

CONFERENCIA CLINICO PATOLOGICA

Discusión Clínica: Dr. Julio M. Rodríguez Grullón
Reporte Anatomopatológico: Dr. Michel Kourie

PRESENTACION DEL CASO:

Una mujer de 50 años vino a consultar debido a que se palpaba una masa en el abdomen. Se sentía bien hasta 5 semanas antes cuando le comenzó fiebre acompañada de dolor pleurítico en la parte izquierda del tórax. Se le inició tratamiento con Ampicilina parenteral pero a los 4 días debió ser suspendida porque le apareció una erupción eritematosa en todo el cuerpo con gran prurito. La paciente mejoró de sus síntomas por un tiempo pero de nuevo le atacó fiebre, tos y accidentalmente se palpó una masa en el abdomen, fue internada en un hospital privado de la ciudad.

Historia Pasada:

Ella era G VI, P VI, A O, C O, había sufrido apendicectomía y colecistectomía en sus años 30. En los 40 tuvo venas varicosas ligadas y un injerto de piel en extremidades inferiores debido a una úlcera varicosa. Era alérgica a la penicilina. Su historia familiar no era relevante.

Examen Físico:

Paciente de aspecto cansado, pálida, no tenía petequias en la piel. P/A 130/80. Pulso 100 por min. regular. Resp. 20. Temp. 39.2°C. Cabeza y cuello normales, Corazón ritmo sinusal sin soplos, pulmones claros, glándulas mamarias sin patología aparente. Hígado palpable 1cm. debajo del reborde costal derecho, no estaba doloroso a la palpación.

Bazo moderadamente doloroso a la palpación y se extendía 5 cms. por debajo del reborde costal izquierdo. Había tres cruces de edema en sus extremidades inferiores. Examen neurológico negativo.

No había adenopatías en el cuello, axila o región inguinal.

Datos de Laboratorio:

Hematócrito de 21 o/o, Glóbulos blancos 5,200 con 60 o/o Segmentados, Neutrófilos 14 o/o, Bandas Neutrófilas, 25 o/o, Linfocitos y 1 o/o Eos.

Examen de Orina normal con 5 piocitos por campo en el examen microscópico del sedimento. Conteo de plaquetas 48 mil por mm³. Conteo de reticulocitos 3 o/o. Eritrosedimentación 72 mm. 1h. Hierro sérico 19 ug.o/o, transferrina 162 ug. o/o y 12 o/o de saturación. Proteínas totales 4.8 g.o/o, albúmina 1.7 g.o/o globulinas, 3.1 g.o/o. Transaminasa glutamicoaxalacética (SGOT) 108 U, deshidrogenasa

láctica (LDH) 1616 U, creatina fosfoquinasa (CPK) 52 U. Tiempo de protrombina y Tiempo parcial de tromboplastina dentro de límites normales. Antígeno australiano, anticuerpos antinucleares y factor reumático Negativos; PPD negativo. Bilirubina total 3.3 mg., directa 2 mg., fosfatasa alcalina 46 U. Bodansky.

Un examen de aspiración de médula ósea reveló hiperplasia eritroide con megacariocitos normales. Se encontraron diseminados en la médula histiocitos grandes con núcleo lobulado nucleolos pequeños y citoplasma vacuolado de color azul pálido. Uno de los histiocitos se encontró con un normoblasto fagocitado (Fig.1). Radiografía del tórax normal. Una radiografía simple del abdomen mostró

