

Presentación de caso clínico

Dra. Judith Ivón Pineda Palma, Médico Hematólogo, Unidad de Hematooncología, Hospital Roosevelt, Ciudad de Guatemala, Guatemala

Paciente masculino de 18 años de edad, originario y residente de Chimaltenango, Chimaltenango, carpintero de oficio, con escolaridad hasta 1° básico, soltero y con religión cristiana. Quien no tiene antecedentes médicos, alérgicos, quirúrgicos o traumáticos. No hay antecedentes de enfermedad crónica en el núcleo familiar según lo refiere el paciente y su madre.

El paciente consultó con historia de aproximadamente 1 mes de sintomatología clínica. Refirió que los síntomas aparecieron de forma súbita, sin deterioro paulatino. Inició con tos productiva de esputo blanquecino, fiebre no cuantificada sin predominio de horario con sudoración nocturnay también sudoración asociada al incremento térmico. Presentó debilidad generalizada que fue aumentando en intensidad hasta imposibilitar el desarrollo normal de sus actividades básicas diariamente. Fue atendido en Hospital Regional donde lo encuentran con anemia y trombocitopenia por lo que deciden transfundir 2 unidades de concentrado eritrocitario y lo refieren para diagnóstico hematológico en Centro Asistencial de Tercer Nivel.

Al ingreso el paciente se encontró con palidez generalizada, hipotenso y taquicárdico. Presión arterial en 80/50 mmHg y frecuencia cardiaca de 115 por minuto. Febril con temperatura axilar de 38°C. Se evidenció ruidos patológicos a la auscultación pulmonar, encontrando estertores crepitantes subescapulares bilaterales. No presentaba adenomegalias, hepatomegalia ni esplenomegalia. La hematología del ingreso presentó neutropenia, anemia y trombocitopenia. (Tabla No. 1) Presentaba pruebas de función hepática y renal dentro de límites normales con LDH elevada en 508 U/L y leve hiperbilirrubinemia indirecta 1.46 mg/dl. Examen general de orina con eritrocitos 150/ ml, proteínas 25 mg/dl y bilirrubinas 1 mg/dl. Radiografía de tórax con neumonía paracardiaca en pulmón izquierdo. Se tomaron cultivos y se inició tratamiento antibiótico con cefalosporina de tercera generación por neumonía comunitaria. Se inició el abordaje diagnóstico solicitando un frote de sangre periférica donde se encontró pancitopenia: 5,400 glóbulos blancos con 28% de segmentados, plaquetas ausentes; eritroblastos 45 en 50 leucocitos, y datos morfológicos de hemólisis (esquizocitos, equinocitos, macroovalocitos y células en diana). (Ver figuras No. 1 y No. 2) Se inicia tratamiento esteroideo endovenoso.

Tabla No. 1
Valores de hematología del ingreso del paciente

Parámetro	Valor	Rango Normal
Glóbulos Blancos	9.9 k/ul	5 – 10 k/ul
Neutrófilos	11.4%	60 – 70%
Linfocitos	84.9%	25 – 35%
Hemoglobina	7.2 g/dl	13 – 16.5 g/dl
VCM	96.4 fL	84 – 94 fL
RDW	57.7 M/ul	37 – 54 M/ul
Plaquetas	6 K/ul	135 – 500 K/ul

Diagnóstico Diferencial:

El abordaje de los pacientes con pancitopenia debe incluir el estudio de tres grandes categorías patológicas; descartar las causas infecciosas, autoinmunitarias y neoplásicas.

Causas infecciosas de pancitopenia:

Los procesos infecciosos virales agudos causan pancitopenia secundaria a disminución de la producción medular mediada inmunológicamente: por anticuerpos inducidos por el propio virus, el tipo de citocinas producidas por las células inmunológicas, principalmente virus de Epstein Barr, Citomegalovirus, virus de la Varicela Zoster, virus de hepatitis B y C, VIH; o por infección directa de las células hematopoyéticas, principalmente VIH.¹

En el caso del paciente se realizan serologías virales con resultados negativos, excepto virus de varicela zoster; sin embargo el paciente no presentaba datos clínicos característicos de este tipo de infección. Las infecciones bacterianas crónicas pueden causar agotamiento de las reservas medulares de células sanguíneas secundarias a la hiperproducción de las mismas en las fases agudas de la enfermedad, con el consumo de los sustratos celulares propios para la proliferación celular, ácido

fólico y cobalamina, que produce un descenso en la hematopoyesis.

