

Coordinador: Manuel de la Llata-Romero
Colaboradores: Juan Urrusti-Saenz
Jesús Aguirre-García

Varón de 69 años con pancitopenia y síndrome de desgaste

Luis Ostrosky-Zeichner,* Norma García,** Leticia Bornstein-Quevedo,***
Alma Penélope Romero-Lagarza***

Caso clínico. Hombre de 69 años de edad, originario del estado de Guerrero y residente de la Ciudad de México, de medio socioeconómico bajo. Antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus no insulino-dependiente, hipertensión arterial sistémica, cáncer gástrico y colelitiasis. Refirió alcoholismo y exposición laboral a solventes orgánicos.

Inició su padecimiento dos años antes del ingreso con astenia, adinamia y palidez de tegumentos. Un año antes comenzó a perder peso (10 kg/año), con franco desgaste y aparición frecuente de úlceras dolorosas en boca. Dos semanas previas se exacerbó el ataque al estado general, agregándose fiebre de hasta 40°C, sin predominio de horario, acompañada de escalofríos, diaforesis, desorientación e incontinencia fecal. Tres días antes notó evacuaciones melénicas.

A su ingreso se le encontró normotenso, taquicárdico y taquipnéico. A la inspección general llamó la atención palidez de tegumentos, desgaste y estupor. En el fondo de ojo se encontraron múltiples hemorragias retineanas. Las mucosas se encontraron secas y se detectó hiperhemia faríngea, una adenomegalia supraclavicular izquierda de 2cm, de consistencia dura, fija a planos profundos y aparentemente no dolorosa, y esplenomegalia de aproximadamente 20cm de diámetro mayor. La sangre oculta en heces fue positiva. El cuadro I muestra los resultados de los exámenes de laboratorio relevantes al ingreso.

Cuadro I. Resultados de laboratorio relevantes al ingreso

Biometría hemática

Hemoglobina	5.4 g/dL
Hematocrito	15.2%
VGM	119fL
CMHB	35.6%
HCM	42 pg
Plaquetas	11,000/uL
Leucocitos	3,800/uL
Cuenta diferencial	Linfocitos 40% Neutrófilos 58%
Frotis	Macroovalocitos Anisocitosis Poiquilocitos Basofilia difusa

Tiempos de coagulación

Tiempo de protrombina	13.3/13 seg
Tiempo parcial de tromboplastina	27.9/31.2 seg

Química sanguínea

Glucosa	160 mg/dL
Nitrógeno ureico	33 mg/dL
Creatinina	1.5 mg/dL
Alanino-amino transferasa	122 ui/L
Aspartato-amino transferasa	99 ui/L
Proteínas totales	6.4 g/dL
Albumina	2.2 g/dL
Bilirrubina total	2.4 mg/dL
Bilirrubina directa	1.5 mg/dL
Fosfatasa alcalina	119u/L
Deshidrogenasa láctica	718 ui/L

Exámenes especiales

B2 microglobulina	8.9 mg/L
Hierro sérico	16 ug/dL
Capacidad de fijación	40 ug/dL
Índice de saturación	40%
Ferritina	8800 ng/mL
Vitamina B12	58 pg/mL
Folatos	9.7 ng/mL

* Departamento de Medicina Interna, ** Departamento de Radiología e Imagen, *** Departamento de Anatomía Patológica

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Luis Ostrosky Zeichner, Subdirector de Enseñanza, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga No.15, Tlalpan, 14000 México, D.F. e-mail loz@quetzal.innsz.mx

Se hospitalizó con los diagnósticos de pancitopenia en estudio, síndrome hemorrágico y probable septicemia. El tratamiento inicial incluyó hidratación intravenosa, transfusión de paquetes globulares y plaquetas, ceftazidima y antipiréticos, requiriendo infusión de dobutamina y dopamina. Los hemocultivos desarrollaron estreptococos del grupo A sensibles al antibiótico iniciado. Al cuarto día se observó en la radiografía de tórax un infiltrado intersticial basal derecho (Figura 1), por lo que se agregó amikacina. Se practicó un aspirado de médula ósea cuyo resultado se muestra en el cuadro II. Con el diagnóstico de anemia megaloblástica se inició tratamiento con folatos y vitamina B12, sin respuesta hematológica. Posteriormente se observó que el infiltrado pulmonar se había extendido a la totalidad de los campos pulmonares (Figura 2), por lo que se agregó vancomicina y se realizó broncoscopia, cepillado y lavado bronquioalveolar. Después del procedimiento el paciente requirió ventilación mecánica asistida en modalidad presión-control. Los cultivos del material obtenido en la broncoscopia reportaron desarrollo de *Candida glabrata*. En su décimo día de internamiento presentó deterioro hemodinámico, reten-

ción de azoados y finalmente paro cardíaco sin respuesta a maniobras de reanimación.

