

Caso clínico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Clinical Case at the Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Editor de Sección: Dr. Enrique Cipriani Thorne¹

Colaboradores: Dra. Tania Reyes², Dr. Fredy Daza², Dra. Silvia Pintado²

Discusión Clínica: Dr. José Gálvez Dañino³

Discusión Anatómo-Patológica: Dr. César Chian García⁴

Caso clínico:

Paciente mujer de 51 años de edad, natural y procedente del Callao. Los familiares refieren que desde hace cuatro semanas la paciente presenta lesiones eritematosas en miembros inferiores desde talones hasta tobillos que aparecen y desaparecen en forma intermitente y son dolorosas. Hace 3 meses sufrió golpe en la pierna izquierda y desarrollando un hematoma de 3 x 2 cm, al no mejorar la lesión acude al Centro de Salud donde le hallan presión arterial de 220/120 mmHg, por lo que le indican captopril, además de curarle la herida y prescribirle antibióticos.

Dos semanas antes del ingreso, acude a otro hospital para controlarse, y le informaron que tenía una presión arterial mayor de 250 mmHg.

Diez días antes del ingreso, acudió al consultorio de cardiología del Hospital San José donde se le hallan una presión arterial mayor de 200 mmHg. Le hicieron un ecocardiograma con doppler que fue informado

como normal, al igual que un electrocardiograma.

Cuatro días antes del ingreso la paciente presentó desorientación 2 y hablaba incoherencias, por lo que el médico le indica captopril 50mg c/8 hrs, atenolol 100 mg/día y amlodipino.

Tres días antes del ingreso la paciente presenta somnolencia, dificultad para caminar y vestirse; además, los familiares evidencian deposiciones de color verde oscuro.

Funciones biológicas:

Apetito: Disminuido. Sed: Disminuida. Orina: 2 veces/día; no hay síntomas urinarios. Deposiciones: 2 veces al día, verde negruzcas.

Antecedentes patológicos:

Hipertensión arterial diagnosticada hace 3 meses.

Hepatitis hace 30 años.

Fiebre Malta hace 30 años.

Un hermano tuvo tuberculosis pulmonar hacen 5 años; recibió tratamiento completo.

¹ Profesor Principal de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

² Médicos Residentes Dpto. de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos

³ Medicina Interna. Hematólogo-Oncólogo.

⁴ Profesor Auxiliar del Departamento de Patología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

Examen físico:

Presión arterial: 160/80mmHg Pulso: 76
 Frecuencia respiratoria: 20.
 Temperatura: 37 ° C.

Paciente en regular estado general, en mal estado de nutrición, en decúbito dorsal obligado.

Piel: tibia, elástica; presenta una úlcera en el tercio inferior de la pierna izquierda de 2 x3 cm con bordes eritematosos, de lecho limpio y con tejido de granulación; dolorosa a la presión. Tejido celular subcutáneo: escaso, no hay edemas. Sistema linfático: no hay adenopatía. Sistema osteo-mio-articular: normal. Cabeza: cráneo normocéfalo. Ojos: motilidad ocular y reflejos pupilares normales; conjuntivas palpebrales pálidas. Oídos: conductos auditivos externos permeables y sin secreciones. Fosas nasales permeables. Boca: mucosa oral húmeda, rosada; lengua con motilidad normal. Orofaringe congestiva. Cuello: móvil, no adenopatías, no se palpa tiroides. Aparato respiratorio: amplexación normal, el murmullo vesicular era normal; no habían ruidos agregados. Aparato cardiovascular: se palpa choque de punta desplazado a la izquierda y abajo, los ruidos cardiacos eran rítmicos, de intensidad incrementada; soplo sistólico II/VI a predominio del foco aórtico. Abdomen: plano, blando, depresible; no había visceromegalia; no era doloroso a la palpación profunda; los ruidos hidroaéreos estaban presentes y de caracteres normales. Génito-urinario: la puño percusión lumbar y los puntos reno ureterales fueron negativos. Neurológico: la paciente estaba lúcida y orientada en el tiempo, espacio y persona, presentaba disartria y bradipsiquia; el tono muscular, la sensibilidad así como los reflejos osteo-tendinosos fueron normales.