La presencia en sangre periférica de células inmaduras, eritroblastos, habla en contra de la hipoproducción medular, por lo que la pancitopenia secundaria a proceso infeccioso se vuelve improbable. Además que no se obtuvo respuesta clínica con la suplementación de ácido fólico y cianocobalamina posterior a 7 días; este es el tiempo aproximado de maduración de las series eritrocítica y granulocítica desde los precursores hasta las circulación en la sangre periférica. Que se acorta hasta un mínimo de 48 horas en los procesos infecciosos agudos.^{1,2}

Pancitopenia de Origen Autoinmune;

(anemia hemolítica inmune, trombocitopenia inmune, neutropenia inmune). Las enfermedades autoinmunes usualmente se presentan con pancitopenia. Aproximadamente entre el 57 al 78% de los pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES) se encuentran anémicos, principalmente secundario a anemia de enfermedad crónica y anemia hemolítica; y aproximadamente el 47% de los pacientes puede presentar neutropenia por destrucción autoinmune. Así mismo aproximadamente entre el 10 y el 25% de los pacientes con LES presentan trombocitopenia probablemente mediada inmunológicamente.^{3,4,5}

El síndrome de Evans es una patología autoinmunitaria, que se caracteriza por el desarrollo concomitante de anemia hemolítica, trombocitopenia inmune con o sin neutropenia inmune. Puede ser primario o idiopático y secundario a una patología subyacente, principalmente LES o síndromes linfoproliferativos.^{5,6}

Por las características clínicas y de laboratorio del paciente se inicia tratamiento esteroideo considerando destrucción autoinmunitaria, se solicita Coombs directo a 37°C que resulta

Causas de origen neoplásico: Leucemia aguda (reemplazo celular)

Las neoplasias hematológicas causan pancitopenia por reemplazo directo de la hematopoyesis por las células malignas. La presentación clínica de los pacientes con leucemia aguda es secundaria al desplazamiento de las células sanguíneas normales. Los pacientes cursan con datos clínicos de anemia como fatiga, debilidad generalizada, palpitations o taquicardia; datos clínicos de trombocitopenia como equimosis, petequias, epistaxis y gingivorragia y datos clínicos de neutropenia como lo son las infecciones recurrentes y de difícil manejo. El diagnóstico se hace mediante biopsia y aspiración de médula ósea.^{1,2} En el aspirado de médula ósea que se le realiza al paciente se evidencia la presencia de células inmaduras de la serie granulocítica: mieloblastos 11%, 50% de la población no eritrocítica, células precursoras mielocíticas con cambios displásicos 14%, linfocitos 8% y eritroblastos displásicos que significan el 67% de la celularidad medular. (Figuras No. 3, No. 4, No. 5 y No. 6).

negativo por lo que el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune es poco probable considerando que en aproximadamente el 90% de los casos, la hemólisis es mediada por anticuerpos calientes que actúan a 37°C. Además no se observa respuesta clínica ni en estudios de laboratorio 48 horas posteriores a la administración de tratamiento esteroideo por lo que un padecimiento autoinmune es poco probable.^{1,2,6}