Comentario clínico. Nos enfrentamos al caso de un hombre en la séptima década de la vida, que padece una enfermedad crónica caracterizada por ataque al estado general y desgaste, que evoluciona rápidamente hacia el deterioro y muerte a pesar del tratamiento inicial e investigaciones exhaustivas con respecto a la causa de la descompensación. De sus exámenes de laboratorio llaman la atención la pancitopenia y los datos indirectos de hemólisis. Las principales causas de pancitopenia se muestran en el cuadro III, asociándose la hemólisis a la mayoría de éstas. El antecedente de exposición a solventes nos debe hacer descartar ante todo una anemia aplásica adquirida, sin embargo la falta de aplasia en el aspirado de médula ósea descartó el diagnóstico. La presencia de esplenomegalia orientaba tanto a un padecimiento hematológico maligno como linfoma, como a la posibilidad de hiperesplenismo de otra causa como enfermedades de atesoramiento, hipertensión portal e infección crónica. No hubo tiempo de descartar enfermedades de atesoramiento, aunque no hubo tampoco un cuadro clínico previo que orientara a éstas. Tam-

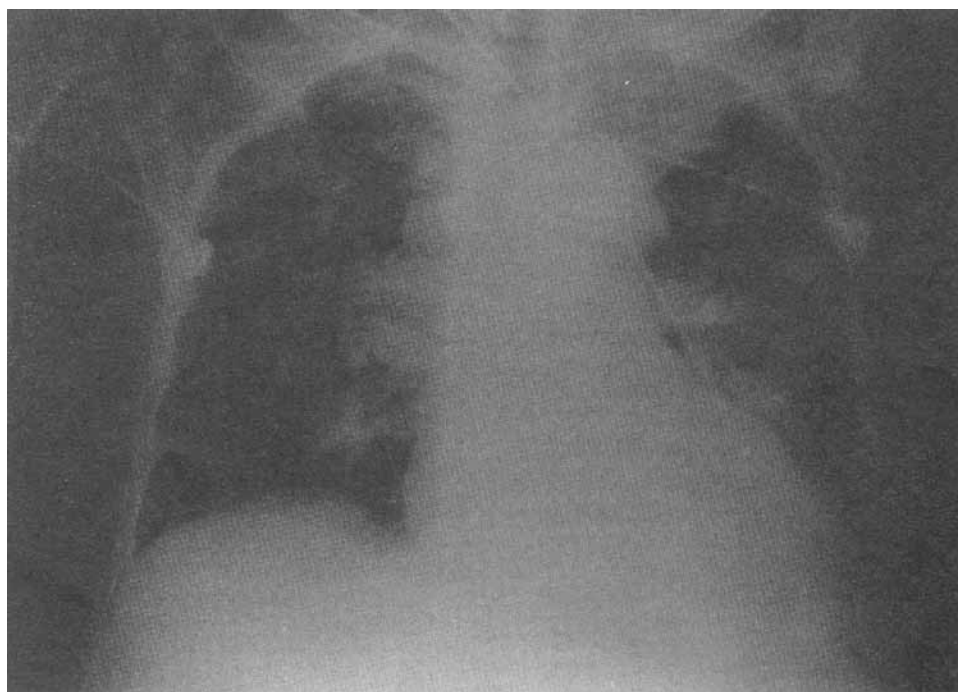


Figura 1. Radiografía de tórax en la que se identifica aparición de infiltrados de tipo intersticial predominando en hemitórax derecho y hacia la región basal y parahiliar.

co hubo otros signos clínicos de hipertensión portal. La presencia de adenopatía de características malignas orientaba a un padecimiento hematológico maligno como linfoma, sin embargo también hizo importante descartar la posibilidad de una neoplasia intr-torácica o cervical. Al descartar estas patologías y con los hallazgos en el aspirado de médula ósea, las características de la celularidad periférica y los niveles bajos de vitamina B12, se manejó entonces el diagnóstico de anemia megaloblástica, enfermedad que puede cursar con el cuadro clínico, estado de inmunosupresión que condicionara una infección aguda y todas las alteraciones en-

contradas, pero cuya respuesta a la reposición de vitamina B12 y folatos es habitualmente rápida y dramática.