Exámenes Auxiliares:

23.04 (10:15 a.m.): Gases arteriales = FiO₂: 0,21 pH: 7,08 pCO₂: 19,1 mmHg. pO₂: 70,2 mmHg
 Electrolitos: Na: 131 mEq/L. K: 8,6 mEq/L. Glucosa: 137 mg/dl. Lactato 1 mmol/l HCO₃= 5,8 mmol/l.

23.04 (22:02 a.m.): K: 5,8mEq/dl. Glucosa: 82 mg/dl. Hemoglobina: 10,1gr/dl. Hematocrito: 31%. Leucocitos: 53 700 Abastados: 9%. Segmentados: 82%. Eosinófilos: 0%. Monocitos: 5%. Granulaciones tóxicas 2+ Creatinina sérica: 14,37 mg/dl. Proteínas plasmáticas: 6,10 gr/dl. Albúmina: 4,6 gr/dl. Glucosa: 155 mg/dl. Urea: 299mg/dl. Bilirrubinas: 0,68 mg/dl, directa: 0,10 mg/dl; indirecta 0,58 mg/dl. Plaquetas. 1 479000/mm³. Tiempo de protrombina: 17". INR: 1,45. Tiempo de tromboplastina parcial: 120,6". Sedimento urinario: Leucocitos 10-20 x campo, hematíes 0-2 por campo, células epiteliales, gérmenes

1+, cilindros granulados 2+.

24.04: PR3 (proteinas 3) anticuerpos: 3,9. Mieloperoxidasa: 5,2. T3 libre: 1,72 pg/ml. TSH ultrasensible: 10,51 UI/ml. Hemograma = Leucocitos 27900/mm³; abastados: 9%; segmentados: 83%; hemoglobina 8,55 gr/dl; plaquetas 690 000/mm³. Frotis de sangre periférica: los glóbulos rojos presentan hipocromía ++, anisocitosis ++, microcitosis +, macrocitosis +, poiquilocitosis +; plaquetas aumentadas y de características normales; neutrófilos con granulaciones tóxicas. Hb: 7,7 gr/dl; Hto 24%; hematíes: 2940000. VGM: 81,6; HbGM: 26,19; CHbGM: 32,8.

26.04 (20:52 a.m.): Gases arteriales = FiO₂: 0,21; pH: 7,461; pCO₂: 33,6 mmHg. pO₂: 66,4 mmHg;

Na: 137 mEq/l. Glucosa: 153 mg/dl. HCO₃: 24,2mmol/l.

27.04: Proteína C Reactiva: 2,12 mg/dl. Examen de Gota gruesa: negativo para Plasmodio. Reticulocitos: 0,2%. Proteinograma: relación Albúmina/Globulina: 1,69. Albúmina: 62,9%; alfa 1: 4,2%; alfa 2: 9,2%; B1: 16,5%; B2: 2,2%; gamma: 15,0%; Velocidad de Sedimentación Globular: 26 mm/h..

Anticuerpos anti DNA nativo: negativo. Complemento C3: 65 mg/dl. Complemento C4: 24 mg/dl. Proteinuria en orina de 24 horas: 306,1 mg/24 horas (Volumen total :300 ml). Glucosa: 67 mg/dl. Urea: 78 mg/dl. VIH I-II: Negativos. AgHBs (-), HB core IgM (-); Anti VHA IgM (-); HVC (-).

27.04: Ecografía abdominal: revela esplenomegalia, signos de hipertensión portal y riñones pequeños.

30.04: Se tomó biopsia de piel.