La leucemia mielocítica aguda (LMA) M6 es una entidad heterogénea entre las LMA, compromete entre el 2 al 5% de los diagnósticos de LMA. Se caracteriza por una población predominante de células de estirpe eritrocítica. Según la OMS, se reconocen 2 subtipos: 1. Eritroleucemia, se define por la presencia en la médula ósea de >50% de precursores eritrocíticos y >20% de mieloblastos en proporción a la población no eritrocítica de células; y 2. Leucemia eritrocítica pura, que representa una proliferación neoplásica de células inmaduras comprometidas casi exclusivamente al linaje eritrocítico, >80% de células medulares, sin evidencia significativa de mieloblastos. Kowal-Vern et al. dividieron la eritroleucemia en tres grupos considerando la clasificación de la OMS: M6A de predominio mieloblástico, M6B de predominio eritroblástico y M6C mixta con >30% de mieloblastos y >30% de proeritroblastos. (leukemiaresearch) El 64% de los pacientes se presentan pancitopénicos y no se ha descrito ninguna serie de pacientes que presenten leucocitosis. Existe predisposición por el sexo masculino a razón de 4:1 (hombre:mujer). La incidencia aumenta con la edad con mediana de 51 años.

Los eritroblastos en sangre periférica son comúnmente encontrados casi igualando a los leucocitos, en promedio 86 eritroblastos por 100 leucocitos. Las anomalías cromosómicas más comúnmente encontradas son relacionadas a deleciones de cromosoma 5 y 7. En el 65% de los pacientes se observa características de displasia por lo que se ha relacionado estrechamente a RAEB-t (anemia refractaria con exceso de blastos en transformación). La sobrevida global es mala sin importar el tipo o

DIAGNÓSTICO Leucemia mielocítica aguda M6, Eritroleucemia

TRATAMIENTO Se instituyó tratamiento quimioterapéutico con la combinación de

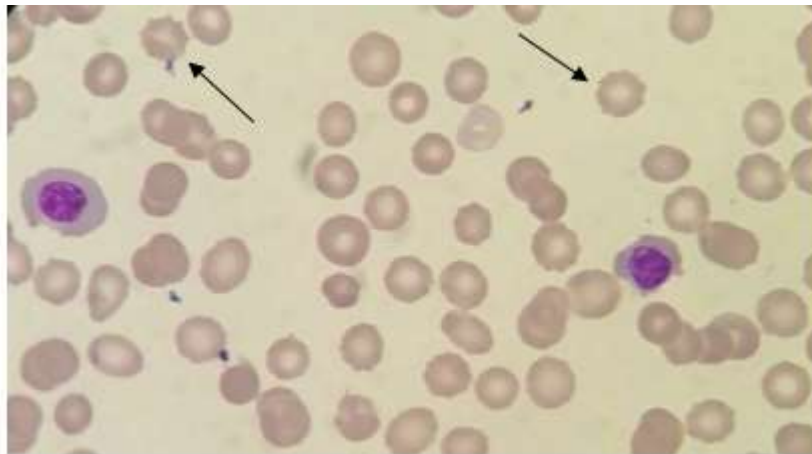
intensidad del tratamiento, con sobrevida media de 5 +/- 2 meses. (Ver Figura No. 7) El único tratamiento que parece prolongar la sobrevida es el trasplante alógeno de médula ósea, se han reportado sobrevidas en serie de casos de hasta 29 meses. Los tratamientos varían desde dosis pequeñas de Ara-C subcutáneas, pasando por el 7+3 convencional y dosis altas o intermedias de Ara-C, hasta quimioterapia mieloablativa con trasplante alógeno de médula ósea.^{7,8,9}

idarrubicina y citarabina (Ara-C). Actualmente recibió el primer ciclo de quimioterapia con complicaciones hematológicas grado 3 y 4 por lo que permanece hospitalizado con soporte transfusional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

