaria produce una expansión de linfocitos B, y en determinadas circunstancias (¿cofactores?), la aparición de una proliferación clonal y el desarrollo de linfoma. En el caso de esta paciente en particular, existe además infección por VHC. Se ha descrito una asociación entre infección por VHC y diferentes tipos de linfomas, incluyendo linfoma esplénico con linfocitos vellosos^{3,4}.

Finalmente, aunque en un momento inicial se llegó a considerar la esplenectomía, esta no llegó a realizarse. Una eventual situación de asplenia, hubiera supuesto un alto riesgo en caso de una reinfección por *Plasmodium*.

Recordar que:

1. Los criterios diagnósticos de la esplenomegalia malarica hiperreactiva incluyen niveles elevados de IgM, residir en zonas endémicas de paludismo y la respuesta al tratamiento antipalúdico.
2. Este cuadro plantea problemas de diagnóstico diferencial con el linfoma esplénico con linfocitos vellosos africano, puesto que ambos tienen manifestaciones epidemiológicas, clínicas y de laboratorio similares.
3. Algunos pacientes africanos con linfocitosis y esplenomegalia requieren un acercamiento diagnóstico y terapéutico que puede diferir del más habitual en nuestro medio.

Bibliografía recomendada

1. Bates I, Bedu-Addo G. Chronic malaria and splenic lymphoma: clues to understanding lymphoma evolution. *Leukemia*. 1997;11:2162-7.
2. Bates I, Bedu-Addo G, Rutherford TR, Bevan DH. Circulating villous lymphocytes – A link between hyperreactive malarial splenomegaly and splenic lymphoma. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:171-4.
3. Arcaini L, Paulli M, Boveri E, Vallisa D, Bernuzzi P, Orlandi E, et al. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer*. 2004;100:107-15.
4. Pitini V, Arrigo C, Righi M, Scaffidi M, Sturniolo G. Systematic screening for HCV infection should be performed in patients with splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2004;124:252-3.

Caso 5

LEUCEMIA AGUDA DE MASTOCITOS

M.H. BAÑAS¹, M. LÓPEZ-RUBIO¹, J. ALMEIDA², J. GARCÍA SUÁREZ¹, D. DE MIGUEL¹, A. CALERO¹, T. PASCUAL¹, C. BURGALETA¹ Y A. OREAO²

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Alcalá de Henares. Madrid. ²Servicio de Citometría. Hospital Clínico de Salamanca.

Historia clínica: Paciente varón de 62 años de edad que ingresa en nuestro servicio en noviembre de 2004 con la sospecha de leucemia aguda (trombocitopenia y blastos en sangre).

Refería una historia de 3 meses de evolución consistente en disnea a moderados esfuerzos, tos no productiva, febrícula, síndrome constitucional y odinofagia leve. No otros síntomas en la anamnesis.

Antecedentes personales: Enfermedad de Wolf-Parkinson-White. *Mayo/1995:* Aparición de placas cutáneas eritematosas en la espalda y fotosensibilidad. Sin prurito. Es diagnosticado de posible lupus subagudo. En biopsia de piel: infiltrado linfocitario nodular perivascular y perianexial superficial y profundo. Se trató con esteroides tópicos y antisépticos, con resolución del cuadro. *Septiembre/2003:* Prurito y lesión eritematodescematosa en glúteo derecho y pliegue interglúteo, resueltos de nuevo con tratamiento tópico. La biopsia de piel fue compatible con cambios psoriasiformes (ambas han sido revisadas actualmente).

Exploración física: Hepatoesplenomegalia. Resto de exploración sin hallazgos de interés.

Pruebas complementarias: *Hemograma:* Leucocitos $21,4 \times 10^9/l$ (25 % serie granulocítica, 24 % linfocitos, 5 % monocitos, 2 % eosinófilos, 35 % células con granulación intensamente basófila, la mayoría de aspecto blástico y 8-9 % de blastos indiferenciados) (fig. 1); hemoglobina 134 g/l; plaquetas $28 \times 10^9/l$. *Bioquímica:* Todos los parámetros normales. EEF e Ig normales,

β_2 microglobulina 1,8 $\mu g/ml$, PCR 49 mg/l. *Pruebas globales de hemostasia:* normales. *Serologías:* VHB, VHC y VIH, negativas. *TC torácica:* Adenopatía axilar derecha calcificada. Tres nódulos pequeños intrapulmonares (1 en LM y 2 en LID) calcificados. Enfisema paraseptal. *Aspirado de médula ósea* (figs. 2-4): La médula es hipercelular y polimorfa con hiperplasia de la serie mieloide, que presenta moderados rasgos displásicos, y eosinofilia importante; destaca una infiltración del 25-30 % por células con intensa granulación basófila en su citoplasma, en distintos estadios de maduración, la mayoría de aspecto blástico, aunque se pueden ver células de núcleo irregular y multilobulado, más maduras. Junto a esta población, sugerente de estirpe basofílica o mastocítica, atípicas, existe un 8-10 % de blastos de aspecto indiferenciado, de mediano o gran

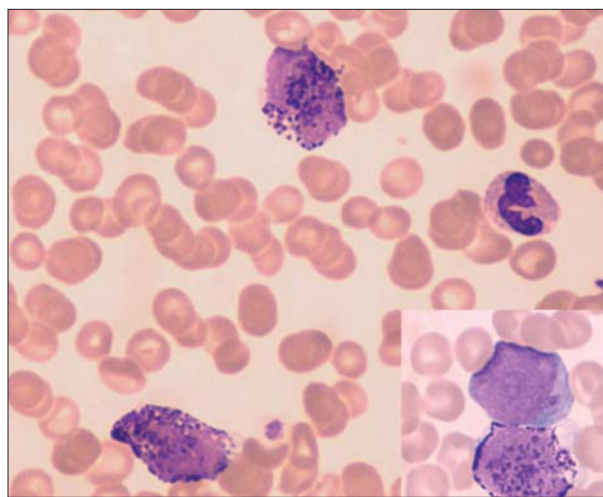


Figura 1. Frotis de sangre periférica. Se observan varios mastocitos atípicos y algún blasto (cuadrante inferior derecho). (May-Grünwald-Giemsa, $\times 1.000$.)

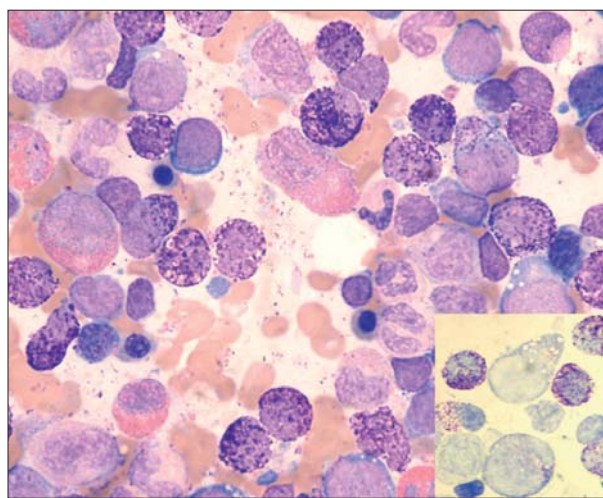


Figura 2. Aspirado de médula ósea al diagnóstico. Se observa la mieloproliferación, la eosinofilia y la infiltración por mastocitos. También se ve algún blasto más indiferenciado y con granulación, positiva con azul de toluidina (cuadrante inferior derecho). (May-Grünwald-Giemsa, $\times 600$; tinción azul de toluidina, $\times 600$.)

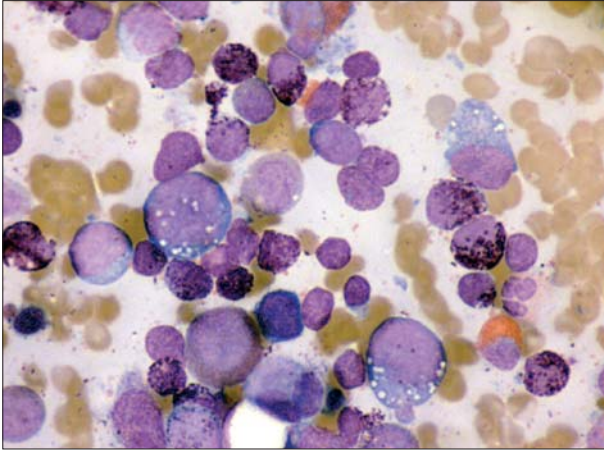


Figura 3. Aspirado de médula ósea con varios blastos de moderado tamaño, hiperbasófilos y con vacuolización del citoplasma (aspecto de proeritroblastos), algunos con tenue granulación. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 1.000$.)