El evento final parece estar relacionado a infección y sepsis. El paciente presentó además infiltrados pulmonares atípicos, con extensión rápida a ambos campos, sin respuesta al tratamiento iniciado cubriendo al germen aislado en sangre. La broncoscopia no mostró lesiones específicas y del lavado solo creció *C. glabrata*, una levadura perteneciente al grupo de las cándidas, que es un comensal normal en piel, tubo digestivo e inclusive árbol bronquial. Sin embargo, en el contexto de un paciente inmunocomprometido la posibilidad de infección por este germen se pudo considerar. Las principales causas de infiltrados pulmonares intersticiales de rápida evolución incluyen: infiltración leucémica, virus (influenza, citomegalovirus, varicella zoster, sarampión y VIH), bacterias (en especial *Legionella*), micobacterias, hongos endémicos, parásitos (particularmente filarias y strongyloidiasis fulminante), pneumocistosis y mycoplasmas. Otra posibilidad para un infiltrado intersticial, sobretodo tomando en cuenta la adenopatía, es la de cáncer de pulmón que curse

Cuadro II. Resultado del aspirado de médula ósea.

Abundancia celular	+++
Megacariocitos	normales
Normoblastos	35%
Linfocitos	4%
Células plasmáticas	3%
Neutrófilos jóvenes	34%
Neutrófilos adultos	23%
Eosinófilos	1%

Observaciones: Abundantes bandas gigantes y neutrófilos multisegmentados.

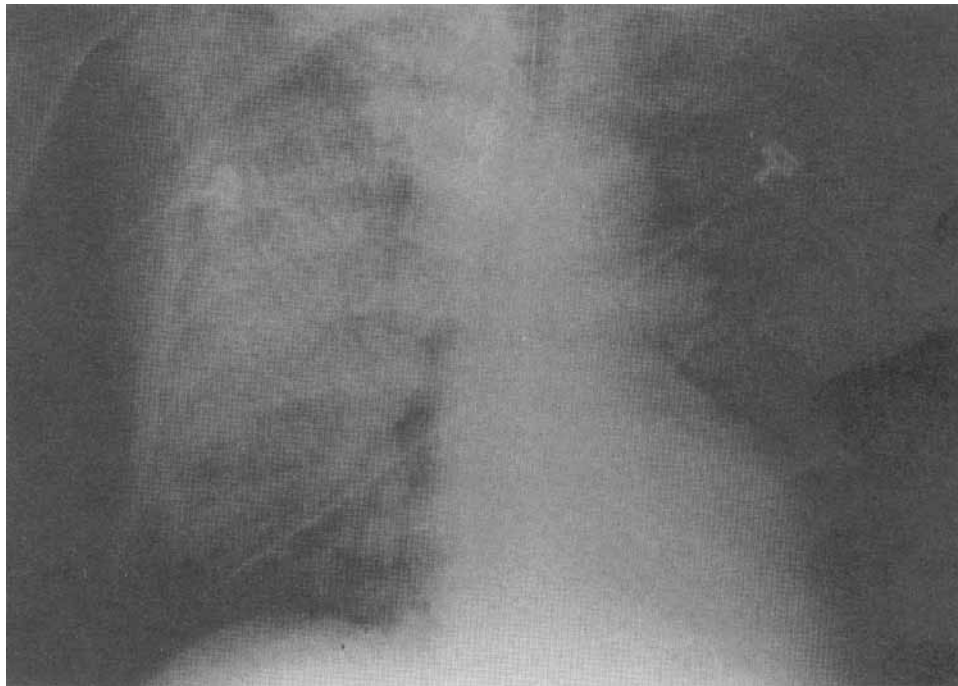


Figura 2. Radiografía de tórax que muestra extensos infiltrados intersticiales abarcando la totalidad de los campos pulmonares con pequeñas áreas de condensación basal. Silueta cardíaca de tamaño normal.

Cuadro III. Diagnóstico diferencial de la pancitopenia.