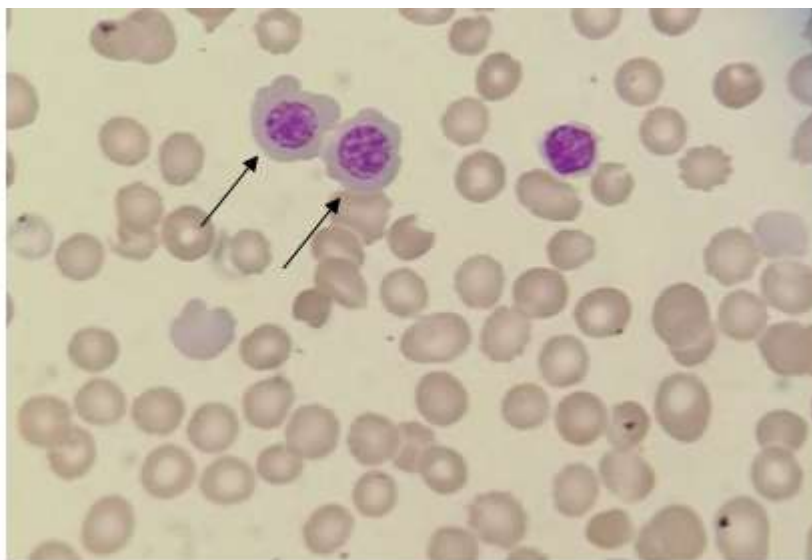
1. Hoffman et al. **Hematology Basic Principles and Practice** 5° edición Churchill Livingstone Elsevier; 2009, Cap 10.
2. Kaushansky et al. **Williams Hematology** 8° edición McGraw Hill; 2010, Cap 61.
3. Keeling et al. **Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus** Blood Rev 1993; 7: 199-207.
4. Nossent et al. **Prevalence and significance of hematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus.** QJ Med 1991; 80: 605-612.
5. Weinzierl et al. **The Differential Diagnosis and Bone Marrow Evaluation of New-Onset Pancytopenia** Am J ClinPathol 2013; 139: 9-29.
6. Michel, et al **The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases.** Blood. 2009;114:3167-3172.
7. Swerdlow et al. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues** 4° edición 2008, Cap 6.
8. Liu et al. **Clinicopathologic features and outcome of acute erythroid leukemia based on 2008 revised World Health Organization classification** Leukemia & Lymphoma, 2012; 53(2): 289–294.
9. Park et al. **Erythroleukemia: a comparison between the previous FAB approach and the WHO classification** Leukemia Research 2002;26 (5): 423-429.

Figura No. 1. Frote de sangre periférica



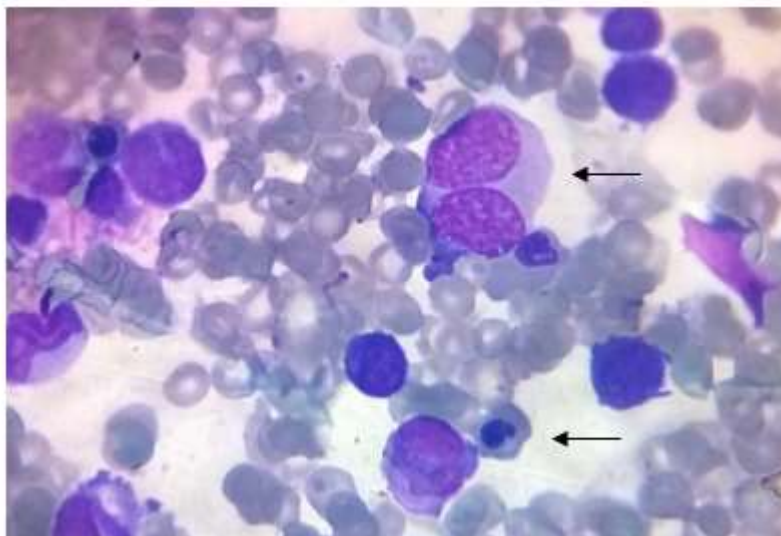
FUENTE: Fotos de frote periférico del caso clínico.
Se observa la presencia de anisocitosis, poquilocitosis y policromasia.
Con equinocitos (flechas), ovalocitos y eritroblastos en sangre periférica.