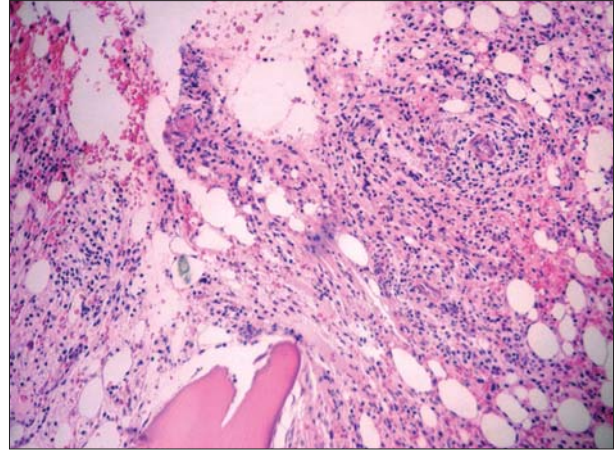


Figura 5. Médula ósea con pérdida de su arquitectura, intensa fibrosis e infiltración difusa por mastocitos. (Hematoxilina-eosina, $\times 100$.)

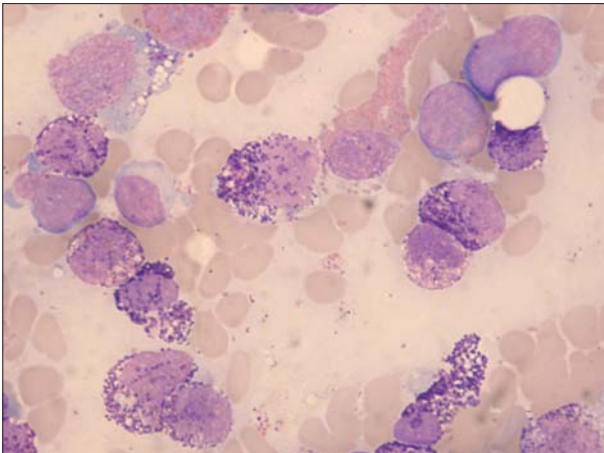


Figura 4. Médula ósea donde puede verse con mayor detalle las características morfológicas de los mastocitos (inmadurez y aspecto blástico). (May-Grünwald-Giemsa, $\times 1.000$.)

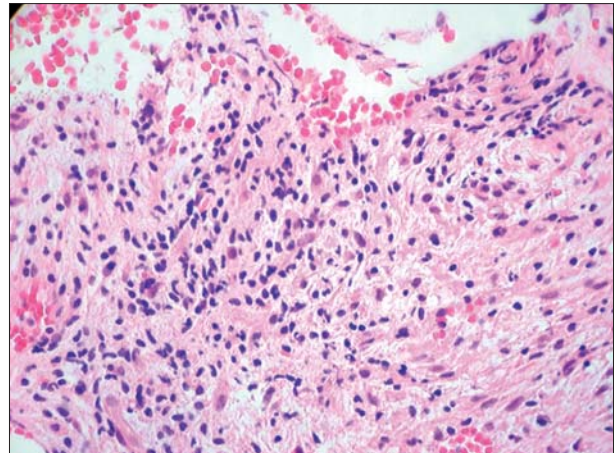


Figura 6. Detalle a mayor aumento del parénquima hematopoyético, con mastocitos de aspecto elongado inmersos en el seno de la fibrosis medular, con apenas celularidad residual normal. (Hematoxilina-eosina, $\times 200$.)

tamaño y citoplasma moderadamente basófilo, agranular y vacuolado (fig. 3), si bien algunas de estas células también exhiben escasa granulación de las mismas características que la población mayoritaria. El estudio citoquímico muestra positividad débil en alguno de los blastos de mayor tamaño y cloroacetato-esterasa negativa. *Azul de toluidina:* Tinción metacromática en las células granulares atípicas y en la mayoría de blastos (figs. 2 y 8). *Biopsia de médula ósea* (figs. 5-7): En el estudio histológico con hematoxilina-eosina y Giemsa se observa infiltración masiva y sustitución del parénquima hematopoyético por mastocitos, con fibrosis reticulínica asociada. El estudio inmunohistoquímico muestra positividad para CD45, CD68 y CD117, y negatividad para CD20, CD3 y CD34. *Citometría de flujo:* En el estudio de marcadores se detecta la presencia de 3 subpoblaciones de células en médula ósea, fenotípicamente aberrantes, con rasgos de diferenciación mieloide (CD117-/+ , CD33+/+ ,

CD13+/+ , CD11b-/+) y ausencia de reactividad para antígenos asociados a línea linfóide, a excepción de CD22, positivo en dos de las subpoblaciones (2 y 3). La subpoblación 1, que representa el 8,8 % de la celularidad total, es la más inmadura (CD117+ , CD34+ , CD45+ débil, HLA-DR++) y muestra rasgos fenotípicos compatibles con compromiso madurativo a línea eritroide (CD36-/+ , CD64- , IgE- , cB12- , CD203c- , c2D7- , CD15- y CD14-) y, en menor medida, a granulocito neutrófilo (MPO-/+). La subpoblación 2, el 15,7 % de la celularidad, presenta maduración a línea de basófilo en estadio de diferenciación relativamente avanzado (CD34- , CD117-/+ débil, CD25+ , CD11b+ , HLA-DR- , CD123+++ , CD203c+ , IgE++ , CD22+) aunque carece de reactividad para c2D7 y de triptasa (G3, G5 y cB12-). La subpoblación 3, la mayoritaria (24,6 %), corresponde a células de línea de mastocito inmaduras (CD34- , CD117++ , cB12++ , G3+ , G5- , CD203c+ , c2D7- , CD22+ , CD64-/+ , CD63+ débil, CD69-/+ ,

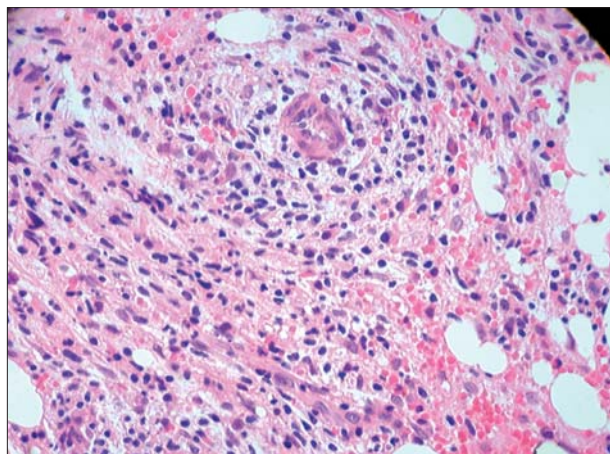


Figura 7. Detalle a mayor aumento de médula ósea de un agregado mastocitario perivascular. (Hematoxilina-eosina, $\times 200$.)

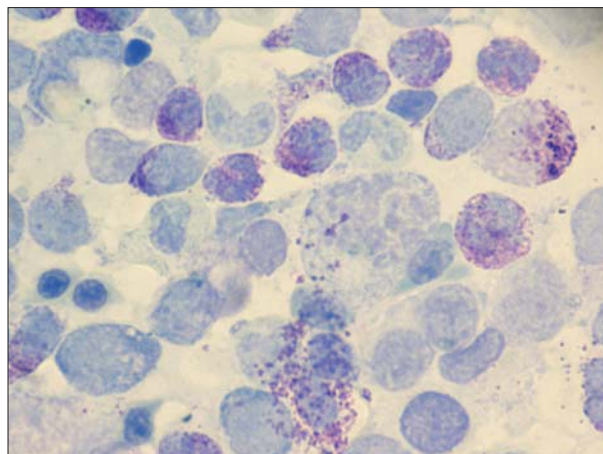


Figura 8. Estudio citoquímico de médula ósea con azul de toluidina. Varias células con granulación metacromática. (Tinción azul de toluidina, $\times 1.000$.)