03.05: Hemograma :Leucocitos 16 200; segmentados: 82%; abastados: 10%; basófilos: 0%; monocitos: 3%; linfocitos: 11%. Hematocrito : 27%. Hemoglobina: 8,8gr/dl. Plaquetas: 570 000 /mm³. Frotis de sangre periférica: hipocromía +++, anisocitosis: ++, microcitosis: ++, célula en habano; plaquetas: leve aumento en cantidad.

04.05: Gases arteriales = FiO₂: 0,21; pH: 7,43; pCO₂: 44,2mmHg; pO₂: 86,6mmHg. Electrolitos séricos = Na: 132 mEq/L. K: 4,3 mmEq/L. Glucosa: 163 mgm/dl. HCO₃: 29,8 mEq/L; Creatinina: 4,6 mgm/dl. Fosfatasa alcalina: 74 U/L. Proteínas plasmáticas: 7,13 gm/dl. Albúmina: 4,56 gm/dl. Globulinas: 2,57 gm/dl. TGP: 17 U/L. TGO: 34 U/L. Urea: 120 mgm/dl. Hemocultivo: negativo.

06/05 Se recibe informe anatómo-patológico de biopsia de hueso.

13.05: BK (-)

14.05: Macrófagos cargados con hemosiderina (-). Hemograma: hematocrito: 22%; Hemoglobina: 7,23 gr/dl; leucocitos: 12,400; Abastados: 4%; segmentados: 82%; eosinófilos: 1%; linfocitos: 12%. Urea 55 mg/dl. Creatinina: 4,6 mgr/dl.

26.05: Ecografía doppler espleno-portal: hígado sin

alteraciones; flujo sanguíneo porto-esplénico está permeable sin alteraciones hemodinámicas; esplenomegalia severa. Eco-doppler renal: riñones con signos de nefropatía crónica a predominio izquierdo, hipoperfundidos con flujos “panus tardus” (gran componente vascular del daño).

26.05: Ecocardiograma: cardiopatía hipertensiva; hipertensión pulmonar leve.

27.05: Crioaglutininas: negativas. Crioglobulinas: negativas. Anticuerpos anti-tireoglobulina: negativo. Anticuerpos anti-microsomiales: negativos. Anticuerpos anti-tiroperoxidasa: 10,1. Sm anticuerpos: 38,2 U/ml. Complemento C3: 65 mg/dl. Complemento C4: 24 mg/dl. Ig Ab Cardiolipina 5,5 U.

Evolución:

La paciente fue sometida a hemodiálisis en varias oportunidades con lo cual mejoraron su estado de conciencia así como su evolución en general.

Discusión clínica:

Dr. José Gálvez Dañino³

Se trata de una mujer de 51 años, mestiza, ama de casa que procede del Callao. Tiene como antecedentes médicos: Brucelosis y Hepatitis A hace 30 años y contacto con un hermano tuberculoso tratado.

Hace 3-4 años ha presentado intermitentemente un cuadro característico de Eritromelalgia en miembros inferiores, que se manifestó con eritema evanescente y dolor de tipo ardor.

La paciente ingresa al hospital con un proceso caracterizado por: trastorno del sensorio, hipertensión arterial severa y uremia.

Dentro de las múltiples evaluaciones se documenta un recuento de plaquetas de $1\ 470\ 000 / \text{mm}^3$ y esplenomegalia.

Empezaremos el diagnóstico diferencial discutiendo dos aspectos:

1. Trombocitosis
2. Esplenomegalia considerable.

La Trombocitosis puede ser primaria o secundaria (reactiva). Se habla de Trombocitosis con recuento de plaquetas igual o mayor de 500 000 (1).

Las formas secundarias son más frecuentes (85%) y están relacionadas a la producción de citocinas. Las citocinas responsables de este fenómeno son: IL6, IL1, IL4, trombopoietina y el factor de necrosis tumoral

alfa. La más importante es la IL6 y su mecanismo pleiotrópico de acción incluiría la inducción de trombopoietina, además de producir cambios inespecíficos inflamatorios (fase aguda). La diferenciación entre primaria y secundaria es importante porque las complicaciones tromboembólicas y vasomotoras (cefaleas, síntomas visuales, dolor torácico atípico, disestesias y eritromelalgia acral) son raras en las reactivas (2).