Figura No. 2. Frote de sangre periférica



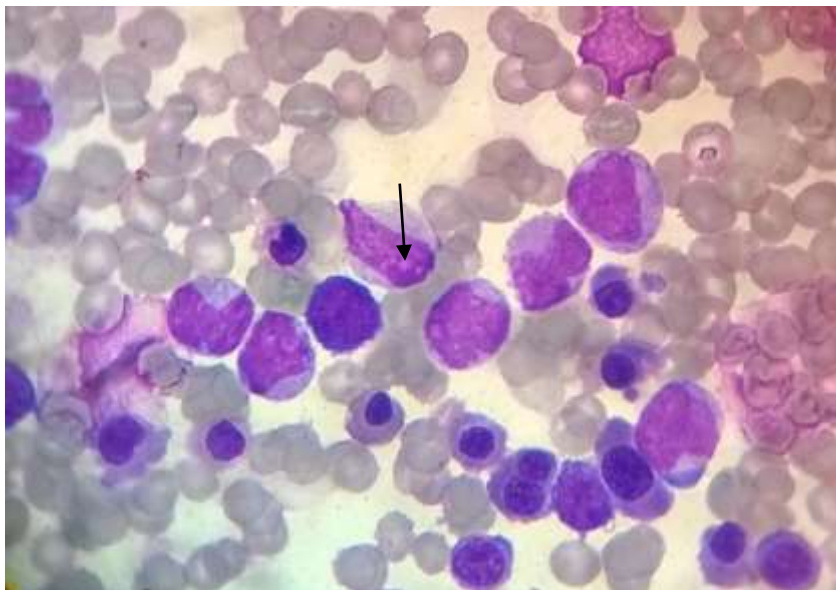
FUENTE: Fotos de frote periférico del caso clínico.
Se observa la presencia de anisocitosis, poquilocitosis y policromasia.
Con equinocitos, ovalocitos y eritroblastos (flechas) en sangre periférica

Figura No. 3 Aspirado de Médula ósea



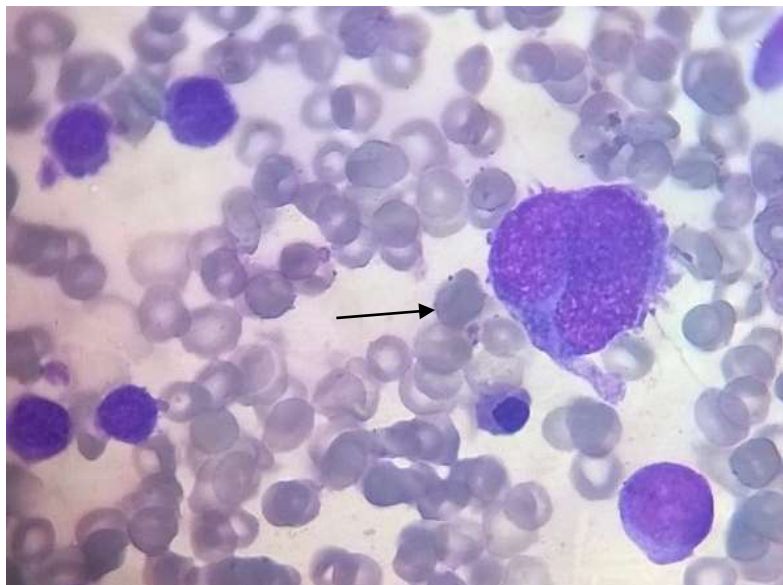
FUENTE: Fotos de médula ósea del caso clínico.
Se observa displasia en los precursores eritrocíticos, con núcleos dismórficos y bilobulados. (Flechas)