CD25+). *Estudios de citogenética convencional, hibridación in situ (FISH) y PCR:* Cariotipo normal. Ausencia de reordenamiento bcr-abl, de inv(16) (CBF/MYH11), de t(4;14), t(8;21) y de alteraciones en el gen *MLL* (11q23). El estudio de las mutaciones en el gen *c-kit* detecta la mutación Asp-816-Val (= D816V) en los blastos. El contenido de ADN era diploide (IADN = 1), con una baja tasa proliferativa (S + G2/M de 2,8 %).

Diagnóstico: Leucemia aguda de mastocitos.

Evolución: El paciente inicia tratamiento de quimioterapia según protocolo PETHEMA LMA < 65 años (Ida-Ara C, 3/7), consiguiendo una buena respuesta tras la inducción, con normalización de los recuentos en sangre. No obstante, en el aspirado de médula se ven aún blastos y mastocitos atípicos (8 %), y en la BMO persistencia de pequeños agregados (en número de 3-4), sobre todo a nivel paratrabecular y perivascular; sin embargo, la mayor parte del parénquima hematopoyético muestra ya una celularidad normal y sin fibrosis aparente.

Actualmente, ha recibido 2 ciclos de QT (inducción y consolidación) con buena tolerancia, y está previsto realizar trasplante autólogo como parte del tratamiento.

Discusión: La mastocitosis comprende un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento anormal y la acumulación de mastocitos en uno o más órganos. Los síntomas clínicos ocurren por la infiltración tisular de los mastocitos neoplásicos y/o por la liberación de sus mediadores químicos y puede haber, desde manifestaciones cutáneas que regresan incluso espontáneamente, a neoplasias de mastocitos altamente agresivas. La mastocitosis puede ser clasificada, por tanto, en mastocitosis cutánea (MC) o sistémica (MS). La MC se considera una forma benigna confinada a la piel que, típicamente, se manifiesta como urticaria pigmentosa. Suele afectar a niños y regresar espontáneamente. En cambio, la MS es una enfermedad clonal y persistente de los progenitores hematopoyéticos (pluripotentes y comprometidos hacia la línea mielomastocítica), cuyo marca-

dor genético es una mutación somática a nivel del *c-kit* (D816V, en más del 80 % de casos). Su curso clínico es variable, habiendo pacientes que pueden permanecer en un estadio indolente durante décadas y otros, sin embargo, desarrollar una MS agresiva, una hemopatía clonal asociada o una leucemia aguda de mastocitos (LM). El marcador patogenético común a todas estas variantes es la acumulación focal de mastocitos en varios tejidos y órganos. En este sentido, la aplicación de los criterios de consenso específicos (mayores y menores) de la clasificación revisada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es crucial, ya que los mastocitos pueden estar aumentados, incluso formar agregados multifocales, en varias situaciones reactivas.

La LM es un subtipo muy raro de MS que se caracteriza por una amplia diseminación de mastocitos leucémicos con afectación de varios órganos, ausencia de lesiones cutáneas y curso clínico agresivo. La médula ósea muestra típicamente una infiltración densa y difusa y un porcentaje de mastocitos igual o superior al 20 % en las extensiones del aspirado medular. En las formas típicas, los mastocitos también se encuentran en sangre, suponiendo igual o superior al 10 % de los leucocitos (variante *clásica*). En otro caso, sería una variante *aleucémica* de esta enfermedad. Los mastocitos suelen ser inmaduros con una morfología blástica, y/o tener un núcleo polilobulado (promastocitos), como en el caso que describimos. El inmunofenotipo es característico y, a diferencia de los mastocitos normales, expresan de forma aberrante los marcadores CD25, CD2, CD117 (c-kit), CD68R y triptasa.

En cuanto a la patogénesis, se consideran esenciales las mutaciones del c-kit, detectable en la mayoría de pacientes con MS. El protooncogén *c-kit* codifica un receptor tipo tirosincinasa (KIT) cuyo ligando es el *stem cell factor* (SCF, CD117+), la citocina más importante implicada en el desarrollo y la diferenciación de los mastocitos. Las mutaciones somáticas con ganancia de función en *c-kit*, como D816V, producen una activación espontánea del receptor dando como resul-

tado una supervivencia aumentada de los mastocitos y sus progenitores, y se cree, además, que pueden contribuir a su agrupamiento anormal (*clustering*), bien directamente, o favoreciendo la expresión anormal de moléculas de adhesión, tales como CD2. Sin embargo, el hecho de que esta mutación se detecte también en la LM, donde existe un alto índice proliferativo además del agrupamiento anormal, hace pensar que sean necesarios defectos genéticos adicionales para el completo desarrollo de la enfermedad. Esta mutación se ha detectado también en células de otras líneas hematopoyéticas, tanto mieloides como linfoides, lo que hace pensar que ocurre a nivel de precursores pluripotentes. Aparte de la D816V, se han descrito otras mutaciones de *c-kit*, pero son raras. En el presente caso, el diagnóstico de LM se confirma al cumplir todos los criterios mencionados previamente, y es de destacar el hallazgo de la mutación en los eosinófilos reactivos de médula, además de en todas las subpoblaciones de blastos, tal y como se ha descrito en la literatura médica. En relación al tratamiento, los pocos casos descritos responden mal a la quimioterapia y no hay un esquema actualmente disponible, pero dada la agresividad del cuadro se debe considerar el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Pacientes con mutaciones diferentes a la D816V pueden responder al STI571.

Recordar que:

1. Para el correcto diagnóstico de los diferentes subtipos de mastocitosis es importante la aplicación de los criterios de consenso específicos de la actual clasificación.
2. La leucemia aguda de mastocitos es una forma especialmente agresiva de MS con muy mal pronóstico, que requiere tratamiento citorreductor intenso y en la que se debe considerar el trasplante de progenitores hematopoyéticos como parte del tratamiento.
3. En este tipo de leucemia el grado de fibrosis puede ser importante, por lo que es imprescindible la realización de biopsia de médula ósea, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento, para una correcta valoración de la respuesta.

Bibliografía recomendada

- Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C, Kirshenbaum AS, Ma Y, Longley BJ, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol*. 2003;31:686-92.
- Escribano L, Orfao A, Villarrubia J, Martín F, Madruga JJ, Cuevas M, et al. Sequential immunophenotypic analysis of mast cells in a case of systemic mast cell disease evolving to a mast cell leukemia. *Cytometry*. 1997;30: 98-102.
- Escribano L, García-Montero A, Núñez-López R, López-Jiménez J, Almeida J, Prados A, et al. Systemic mastocytosis associated with acute myeloid leukemia: case report and implications for disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114: 28-33.

- Escribano L, Díaz-Agustín B, López A, Núñez López R, García-Montero A, Almeida J, et al; Spanish Network on Mastocytosis (REMA). Immunophenotypic analysis of mast cells in mastocytosis: When and how to do it. Proposals of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA). *Cytometry B Clin Cytom*. 2004;58:1-8.
- Hennessey B, Giles F, Cortes J, O'Brien S, Ferrajoli A, Ossa G, et al. Management of patients with systemic mastocytosis: review of M. D. Anderson. Cancer Center experience. *Am J Hematol*. 2004;77: 209-14.
- Maslak P. Mast cell leukemia. *Blood*. 2003;101:789.
- Noack F, Sotlar K, Notter M, Thiel E, Valent P, Horny HP. Aleukemic mast cell leukemia with abnormal immunophenotype and c-kit mutation D816V. *Leuk Lymphoma*. 2004;45: 2295-302.
- Taylor ML, Dastych J, Sehgal D, Sundstrom M, Nilsson G, Akin C, et al. The Kit-activating mutation D816V enhances stem cell factor-dependent chemotaxis. *Blood*. 2001;98:1195-9.
- Taylor ML, Sehgal D, Raffeld M, Obiakor H, Akin C, Mage RG, et al. Demonstration that mast cells, T cells, and B cells bearing the activating kit mutation D816V occur in clusters within the marrow of patients with mastocytosis. *J Mol Diagn*. 2004;6: 335-42.
- Tefferi A, Pardanani A. Systemic mastocytosis: current concepts and treatment advances. *Curr Hematol Rep*. 2004;3:197-202.
- Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Metcalfe DD. Mast cell proliferative disorders: current view on variants recognized by the World Health Organization. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17:1227-41.
- Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Lechner K, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol*. 2003;122:695-717.
- Valent P, Akin C, Sperr W, Mayerhofer M, Fodinger M, Fritsche-Polanz R, et al. Mastocytosis: Pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:35-48.
- Valent P, Ghannadan M, Akin C, Krauth MT, Selzer E, Mayerhofer M, et al. On the way to targeted therapy of mast cell neoplasms: identification of molecular targets in neoplastic mast cells and evaluation of arising treatment concepts. *Eur J Clin Invest*. 2004;34 Suppl 2:41-52.
- Valent P, Samorapoompichit P, Sperr WR, Horny HP, Lechner K. Myelomastocytic leukemia: myeloid neoplasm characterized by partial differentiation of mast cell-lineage cells. *Hematol J*. 2002;3:90-4.
- Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny HP. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:3-11.