En este caso se puede concluir que se trata de Trombocitosis primaria por tener una Proteína C reactiva dentro del rango normal. Aunque en mi experiencia nunca he visto una trombocitosis secundaria que pase el millón de plaquetas; si se ha descrito en la literatura (infección: 30%, inflamación crónica: 9%, daño tisular severo: 14%, neoplasia: 14%, post esplenectomía: 19%, sangrado agudo severo: 6%) (3,4).

El segundo aspecto a discutir es la esplenomegalia considerable. Son varias las causas de esplenomegalia significativa (5,6):

1. Congestiva: no hay evidencia de insuficiencia cardíaca derecha, No hay obstrucción de la vena esplénica ni evidencia de hepatopatía crónica (cirrosis) (5,6).
2. Malaria: no se observó Plasmodium ni en frotis periférico o gota gruesa (5).
3. Linfoma esplénico: presenta en sangre periférica unos linfocitos pequeños con prolongaciones polares característicos, que no se han observado en la paciente. Cualquier tipo de linfoma podría dar esplenomegalia significativa pero esta suele ir asociada a adenomegalia (7).
4. Histiocitosis maligna (Robb- Smith): Esta enfermedad se caracteriza por presentarse con un cuadro febril con hepatoesplenomegalia y pancitopenia, que evidentemente no corresponde al proceso de la paciente.
5. Leucemia a células velludas: Se presenta con pancitopenia, que no es el caso.
6. Síndrome Mielodisplásico: es difícil que se de una esplenomegalia considerable pero no es imposible. Trombocitosis se ha asociado a trisomía 8, delección del cromosoma 5 (5q-) y anormalidades del cromosoma 3. La citogenética podría haber ayudado a establecer este diagnóstico (8,9).
7. Síndrome Mieloproliferativo: La presencia del

cromosoma filadelfia hubiera diagnosticado la LMC. No se observa la reacción leucoeritroblástica característica de este proceso. La policitemia vera y la metaplasia mieloide agnógena presentan trombocitosis en un 50%, pero tienen características en sangre periférica que no han sido mencionadas (10).

Otros aspectos a discutir serían:

- a. Hipertensión arterial severa con insuficiencia renal aguda sobre enfermedad renal crónica: este cuadro probablemente representó un recrudecimiento maligno de la hipertensión arterial esencial. Las vasculitis se han descartado por la normalidad de los múltiples exámenes inmunológicos.
- b. Coagulación Intravascular Diseminada: existe evidencia indirecta de un proceso de consumo de factores de coagulación (Tiempo de Protrombina y de Tromboplastina elevados; plaquetas disminuidas en relación con el conteo inicial). Dentro de las causas de este síndrome se puede descartar el síndrome urémico hemolítico por el frotis de sangre periférica y la ausencia de hemólisis.

En conclusión mis diagnósticos son:

- Síndrome Mieloproliferativo compatible con una Trombocitemia esencial dada la presencia

de Eritromelalgia, Trombocitosis autónoma y Esplenomegalia considerable.

- Probable nefrosclerosis por hipertensión arterial severa (maligna).
- Uremia relacionada a hipertensión arterial severa.

Discusión Anatómo-Patológica:

Dr. César Chian García⁴

Los hallazgos histológicos corresponden a una médula ósea hiper celular (Figura N° 1 y figura N°2) con panhiperplasia hematopoyética; además de alteraciones en la maduración, llamando la atención los cambios displásicos observados en los megacariocitos (Figura N°3) y la presencia de ligera fibrosis, demostrada con la coloración para fibras reticulares (Figura N°4).