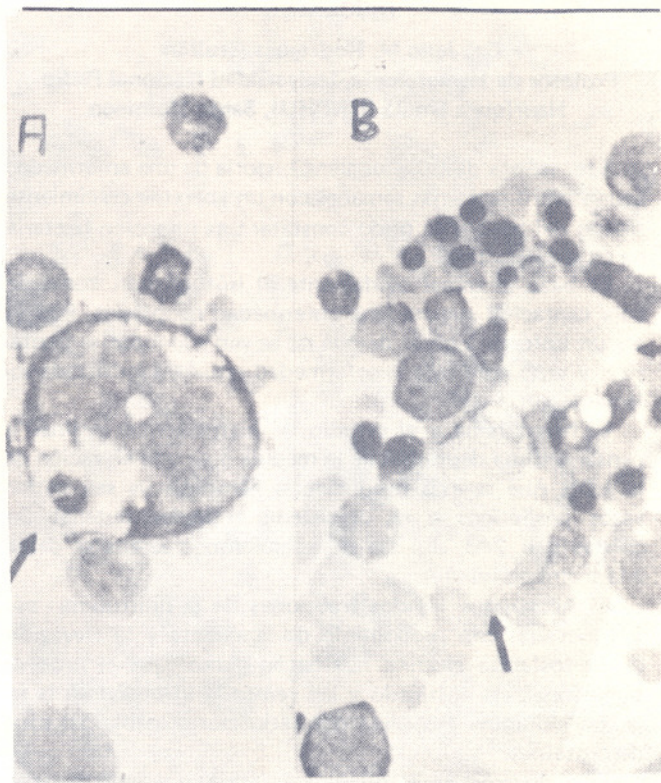


Fig. 1.— Microfotografía de un extendido de médula ósea teñido con Wright mostrando en A un histiocito con un normoblasto fagocitado (flecha) y en B histiocitos anormales (flechas).

una hipertrofia del bazo hasta la cresta ilíaca derecha (Fig.2)

Una pielografía endovenosa resultó normal. Un enema de bario y una radiografía baritada de la parte alta del tubo digestivo también resultaron normales.

Un scanning del hígado y del bazo con ^{99m}Tc sulfurado mostró que el hígado no estaba hipertrofiado aunque su lóbulo izquierdo era algo prominente y había una zona de captación pobre cuestionable en el lóbulo derecho. El bazo estaba muy aumentado de tamaño con varias zonas focales de captación disminuídas (Fig. 3) La captación por las vértebras estuvo aumentada.

Numerosos hemocultivos fueron negativos. Un cultivo de orina creció abundantemente *Escherichia Coli* y moderadamente *aerobacter aerogenes*. Una prueba de anticuerpos heterófilos fue negativa.

Evolución:

La temperatura de la paciente se elevaba diariamente a 40 grados. Se le instaló un tratamiento de Sulfa trimetoprin pero eso no alteró su curva térmica. La fiebre se bajaba con Acetaminofén, se le pasaron transfusiones de glóbulos rojos empaquetados y se le administró furosamida para sus edemas.

El 2do. día de su internamiento la paciente tuvo una epistaxis profusa siendo necesario un tamponamiento anterior para contenerla.

Al 6to. día de su internamiento fue sometida a una intervención quirúrgica

DISCUSION

Dr. Julio M. Rodríguez Grullón

Profesor de Hematología, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), Santo Domingo.

Esta señora de 50 años tiene historia de una enfermedad aguda febril por unas semanas con un aparente crecimiento rápido del bazo y se pudo constatar una infección bacteriana en el urocultivo.

El bazo al tomar avidamente el isótopo con zonas de baja captación sugiere una enfermedad neoplásica. Podría ser un linfoma a pesar de que no se ven adenopatías periféricas y sería muy raro la enfermedad estuviera localizada solamente allí.

El hemograma y el estudio de hierro sérico inclinan a pensar en una depresión de la médula ósea y la elevación de la LDH que se está produciendo hemólisis ya sea en los vasos periféricos o en el sistema reticuloendotelial. Su epistaxis al 2do. día del internamiento creemos se debió a la trombocitopenia.

El hecho que las dos fracciones de la bilirrubina estén elevadas con predominio de la directa y la elevación de la fosfatasa alcalina nos hacen pensar que el proceso también afecta al hígado y así vemos la inversión en la relación albúmina globulina con reducción notable del total de proteínas.

La reducción en el número de plaquetas podría explicarse además de la depresión medular por la presencia de cierto hiperesplenismo que contribuiría a la anemia y al conteo del lado bajo de lo normal de los glóbulos blancos.