Pancitopenia con médula ósea hipocelular

Anemia aplásica adquirida
Anemia aplásica hereditaria (anemia de Fanconi)
Síndromes mielodisplásicos
Leucemia mielocítica aguda
Leucemia linfocítica aguda
Linfomas con infiltración a médula ósea

Pancitopenia con médula ósea normocelular

Enfermedades primarias de la médula ósea

Síndromes mielodisplásicos
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Mielofibrosis
Leucemia mielocítica aguda
Mieloptosis
Linfoma

Leucemia de células peludas

Secundaria a enfermedades sistémicas

Lupus eritematoso generalizado
Hiperesplenismo
Deficiencia de vitamina B12 y folatos
Infección grave
Alcoholismo
Brucelosis
Sarcoidosis
Tuberculosis

Médula ósea hipocelular con citopenia variable

Fiebre Q
Enfermedad de los legionarios
Anorexia nerviosa
Infección micobacteriana

con inmunosupresión y sobreinfección. Sin embargo, la broncoscopia fue prácticamente normal y no hubo hallazgo histopatológico y desarrollo en cultivos de alguno de los microorganismos mencionados. El siguiente paso hubiera sido una biopsia pulmonar a cielo abierto, procedimiento ampliamente indicado en un paciente con deterioro pulmonar rápido en quien la broncoscopia no aportó información acerca de la etiología.

Analizando el caso es importante pensar si el evento final se puede explicar por una infección fuera de control por el estado de inmunosupresión inducido por la enfermedad de base, que tomando en cuenta los puntos comunes para los diferentes diagnósticos diferenciales mencionados orientaba a un padecimiento hematológico maligno como linfoma, leucemia o síndrome mielodisplásico. La otra posibilidad es que se pudo haber tratado de un padecimiento infeccioso generalizado con afectación a médula ósea como ocurre con citomegalovirus, *Salmonella*, *Brucella*, y tuberculosis. En todo caso el curso de la enfermedad fue fulminante,

no permitiendo que se hicieran más estudios para buscar la enfermedad de base, estudiar el problema pulmonar y definir la naturaleza exacta de la infección.

Hallazgos patológicos. En el estudio *postmortem* se observó aumento de tamaño de ganglios peripancreáticos y retroperitoneales con zonas de color amarillo y de aspecto necrótico. Ambos pulmones presentaron hemorragia extensa en 95% del parénquima. El hígado (1800g) y el bazo (175g) no mostraron alteraciones macroscópicas.

El estudio histológico mostró afección de pulmones, hígado, bazo, estómago, ganglios linfáticos, intestino delgado y médula ósea. En estos órganos se observaron múltiples granulomas con histiocitos epitelioides, necrosis caseosa y bacilos ácido-alcohol resistentes (Figura 3). La celularidad en médula ósea fue de 90% con notable disminución de las tres series y sustitución de las mismas por abundantes histiocitos maduros con eritrocitos en el citoplasma (Figura 4), así como focos de necrosis rodeados por histiocitos epitelioides y células plasmáticas.

Diagnóstico: *Tuberculosis diseminada asociada a hemofagocitosis*

Comentario final. Las proliferaciones de histiocitos con hemofagocitosis se han descrito en diferentes situaciones clínicas y se clasifican en malignas y benignas, dependiendo de las características citológicas de los histiocitos. Las proliferaciones histiocíticas reactivas con hemofagocitosis fueron descritas en 1979 como una alteración benigna asociada con enfermedades virales en pacientes inmunocomprometidos y son potencialmente reversibles. Las proliferaciones histiocíticas benignas también se han informado en pacientes con enfermedades bacterianas como fiebre tifoidea, brucelosis y tuberculosis. Cuando el síndrome hemofagocítico se encuentra asociado con tuberculosis, la mortalidad es de 30-40%. El síndrome hemofagocítico se atribuye al estado de inmunosupresión del paciente y al desgaste por una infección crónica y progresiva. Algunos autores mencionan que en el curso de una infección crónica, la presencia de síndrome hemofagocítico acelera la progresión de la enfermedad.

La tuberculosis continúa siendo frecuente en México y en el resto del mundo. El cuadro típico de