Figura No. 4 Aspirado de Médula Ósea



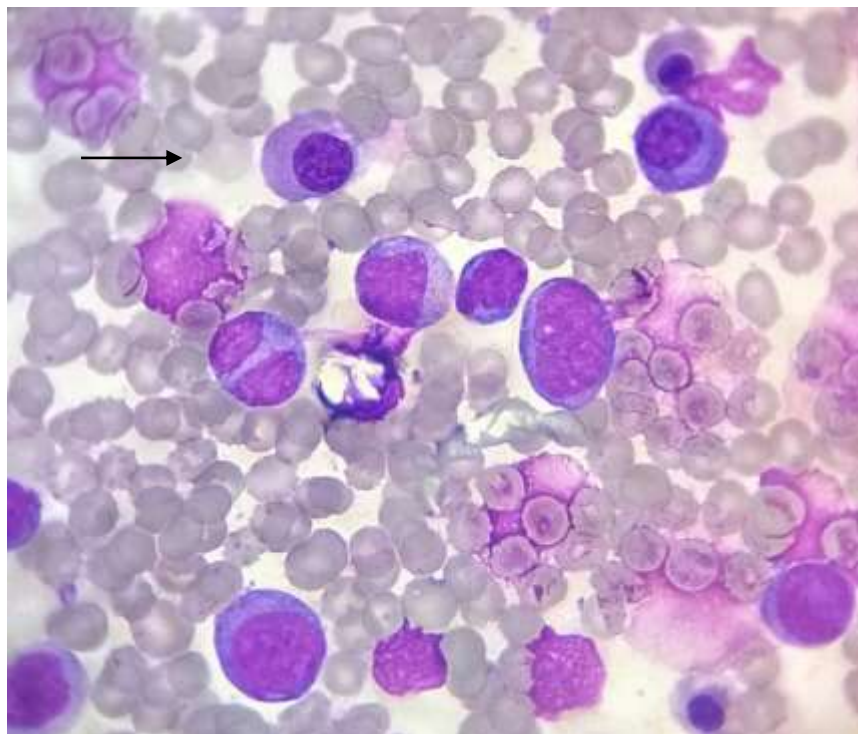
FUENTE: Fotos de médula ósea del caso clínico.
Se observa displasia en los precursores eritrocíticos, con núcleos dismórficos y bilobulados. Presencia de mieloblastos (Flecha)

Figura No. 5 Aspirado de Médula Ósea



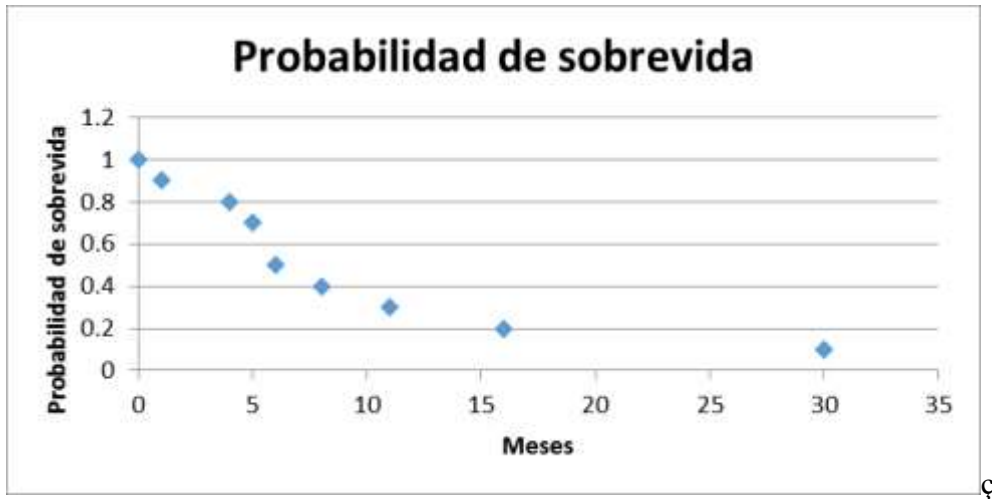
FUENTE: Fotos de médula ósea del caso clínico.
Se observa displasia de progenitor de serie granulocítica. (Flecha)

Figura No. 6 Aspirado de médula ósea



FUENTE: Fotos de médula ósea del caso clínico.
Se observa presencia de mieloblastos, displasia de serie granulocítica y cambios megaloblasticos de serie eritrocítica. (Flecha)

Figura No. 7 Curva de Kaplan-Meier de sobrevida de pacientes con diagnóstico de LMA M6



Fuente: Tomado y adaptado de Liu et al. **Clinicopathologic features and outcome of acute erythroid leukemia based on 2008 revised World Health Organization classification** Leukemia & Lymphoma, 2012; 53(2):426.