El diagnóstico diferencial (11,12) incluye: a) mielofibrosis idiopática crónica, b) síndrome mielodisplásico con mielofibrosis, c) trombocitemia esencial, d) panmielosis aguda con mielofibrosis y e) leucemia megacariocítica aguda. Estas entidades se caracterizan por hiper celularidad de la médula ósea y cambios displásicos en la serie hematopoyética. La diferenciación entre ellas debe hacerse tomando en consideración la presentación clínica del paciente, el

Figura N°1. A menor aumento se observa una médula ósea con una celularidad cercana al 100%, con ausencia de tejido adiposo medular.

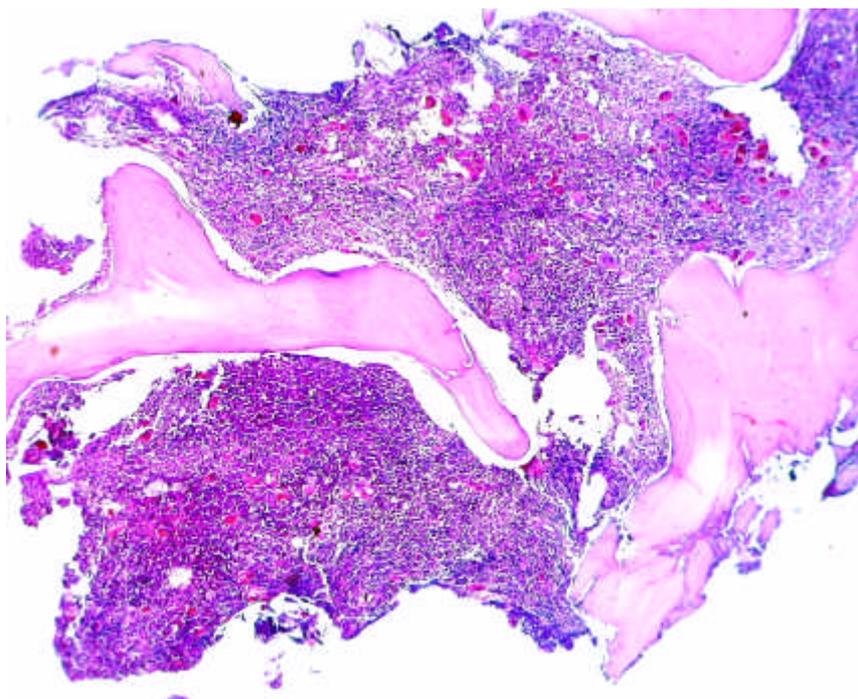


Figura N°2. A un aumento intermedio se reconoce una panhiperplasia de las tres series hematopoyéticas, llamando la atención el gran número de megacariocitos presentes, algunos de tamaño muy grande (a) y otros con núcleos de formas muy irregulares (b). La maduración irregular también es evidente en las series eritroide y megacariocítica.

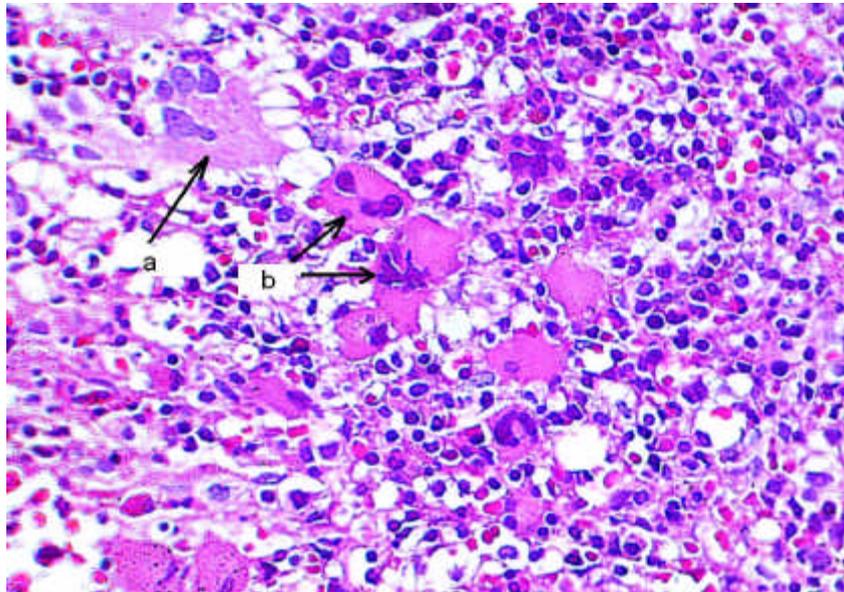


Figura N°3. La flecha señala un micromegacariocito, con núcleo hipercromático e irregular.