Es interesante notar que a pesar de la paciente tener

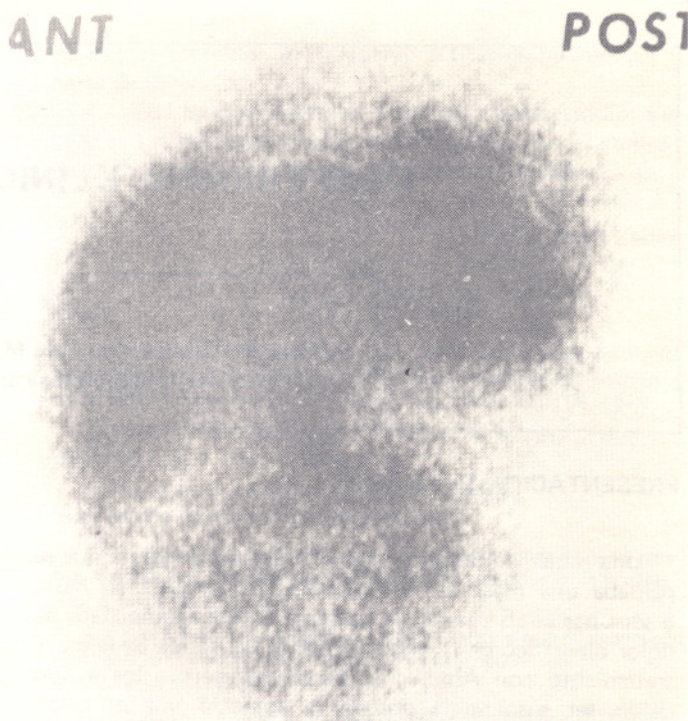


Fig. 2.— Vista lateral izquierda de un scanning de Hígado y Bazo con ^{99m}Tc coloidal sulfurado demostrando un bazo aumentado de tamaño con varias áreas de captación disminuída.

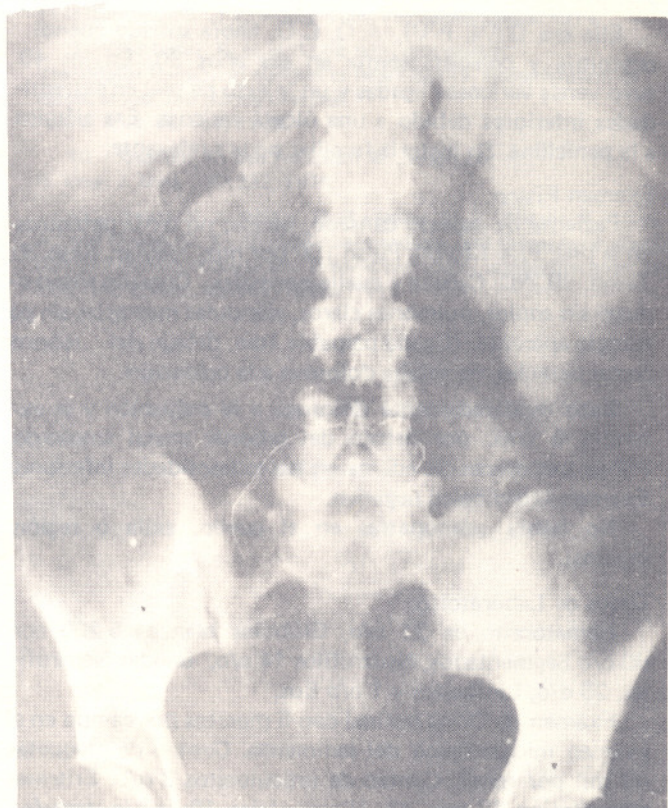


Fig. 3.— Radiografía simple del abdomen mostrando un bazo hipertrofiado desplazando el estómago y los riñones hacia la línea media y hacia abajo.

una historia de alergia a la Penicilina se le administró Ampicilina produciéndosele una reacción alérgica que era de esperarse y que confirma una vez más la reacción cruzada existente entre estos dos antibióticos pertenecientes al mismo grupo químico.

Sin embargo el hallazgo más importante en este caso y donde creemos reside el diagnóstico fue en lo que encontramos al hacer el examen de médula ósea. La presencia de Histiocitos con fagocitosis de normoblastos nos indican un padecimiento poco común que pudo tener su origen en la médula ósea o en el bazo con extensión probablemente a el hígado. Los histiocitos son de carácter maligno como lo indican la fagocitosis de eritroblastos y sus características morfológicas de nucleolos en núcleo pálido y un citoplasma ocasionalmente espumoso. Este es un desorden que con frecuencia se acompaña de mielofibrosis y sufre transformaciones hacia algún tipo de leucemia aguda particularmente la monoblástica, por lo que muchos autores refieren esta condición como un estado preleucémico.

A veces estos histiocitos están llenos de material almacenado que puede variar según la naturaleza del desorden como se ve en las enfermedades de Gaucher o Niemann Pick pero estos que vemos no corresponden a estas enfermedades ni tampoco la evolución clínica de la paciente.

Infecciones herpéticas generalizadas o por adenovirus pueden ocasionar la aparición de estas células que también se han visto en pacientes con trasplante de riñón. No creemos ninguna de estas situaciones existe en la paciente que nos ocupa.

El intervalo usual para que esta enfermedad se transforme en algún tipo de leucemia aguda es de unos 10 meses aunque pacientes han sido documentados por 10 años con este desorden antes de su transformación. En un estudio de Greenberg y colaboradores de 24 de estos casos 7 tenían esplenomegalia, 16 tenían la fosfatasa alcalina de los leucocitos disminuída y cinco tenían aumento de los monocitos en la sangre periférica.