Caso 6

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA DE EVOLUCIÓN FATAL

F.J. VERCHER AGUSTÍ¹, M.A. UDINA ABELLÓ¹, J. BALANZAT MUÑOZ¹, M.A. DURÁN PASTOR² Y R. CANET GONZÁLEZ³

¹Sección de Hematología y Hemoterapia. Hospital Can Misses. Ibiza (Illes Balears) y del Club de Citología de las Baleares.

²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca (Illes Balears) y del Club de Citología de las Baleares. ³Servicio de Medicina Interna. Hospital Can Misses. Ibiza. Illes Balears.

Historia clínica: Varón de 49 años, fumador; un hermano gemelo sin patología de interés, un hermano afectado de leucemia linfocítica crónica (LLC), madre

fallecida por linfoma no hodgkiniano (LNH). Depresión endógena en tratamiento, intervenido a los 29 años en la columna lumbar tras un traumatismo y diagnosticado en el postoperatorio del mal de Pott. Recibió tratamiento antituberculoso correcto. El paciente es hospitalizado por presentar fiebre de 1 semana de evolución sin foco, y pancitopenia. Desde un mes antes refería astenia y anorexia sin fiebre; el estudio practicado entonces no detecta datos clínicos ni analíticos relevantes. Una semana antes del ingreso presenta edema palpebral y exantema cutáneo; el estudio analítico resulta normal y se pautan corticoides y antihistamínicos.

Exploración física: Edema en ambos párpados inferiores, resto de exploración física normal.

Pruebas complementarias: *Hemograma:* Hemoglobina 104 g/l; VCM 79,4 fl; leucocitos $1.3 \times 10^9/l$ (neutrófilos, $0.8 \times 10^9/l$; linfocitos, $0.4 \times 10^9/l$; monocitos, $0.03 \times 10^9/l$; plaquetas $14 \times 10^9/l$ (al ingreso las plaquetas eran normales, disminuyendo en unas 6 h a este valor). Reticulocitos absolutos $19.9 \times 10^9/l$. *Morfología de sangre periférica:* Normal. *VSG:* 2 mm/h. *Hemostasia:* TP 57 % (80-120), TTPa 54,5 s (26-35), fibrinógeno 236 mg/dl (200-400), dímero D 0,9 mg/l (0-0,5). *Bioquímica:* urea 54 mg/dl (10-50), creatinina 1,54 mg/dl (0,6-1,4), colesterol 72 mg/dl (100-200), triglicéridos 277 mg/dl (50-200), proteínas totales 5,4 mg/dl (6,6-8,7), bilirrubina total 0,76 mg/dl (0,05-1,1), AST 88 U/l (2-38), ALT 43 U/l (2-41), GGT 38 U/l (8-61), fosfatasa alcalina 110 U/l (40-129), LDH 1.498 U/l (240-480), hierro sérico 31 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (59-158), ferritina > 7.000 ng/ml (30-400), β -2 microglobulina 18.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (800-2.500), proteína C reactiva 4,8 mg/dl (0-0,5). *Proteinograma:* Normal. *Orina:* Presencia de proteínas y urobilinógeno, cilindros granulados. *Test de Coombs directo:* Negativo. *Anticuerpos antiplaquetarios:* Negativos. *Complemento:* Normal. *Serología de autoinmunidad:* Negativa. *Serología infecciosa:* VHA, VHB, VHC, VIH, RPR lúes, VEB, parvovirus B19, coxiella, coxsackie, leishmania y brucella, todos negativos; anticuerpos IgG+ e IgM- para toxoplasma, rubéola, CMV, herpes virus 1 y 2 y varicela-herpes zóster. *Radiografía de tórax:* Normal. *Ecografía abdominal:* Hepatomegalia homogénea, bazo de 18 cm. *Estudio de HPN (CD55 y CD59 en gel):* Negativo. *Inmunofenotipo de sangre periférica:* Aumento porcentual (45 %) de linfocitos NK (CD3-, CD56+). *Mielograma:* Médula ósea (MO) con celularidad en cantidad normal, series mieloide, eritroide y megacariocítica con morfología y representación normales, 5 % linfocitos, 4 % plasmocitos, 12 % serie monocito-macrófago con aislados fenómenos de hemofagocitosis; ausencia de parásitos, blastos y de celularidad extrahematopoyética (figs. 1 y 2). *Cultivo de MO:* Negativo para bacterias, hongos, parásitos y micobacterias. *Inmunofenotipo de MO:* Marcadores linfoides y mieloides en proporción normal y sin observarse población anómala. *Citogenética en MO:* 46XY en 20 metafases. *Biopsia de MO:* Normocelular, aislados granulomas no caseificantes, ausencia de infiltración neoplásica; estudio inmunohistoquímico con marcadores mieloides, linfoides y megacariocíticos sin

alteraciones, ausencia de leishmanias, tinción de Ziehl-Neelsen negativa.

Evolución: Con el único dato objetivo de hemofagocitosis en MO, se inicia tratamiento antibiótico con imipenem, y antituberculoso con isoniazida, etambutol, pirazinamida y rifampicina (dados los antecedentes de mal de Pott y del tratamiento corticoideo recibido en la semana previa), así como soporte hemoterápico. Los hemocultivos iniciales, urinocultivo y los antígenos en orina de neumococo y legionella son negativos. A las 48 h del ingreso el paciente presenta un deterioro del estado general y se constata un aumento de la bilirrubina (a expensas de la fracción directa), GGT, fosfatasa alcalinas y LDH, con un mínimo aumento de las transaminasas, aumento de los triglicéridos (> 400 mg/dl), fibrinógeno normal y haptoglobina de 6 mg/dl (36-195). El paciente se traslada a UCI donde se mantiene el tratamiento antibiótico y tuberculostático y se añade teicoplanina y anfotericina B por el hallazgo de *Candida albicans* en esputo. Todos los hemocultivos practicados fueron negativos,

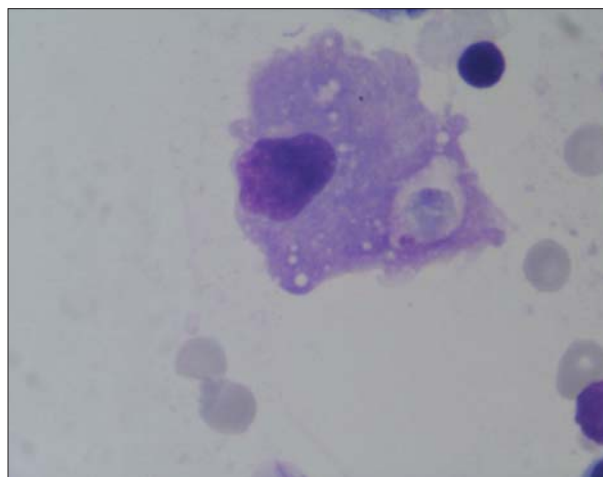


Figura 1. Hemofagocitosis al diagnóstico. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 100$.)

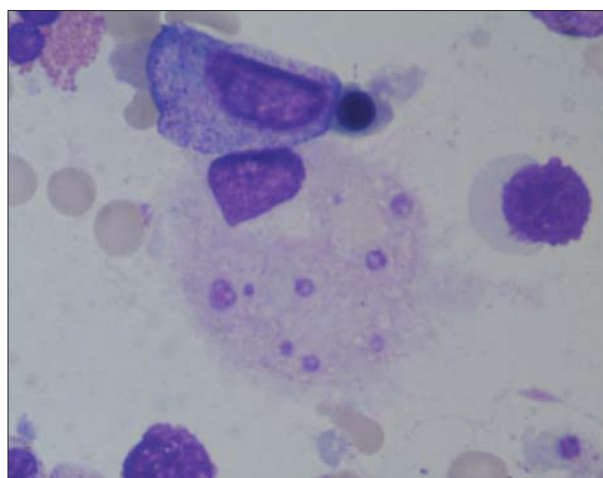


Figura 2. Hemofagocitosis al diagnóstico. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 100$.)