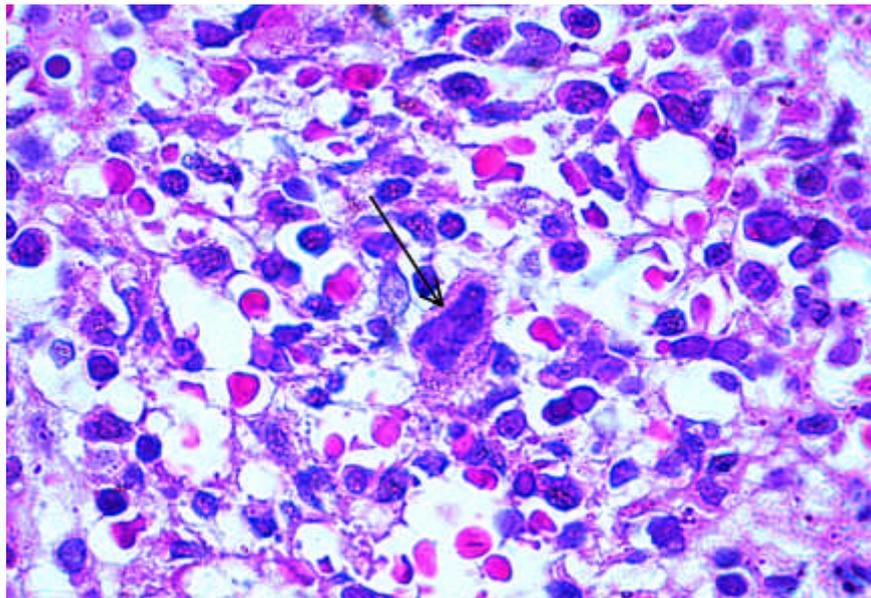
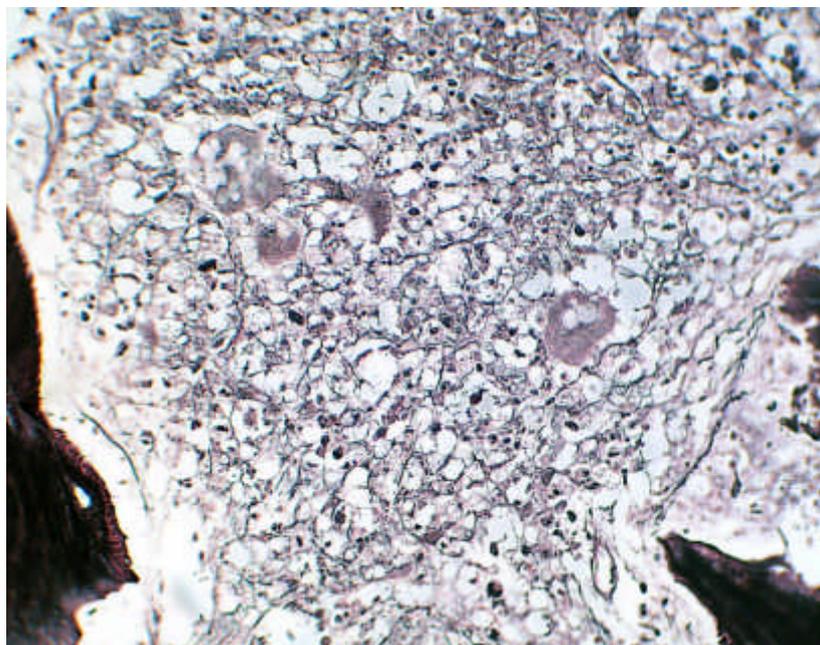


Figura N°4. La tinción para fibras reticulares evidencia la presencia de una delicada trama fibrótica, que no es evidente con la preparación de H&E, constituyendo una fibrosis de grado leve.



estudio citológico del frotis de sangre periférica y del aspirado de médula ósea, además de tinciones para hierro en médula ósea, citometría de flujo y estudios citogenéticos.