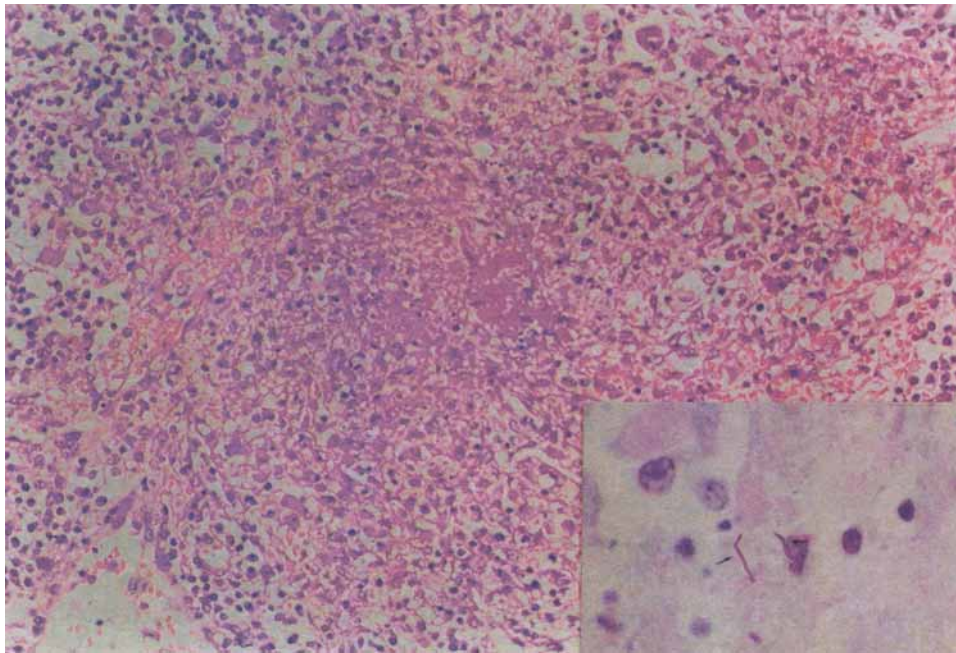


Figura 3. Granuloma formado por histiocitos epitelioides y necrosis central en ganglio linfático. (HE, 200x). Recuadro. Bacilos ácido-alcohol resistentes (flecha). (Ziehl-Neelsen, 1000x).

tuberculosis pulmonar no es el único que da la enfermedad, y las presentaciones “raras” son frecuentes. No cabe duda que los maestros tenían

razón al enseñarnos ese viejo axioma que dice que quien conoce la tuberculosis conoce todas las enfermedades.

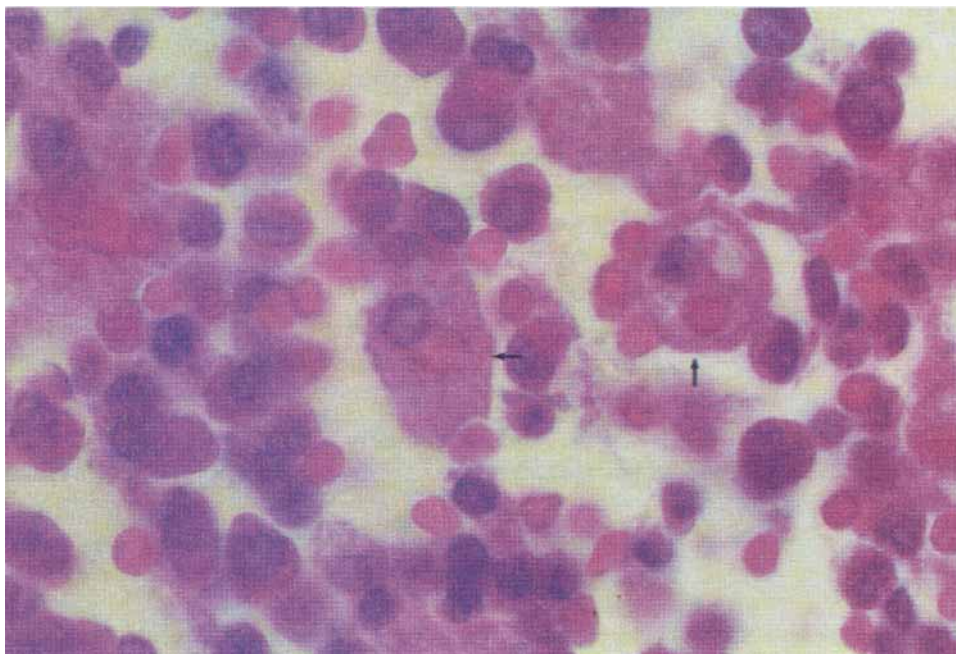


Figura 4. Histiocitos con eritrocitos en el citoplasma (flecha) en médula ósea. (HE, 200x).

Lecturas recomendadas

1. **Weintraub M, Siegman-Igra Y, Josiphov J, Rahmani R, Li ron M.** Histiocytic hemophagocytosis in milliary tuberculosis. Arch Intern Med 1984; 144: 2055-2056.
2. **Campo E, Condom E, Miro MJ, Cid MC, Romagosa V.** Tuberculosis associated hemophagocytic syndrome. A systemic process. Cancer 1986;58:2640-2645.
3. **Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME.** Virus associated hemophagocytic syndrome: A benign histiocytic proliferation disntinct from malignant histiocytosis. Cancer 1979; 44: 993-1002.
4. **ChandraP, ChandheryRA, RosnerF.** Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leukocytes and erithrocytes. Arch Intern Med 1975;135: 989-991.