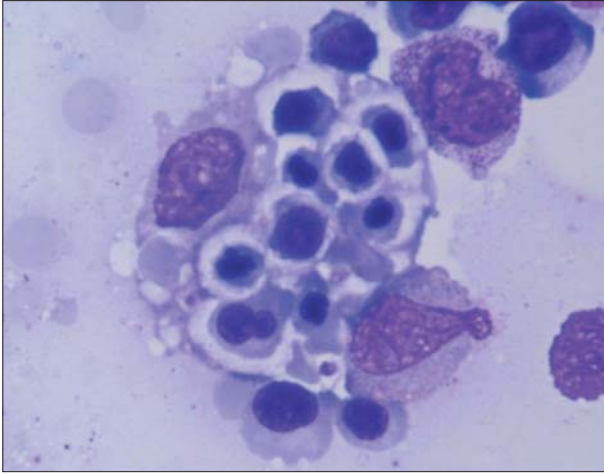


Figura 3. Hemofagocitosis significativa durante el seguimiento del paciente. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 100$.)

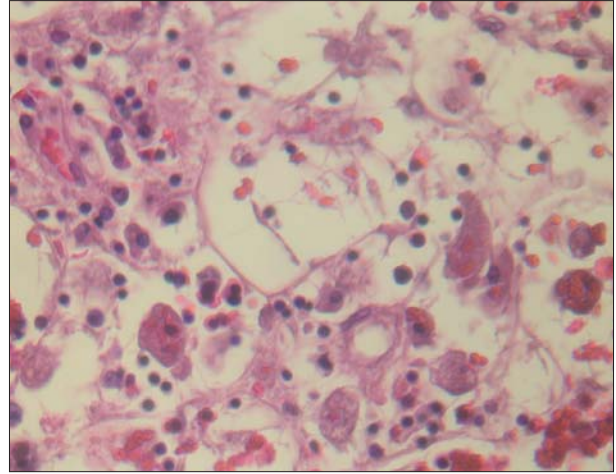


Figura 5. Médula ósea. Infiltración por macrófagos con hemofagocitosis. (Hematoxilina-eosina, $\times 40$.)

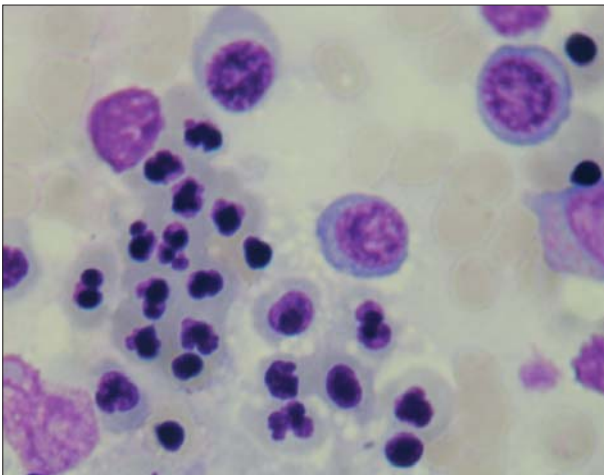


Figura 4. Rasgos displásicos nucleares. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 100$.)

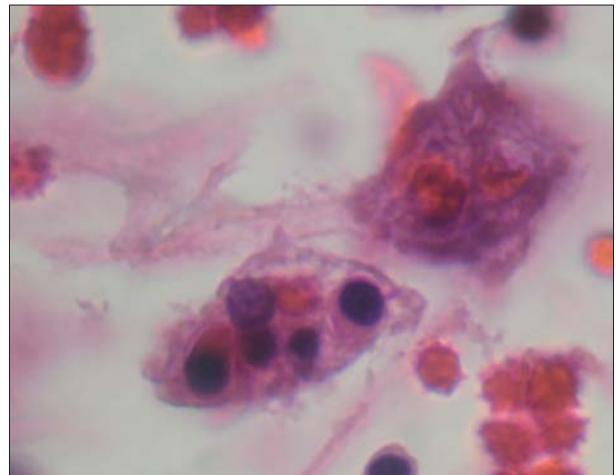


Figura 6. Detalle de la imagen anterior. (Hematoxilina-eosina, $\times 100$.)

así como los hemocultivos para micobacterias. En la TC toracoabdominal se observa un derrame pleural bilateral, un infiltrado parenquimatoso en llingula, hepatoesplenomegalia, riñones edematosos, líquido libre abdominal y ausencia de adenopatías. La ecocardiografía es normal. En un nuevo estudio de MO, a los 6 días de ingreso en UCI, se observa un aumento de la celularidad, hiperplasia de la serie eritroide con alteraciones displásicas nucleares (lobulación nuclear y picnosis) y un 17 % de serie monocito-macrofágica con una evidente hemofagocitosis sobre todo de la serie eritroide; no se observan parásitos, blastos ni celularidad extrahematopoyética (figs. 3 y 4). El inmunofenotipo de MO no evidencia población anómala. Con el diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario a un proceso infeccioso no filiado, y dado el estado crítico del paciente, se inicia tratamiento con etopósido y dexametasona (protocolo HLH-94), y se añade ganciclovir. A pesar de todas las medidas se asiste a un deterioro progresivo del paciente que precisa intubación y ventilación mecánica y tratamiento

con drogas vasoactivas. En los estudios de laboratorio destaca la persistencia de una pancitopenia intensa y de una coagulopatía que precisan soporte hemotérapico, aumento de la bilirrubina total a expensas de la fracción directa (con valores de 26 y 24,8 mg/dl, respectivamente), mínima alteración de las transaminasas, aumento de la fosfatasa alcalina (493 U/l), GGT (152 U/l) y LDH (2.489 U/l), así como deterioro de la función renal que precisa hemofiltración. El cultivo de CMV fue negativo. El paciente fallece a los 10 días del inicio del tratamiento quimioinmunoterápico en el contexto de un fracaso multiorgánico y hemorragia pulmonar. Tras el fallecimiento, se constata el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* en el primer esputo, sensible a los fármacos administrados. La determinación del receptor soluble de la IL-2 en suero, previo al inicio del tratamiento, fue de 63.130 pg/ml (0-1.900).

Necropsia: En la MO destaca una infiltración difusa por células histiocitarias maduras con intensa hemofagocitosis (figs. 5 y 6), bazo con infiltración similar en

la pulpa roja, hígado con infiltrado inflamatorio crónico portal sin observarse hemofagocitosis, pulmón con hemorragia alveolar y membrana hialina. No se observan hongos ni inclusiones virales. Cultivos negativos. El estudio del reordenamiento IgH y TCR presentan un patrón policlonal en bazo, pero ambos reordenamientos son negativos en MO.

Diagnóstico: Síndrome hemofagocítico secundario a tuberculosis.

Discusión: La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un trastorno infrecuente, grave y de carácter reactivo del sistema mononuclear-fagocítico. Consiste en una proliferación de linfocitos T activados y macrófagos con hemofagocitosis que afecta predominantemente a la médula ósea, hígado, bazo y sistema nervioso central (SNC). Afecta principalmente a la edad pediátrica. Se caracteriza por fiebre, visceromegalias, adenomegalias, exantema cutáneo, ictericia, ascitis, derrame pleural, edemas, diátesis hemorrágica y encefalopatía. Las alteraciones biológicas más frecuentes son las citopenias, hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, aumento de la LDH y aumento del receptor soluble de la interleucina 2.

Se reconocen dos formas de la enfermedad. La forma familiar o primaria se hereda de forma autonómica recesiva, se presenta en la infancia, suele desencadenarse por infecciones, sobre todo víricas, y el pronóstico es grave sin tratamiento. La forma secundaria se da a cualquier edad, afecta a pacientes inmunodeprimidos en el contexto de una infección viral (sobre todo por el virus de Epstein-Barr), pero también a pacientes inmunocompetentes y en el contexto de infecciones, trastornos autoinmunes, neoplasias, fármacos y trastornos metabólicos. El pronóstico es variable en función de la enfermedad de base.