La mielofibrosis idiopática crónica es un síndrome mieloproliferativo caracterizado por panmielosis, fibrosis de la médula ósea y hematopoyesis extramedular; en esta enfermedad los megacariocitos se encuentran aumentados en el 90% de los casos y la proporción de células hematopoyéticas y fibrosis es variable, incluso en diferentes áreas de la misma biopsia.

La mielofibrosis en el síndrome mielodisplásico es usualmente leve y su incidencia variable (alrededor de 10% en RAEB-T). En algunos casos no es posible subclassificar al síndrome mielodisplásico y se utiliza un término más genérico: mielodisplasia con mielofibrosis(11). Los megacariocitos pueden estar muy incrementados y observarse cierto grado de fibrosis en la trombocitemia esencial, en estos casos el diagnóstico se sustenta en criterios clínicos y de laboratorio, incluyendo evidencia genética de ausencia de cromosoma Philadelphia o presencia del gen híbrido BCR/abl(12).

Finalmente, la panmielosis aguda con mielofibrosis y la leucemia megacariocítica aguda son enfermedades con una presentación clínica más agresiva, en la que se puede observar hallazgos similares a los observados

en este caso, requiriéndose estudios adicionales para detectar presencia de blastos y definir clonalidad mediante citometría de flujo (3).

A la luz de las evidencias histológicas y considerando los aspectos clínicos y de laboratorio, el diagnóstico final es: Síndrome mielodisplásico con mielofibrosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sacchi, S, Vinci G, Gugliotta L, et al. Diagnosis of essential thrombocythemia at platelet counts between 400 and 600,000. Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Croniche (GIMMC). Haematologica 2000; 85: 492-495.
2. Hollen CW, Henthorn J, Koziol JA, Burstein SA. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with reactive thrombocytosis. Br J Haematol 1991;79(2):286-90.
3. Santhosh-Kumar CR, Yohannan MD, Higgy KE, al-Mashhadani SA. Thrombocytosis in adults: analysis of 777 patients. J Intern Med 1991;229(6):493-5.
4. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards F 2nd, Case LD. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. Am J Med 1994 ;96(3):247-53.
5. Harvey AM, Bordley J, Barondess J. Differential diagnosis. The interpretation of clinical evidence. Second Edition. Philadelphia: Saunders; 1972:363-366.
6. Matousek W: Differential diagnosis. Second Edition. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1967:309 – 312.

7. Cheson B. Chronic lymphoid leukemias. Second Edition. New York: Marcel Dekker; 2001: 209- 227.
8. Patel K, Kelsey P. Primary acquired sideroblastic anemia, thrombocytosis, and trisomy 8. *Ann Hematol* 1974 74(4): 199-201.
9. Tefferi A, Mathew P, Noel P. The 5q-Syndrome: a scientific and clinical update. *Leuk Lymhoma* 1994;14: 375-378.
10. Michelson AD. Platelets. San Diego, CA: Academic Press; 2002:668-669.
11. Brunning R, McKenna R. Acute Leukemia. En: Rosai J ed. *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the bone marrow*. Washington: AFIP; 1994: 168, 238-246.
12. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissue*. Lyon:IARC Press; 2001: 35-38, 61-74
13. Orazi A, et al. Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megacarioblastic leucemia. *Modern Pathology* 2005; 18: 603-614.

Recibido: 06/12/05
Aceptado para publicación: 06/03/06