La patogenia no es bien conocida. Durante la fase aguda tiene lugar una activación incontrolada del sistema inmune con una hipersecreción de citocinas por parte de los linfocitos T y NK, que daría lugar a un síndrome hiperinflamatorio y a una activación de los macrófagos, responsables de las manifestaciones clínico-biológicas y del daño tisular. La mayoría de los pacientes presentan una disminución o ausencia de la actividad citotóxica NK y T, lo cual compromete los mecanismos defensivos del organismo frente a las infecciones. Se han identificado mutaciones en la región 10q21-22, donde se localiza el gen de la perforina (*PRF1*) y que afecta al 20-40 % de las formas primarias. La carencia de perforina daría lugar a una disminución en la actividad citotóxica T y NK. Recientemente se han demostrado mutaciones del gen *MUNC13-4* localizado en la región 17q25 y que interviene en la secreción de gránulos citotóxicos.

El diagnóstico es complejo y se ve dificultado por la variabilidad clínica y biológica, la ausencia de un marcador específico e incluso la ausencia de hemofagocitosis al inicio del proceso, hasta en un tercio de los casos. El principal hallazgo patológico es un infiltrado difuso de linfocitos y macrófagos maduros con hemofagocitosis, de características morfológicas e inmunológicas normales, en MO, ganglios linfáticos, hígado,

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la LHH

El diagnóstico de LHH se establece cuando se cumplen los criterios A o B:

A. Diagnóstico molecular o defecto genético conocido de LHH familiar

B. Cumplir 5 de los 8 siguientes:

- Criterios clínicos:
 1. Fiebre
 2. Esplenomegalia
- Criterios de laboratorio:
 3. Citopenias que afecten a 2 de las 3 líneas celulares:
 - Hb < 90 g/l (en menores de 4 semanas < 100 g/l)
 - Neutrófilos < $1,0 \times 10^9/l$
 - Plaquetas < $100 \times 10^9/l$
 4. Hipertrigliceridemia ($\geq 3,0$ mmol/l o ≥ 250 mg/dl) o hipofibrinogenemia ($\leq 1,5$ g/l)
- Criterios histopatológicos:
 5. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o SNC, sin evidencia de malignidad
- Nuevos criterios diagnósticos:
 6. Disminución o ausencia de la actividad celular NK
 7. Ferritina ≥ 500 μ g/l
 8. Receptor soluble de la IL-2 ≥ 2.400 U/ml

LHH: linfohistiocitosis hemofagocítica; Hb: hemoglobina; SNC: sistema nervioso central; IL-2: interleucina 2.

bazo y SNC. En MO destacan alteraciones diseritropoyéticas que afectan al núcleo celular. En los casos con afectación del SNC, en el LCR se aprecia un aumento de los linfocitos, hiperproteorraquia y en algunos casos hemofagocitosis. El bazo puede estar afectado en la pulpa roja. En el hígado lo más característico en una infiltración linfocitaria portal. El receptor soluble de la IL-2 es un marcador sérico sensible y específico para el diagnóstico y seguimiento, y también como factor pronóstico.

El Grupo de Estudio de la LHH de la *Histiocyte Society* ha desarrollado una guía diagnóstica que incluye criterios clínicos, de laboratorio y patológicos (tabla 1). El diagnóstico diferencial entre las formas familiares y secundarias es difícil, pero es importante discriminarlas para aplicar el tratamiento adecuado, en especial un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico lo más precoz posible a las formas primarias, único tratamiento curativo. La manera más fidedigna de distinguirlas es por la presencia de un trastorno genético conocido o por la historia familiar.

Los objetivos del tratamiento son suprimir el proceso hiperinflamatorio y actuar sobre la causa desencadenante si se conoce. En los casos genéticos se procederá a restablecer la función inmunitaria mediante un TPH alogénico. Entre los fármacos y procedimientos utilizados se incluyen corticoides, etopósido, tenipósido, ciclosporina A, fludarabina, inmunoglobulinas, exanguinotransfusión, plasmaféresis, recambio plasmático, globulina antitimocítica, metotrexato intratecal y radioterapia craneal para los casos con afectación del SNC.

Las formas primarias tratadas con quimioterapia o inmunoterapia consiguen remisiones aunque son transitorias. Sólo el TPH permite remisiones prolongadas.

Henter *et al*, de la *Histiocyte Society*, consiguen una supervivencia global a los 3 años del 56 % y del 51 % en los casos familiares, aplicando el protocolo HLH-94 (todos los pacientes con formas primarias y vivos recibieron un TPH alogénico). El tratamiento de inducción incluye VP-16 y dexametasona; posteriormente los niños con enfermedad familiar o los casos no familiares pero con enfermedad activa continuaban con la fase de mantenimiento (VP-16, dexametasona y ciclosporina A) hasta el TPH, mientras que los niños con la forma no familiar resuelta finalizaban el tratamiento. Son varias las series que incluyen pacientes trasplantados de hermano histocompatible o parcialmente compatible o de donante no relacionado, con supervivencias entre el 45 y el 65 %. Una cuestión difícil es el tratamiento a administrar a los pacientes con formas secundarias. En los casos graves la mayoría de autores coinciden en iniciar el tratamiento quimioinmunoterápico junto con el tratamiento etiológico. Son escasos los casos publicados de hemofagocitosis asociados a tuberculosis (TBC). En general se trata de casos aislados, en pacientes de edad diversa, inmunodeprimidos o no, y con tuberculosis tanto pulmonar como diseminada. La evolución de los casos es variable aunque la mayoría presenta un mal pronóstico. Nuestro paciente cumplía los criterios diagnósticos establecidos por la *Histiocyte Society*, no presentaba ninguna otra enfermedad asociada y se le aplicó un tratamiento antituberculoso adecuado, a pesar del cual se evidenció un deterioro progresivo con intensa hemofagocitosis. El tratamiento quimioinmunoterápico administrado no fue efectivo y el paciente falleció. Desconocemos si era portador de un defecto genético, así como el motivo del desarrollo de la hemofagocitosis en este episodio de TBC pulmonar y no cuando se diagnosticó del mal de Pott. Finalmente, quisiéramos destacar la LHH como complicación de una TBC pulmonar sin que se constataste diseminación, y el nivel elevadísimo del receptor soluble de IL-2 como marcador de actividad y como factor pronóstico adverso.

Recordar que:

1. El síndrome hemofagocítico es un proceso infrecuente, que se presenta sobre todo en la edad pediátrica, aunque también se observa en pacientes adultos.
2. Considerar la TBC dentro del diagnóstico diferencial del síndrome hemofagocítico secundario, aunque su asociación sea infrecuente.
3. La hemofagocitosis, sobre todo en MO, es decisiva para el diagnóstico, aunque en una proporción importante de casos no se presenta al inicio, lo cual obliga a repetir estudios de MO o de otros órganos.
4. Una vez diagnosticado la LHH o con la sospecha de éste, se debe aplicar el tratamiento quimioinmunoterápico lo más precozmente posible asociado al tratamiento etiológico, a fin de mejorar el pronóstico del paciente.

Bibliografía recomendada

- Aricò M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2001;114:761-9.
- Aricò M, Allen M, Brusa S, Clementi R, Pende D, Maccario R, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: proposal of a diagnostic algorithm based on perforin expression. *Br J Haematol.* 2002;119:180-8.
- Astigarraga I, Navajas A, Fernández-Tejero A, Latorre J, Aldamiz-Echevarría L. Dificultades en el diagnóstico de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. *An Esp Pediatr.* 2002;56:168-70.
- Henter JI, Elinder G, Öst Å, and the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol.* 1991;18:29-33.
- Henter JI, Samuelsson-Horne AC, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood.* 2002;100:2367-73.
- Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2004;124:4-14.
- Lipton JM, Westra S, Haverty CE, Roberts D, Harris NL. Case 28-2004: newborn twins with thrombocytopenia, coagulation defects and hepatosplenomegaly. *N Engl J Med.* 2004;351:1120-30.
- Macheta M, Will AM, Houghton JB, Wynn RF. Prominent dyserythropoiesis in four cases of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Pathol.* 2001;54:961-3.
- Sastre A. Síndromes hemofagocíticos: pensar en ellos porque existen. *An Esp Pediatr.* 2002;56:95-8.
- Subhash HS, Sowmya S, Sitaram U, Cherian AM. Tuberculosis associated haemophagocytic syndrome. *J Postgrad Med.* 2001;47:220.

Caso 7

PROLIFERACIÓN AGUDA DE MEGACARIOCITOS MADUROS: ¿PANMIELOSIS AGUDA CON MIELOFIBROSIS?

E. ALONSO¹, E. DE LA BANDA¹, M. ARNAN¹, I. ESPAÑOL⁴, V. ROMAGOSA², J. BERLANGA³ Y A. DOMINGO-CLAROS¹

¹Sección de Citología Hematológica. IDIBELL. Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

²Servicio de Anatomía Patológica. IDIBELL. Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

³Servicio de Hematología. IDIBELL. Instituto Catalán de Oncología. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

⁴Servicio de Oncología. Hospital General de L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Historia clínica: Paciente varón de 72 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo II, que ingresó para estudio de pancitopenia y fiebre. Presentaba astenia, anorexia y pérdida de 5 kg de peso, de 1 mes de evolución.

Exploración física: Febril (38 °C). Taquicardia. Pali-dez mucocutánea. No se palpan visceromegalias ni adenopatías.

Pruebas complementarias: *Hemograma:* Hemoglobina 61,1 g/l; VCM 89 fl; plaquetas $27 \times 10^9/l$; leucocitos $2,5 \times 10^9/l$ (43 % segmentados, 23 % linfocitos, 6 % monocitos, 2 % promielocitos, 8 % mielocitos, 14 % metamielocitos, 1 % blastos) y 6 eritroblastos por cada 100 leucocitos. En el frotis de sangre periférica se observaron dacriocitos aislados. VSG 120 mm a la 1.^a h. Estudio de coagulación normal excepto fibrinógeno 7,1 g/l. *Bioquímica sérica,* destacaba: Glucosa 15,5 mmol/l (normal: 4,1-6,9), LDH 40,2 μ kat/l (normal < 3,4), ferritina 1400 μ g/l (normal: 30-300), calcio 2,64 mmol/l (normal: 2,1-2,54). *Estudios microbiológicos:* Hemocultivos y urocultivos negativos, HBcIgG positivo, VHC y VIH negativos. *Aspirado medular:* Extracción difícil sin obtención de material medular. *Biopsia de médula ósea:* Celularidad muy aumentada con desaparición de la grasa, infiltración difusa por megacariocitos maduros dismórficos y presencia de blastos (figs. 1-3). Serie roja con rasgos diseritropoyéticos. Fibrosis reticulínica difusa marcada (fig. 4). *Inmunohistoquímica:* Los megacariocitos eran positivos para FVIII (fig. 5), Ulex Europeus y CD34 (fig. 6), y los blastos eran positivos para CD34 y ocasionalmente para FVIII y Ulex Europeus. Negatividad para CD45, CD15, muramidasa y CD68. *Cariotipo de sangre periférica:* 46,XY[3].

Diagnóstico: Probable panmielosis aguda con mielofibrosis (Organización Mundial de la Salud, OMS).

Evolución y tratamiento: Durante el ingreso el paciente precisó soporte transfusional (concentrados de hematies y plaquetas), antibióticos por fiebre y pamidronato por hipercalcemia. Se observó una disminución de la lactato deshidrogenasa (LDH) y aumento de la cifra de plaquetas, por lo que se inició tratamiento con ácido zoledrónico 4 mg/i.v. mensual de forma ambulatoria. Al tercer mes del inicio del tratamiento se normalizaron los parámetros bioquímicos y el hemograma, sin soporte transfusional, presentaba: hemoglobina 100 g/l, plaquetas $205 \times 10^9/l$, y leucocitos $4,1 \times 10^9/l$. Al cuarto mes del diagnóstico se realizó un nuevo aspirado medular sin obtenerse material medular y una biopsia ósea que mostraba una celularidad aumentada con hiperplasia trilineal sin evidencia de infiltración blástica y con disminución significativa de la fibrosis y del número de megacariocitos maduros respecto a la biopsia previa. El paciente siguió con tratamiento con ácido zoledrónico y no precisó soporte transfusional.

Al décimo mes del diagnóstico se detectan datos de progresión. *Hemograma:* Hemoglobina 89 g/l; VCM 84fl; plaquetas $18 \times 10^9/l$; leucocitos $41,8 \times 10^9/l$ (14 % segmentados, 6 % linfocitos, 1 % monocitos, 2 % promielocitos, 7 % mielocitos, 7 % metamielocitos, 1 % basófilos, 62 % blastos). En el examen morfológico de sangre periférica se observaron: aislados dacriocitos, displasia en serie granulocítica, plaquetas grandes con presencia de megacarioblastos ocasionales y blastos heterogéneos, algunos con inicio de granulación y otros de tamaño medio, cromatina laxa, nucléolo con

citoplasma basófilo agranular y algunos con prolongaciones citoplasmáticas. *Citoquímica:* La tinción de MPO fue positiva en el 44 % de los blastos y negativa para las tinciones de esterasas inespecíficas. El CD61 (FAAFA) fue positivo en el 10 % de los blastos. *Inmunofenotipo por citometría de flujo:* La población blástica expresa CD45(d), CD34, anti-MPO, CD117, CD33, CD13, CD15(d), CD7, CD9, CD123, CD71, CD38; negatividad para otros marcadores monocitoides, eritroides y linfoides B y T. El estudio citogenético (sangre periférica) mostraba un cariotipo complejo: 48-50, XY, add(1)(q44), +2, der(2), add(5)(p15), -6, der(8), hsr(11)(p11p13), +2-4mar[20].

Discusión: En la clasificación de la OMS la panmielosis aguda con mielofibrosis (PAMF) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA). La PAMF se caracteriza por una proliferación panmieloide acompañada de fibrosis en médula ósea. Es una forma muy rara de LMA que suele presentarse en adultos. Clínicamente se caracteriza por una presentación aguda con síntomas constitucionales, esplenomegalia ausente o mínima y pancitopenia marcada. Los hallazgos en sangre periférica muestran en la serie roja una poiquilocitosis mínima con presencia ocasional de eritroblastos, cambios displásicos en serie granulocítica y blastos aislados (< 5 %). El aspirado medular con frecuencia es seco. La biopsia ósea es habitualmente hiper celular con hiperplasia trilineal en grado variable destacando la proliferación megacariocítica con dismegacariopoyesis marcada, presencia de focos de células inmaduras y blastos. Se presenta con fibrosis reticulínica en grado variable y en raras ocasiones fibrosis colágena. La enfermedad progresa rápidamente a insuficiencia medular grave o leucemia aguda. El pronóstico es desfavorable con escasa respuesta a quimioterapia y supervivencia inferior al año.

El diagnóstico diferencial de la PAMF se debe establecer con procesos que cursan con fibrosis medular. La leucemia megacariocítica aguda (LMA-M7) acompañada de fibrosis puede presentar características clínicas y morfológicas similares a PAMF, pero si en la médula ósea predomina una proliferación uniforme de blastos con diferenciación megacariocítica confirmada por marcadores inmunológicos o ultraestructura se recomienda el diagnóstico de LMA-M7 con fibrosis. El diagnóstico diferencial entre PAMF y LMA con fibrosis, y sobre todo con la LMA con displasia multilineal y fibrosis, puede ser muy complejo y en ocasiones arbitrario. Si en médula ósea predomina la proliferación blástica se debe clasificar como LMA con fibrosis, y si existe una proliferación panmieloide con fibrosis, el término más apropiado es de PAMF. Los síndromes mielodisplásicos con mielofibrosis pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con la PAMF por el solapamiento de características morfológicas, aunque clínicamente la PAMF presenta un inicio más agudo y supervivencia más corta que los SMD.

Nuestro paciente presentaba un cuadro de inicio agudo con pancitopenia y sin esplenomegalia. Los hallazgos en la biopsia ósea mostraban un empedrado de megacariocitos maduros que desplazaban las otras series hematopoyéticas, fibrosis marcada y menos de

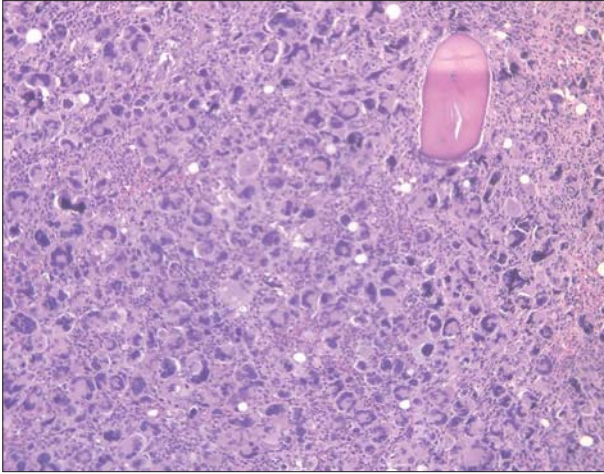


Figura 1. Biopsia ósea al diagnóstico. Espacio medular con infiltración difusa por megacariocitos con marcada dismegacariopoyesis. (Hematoxilina-eosina, aumento original, $\times 100$.)

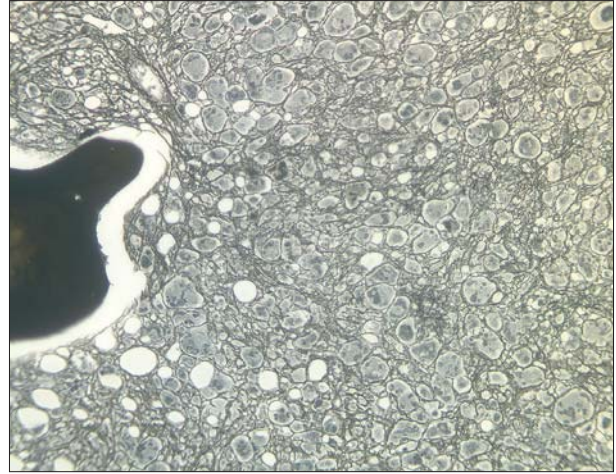


Figura 4. Biopsia ósea al diagnóstico. Fibrosis reticulínica difusa. (Tinción de Wilder, aumento original, $\times 100$.)

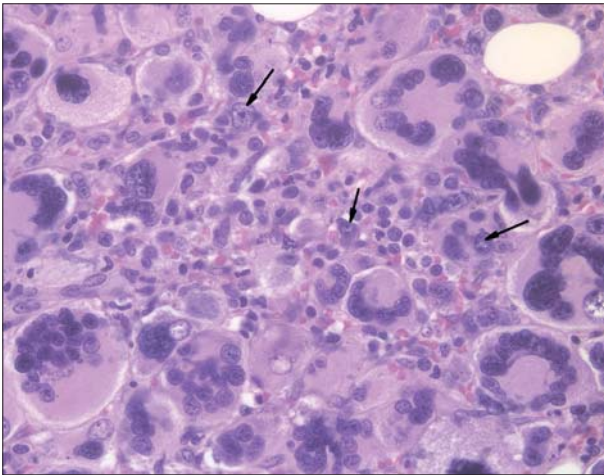


Figura 2. Biopsia ósea al diagnóstico. Infiltración difusa por megacariocitos maduros de tamaño variable y presencia de blastos indiferenciados (flechas). (Hematoxilina-eosina, aumento original, $\times 400$.)

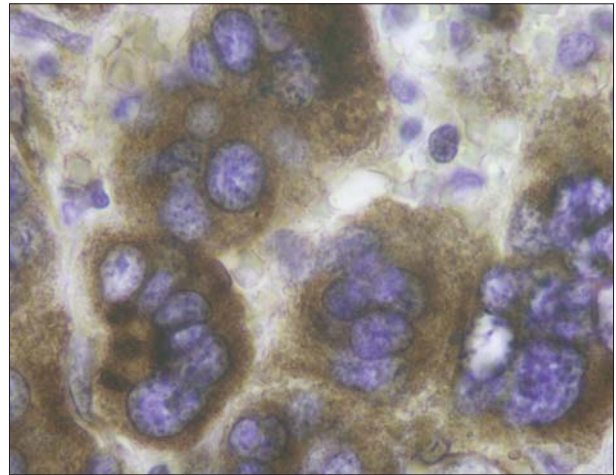


Figura 5. Estudio inmunohistoquímico en médula ósea. Expresión de FVIII. (Tinción inmunohistoquímica para FVIII, aumento original, $\times 1.000$.)

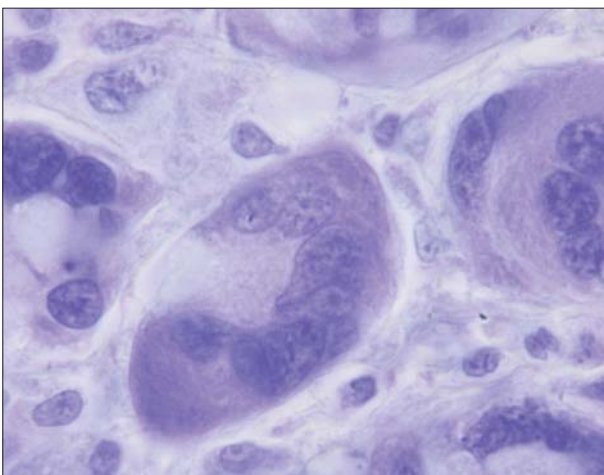


Figura 3. Biopsia ósea al diagnóstico. Megacariocitos de gran tamaño y de núcleos hiperlobulados. (Tinción de Giemsa, aumento original, $\times 1.000$.)

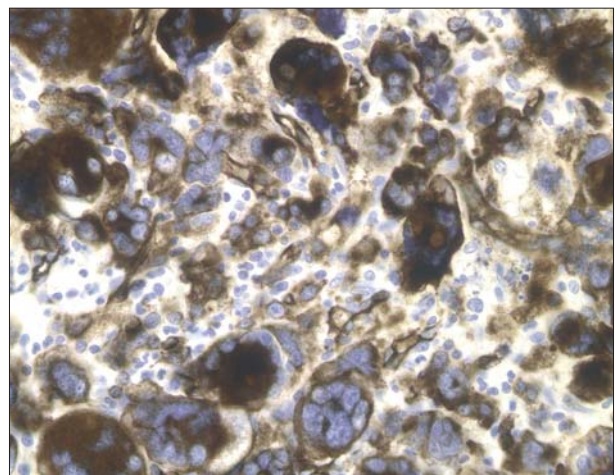


Figura 6. Estudio inmunohistoquímico en médula ósea. Expresión de CD34 en megacariocitos y blastos. (Aumento original, $\times 1.000$.)

un 20 % de blastos con positividad por inmunohistoquímica para CD34 y sólo ocasionalmente positivos para marcadores de estirpe megacariocítica. Nuestro paciente no cumplía los criterios de la OMS para el diagnóstico de LMA con displasia multilineal ni LMA-M7 y presentaba características clínicas y morfológicas superponibles a la PAMF.

Existe discusión sobre si PAMF es una entidad clínico-patológica bien definida. Algunos autores proponen considerarla un subtipo de LMA como se define en la clasificación de la OMS y para otros autores no es una entidad bien definida y puede incluir casos de SMD de novo con mielofibrosis o LMA con fibrosis.

Recordar que:

1. La PAMF es una entidad de difícil diagnóstico por la dificultad para obtener un material adecuado para estudios complementarios y por el solapamiento de hallazgos clínicos y morfológicos con otras entidades.
2. El diagnóstico diferencial de PAMF debe establecerse con aquellos procesos que cursan con fibrosis medular. La distinción entre la PAMF y las leuce-

mias agudas con fibrosis, especialmente la LMA-M7 y la LMA con displasia multilineal, puede ser histológicamente imposible.

Bibliografía recomendada

- Brunning RD, Matutes E, Flandrin G, Vardiman JW, Bennett J, Harris NL. Acute myeloid leukemia not otherwise categorized. En: Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW, editors. WHO Classification of Tumours: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. p. 91-105.
- Español I, Romagosa V, Berlanga J, Domingo A, Losa F, Heras L, Jannáriz J. Zoledronate-induced remission of acute panmyelosis with myelofibrosis. *Eur J Haematol.* 2004;73:215-8.
- Orazi A, O'Malley DP, Jiang J, Vance GH, Thomas J, Czader M, et al. Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megakaryoblastic leukaemia. *Modern Pathology.* 2005;18:603-14.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Zerhusen G, Vardiman J, Diehl V, Luebbert M, et al. Acute panmyelosis with myelofibrosis: a clinicopathological study on 46 patients including histochemistry of bone marrow biopsies and follow-up. *Ann Hematol.* 2004;83:513-21.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Schmitt-Graeff A. Acute panmyelosis with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma.* 2004;45:681-7.
- Suvajdzic N, Marisavljevic D, Kraguljac N, Pantic M, Djordjevic V, Jankovic G, et al. Acute panmyelosis with myelofibrosis: Clinical, immunophenotypic and cytogenetic study of twelve cases. *Leuk Lymphoma.* 2004;45: 1873-9.