En conclusión que nos parece la paciente tiene una enfermedad maligna en el bazo, hígado y médula ósea que por los hallazgos en el aspirado de esta última corresponden a una histiocitosis maligna también conocida como reticulosis histiocítica medular. La corta evolución de la enfermedad no ha permitido su transformación a una forma aguda de leucemia bien sea monocítica o mielocítica. Una 2da. posibilidad sería que la paciente estuviera desarrollando algún tipo de linfoma.

Creo la intervención quirúrgica que se hizo fue una esplenectomía con biopsia en cuña del hígado. Posteriormente es posible se haya implantado un régimen de quimioterapia en ella.

REPORTE ANATOMOPATOLOGICO

Michel Kourie

Patólogo del Hospital Dr. Salvador B. Gautier y Profesor de Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad Pedro Henríquez Ureña, Santo Domingo.

Efectivamente la operación realizada fue una esplenectomía y también se hizo una biopsia hepática.

El bazo era enorme y pesó 1,700 gs., presentando una superficie roja oscura con infartos subcapsulares.

El examen microscópico reveló un infiltrado difuso de células neoplásticas en los senos de la pulpa roja y que parcialmente obliteraban los corpúsculos de Malpighio (Fig. 4).

Las células neoplásticas variaban en tamaño y forma, su citoplasma era abundante, vacuolado y eosinofílico y sus núcleos eran ovoides o indentados con membranas nucleares que se teñían fuertemente y presentaban nucleolos (Fig.5). Células tumorales pleomórficas multinucleadas también estaban presentes con numerosas células en mitosis.

Diseminadas dentro de las células neoplásticas en la pulpa roja del bazo había células plasmáticas, pequeños linfocitos y granulocitos maduros.

Eritrofagocitosis fue observada en algunos de los cortes del bazo.

El espécimen de biopsia hepática contenía un infiltrado escaso inespecífico de histiocitos atípicos en los espacios porta.

Tinciones con inmunoperoxidasas en las muestras del bazo hechas por el método de Pinkus reveló la presencia de lisozomas en el citoplasma de muchas de las células neoplásticas (Fig.6). Tinciones buscando inmunoglobulinas intracelulares fueron negativas.

Tinciones citoquímicas descubrieron abundante fosfata-

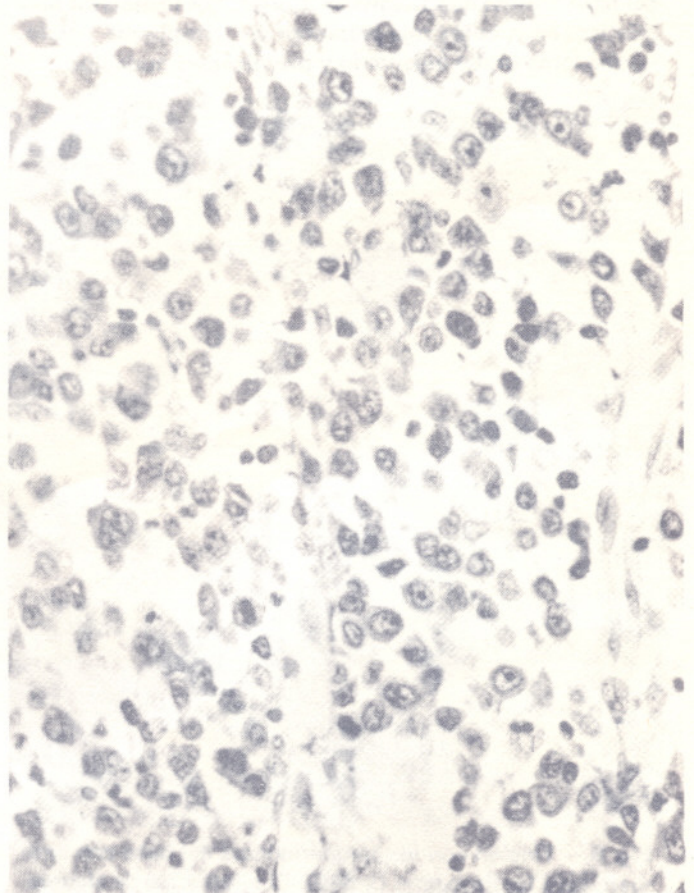


Fig. 4.— Corte del bazo teñido con Giemsa (x 400). Las células neoplásticas infiltran los cordones y senos de la pulpa roja.

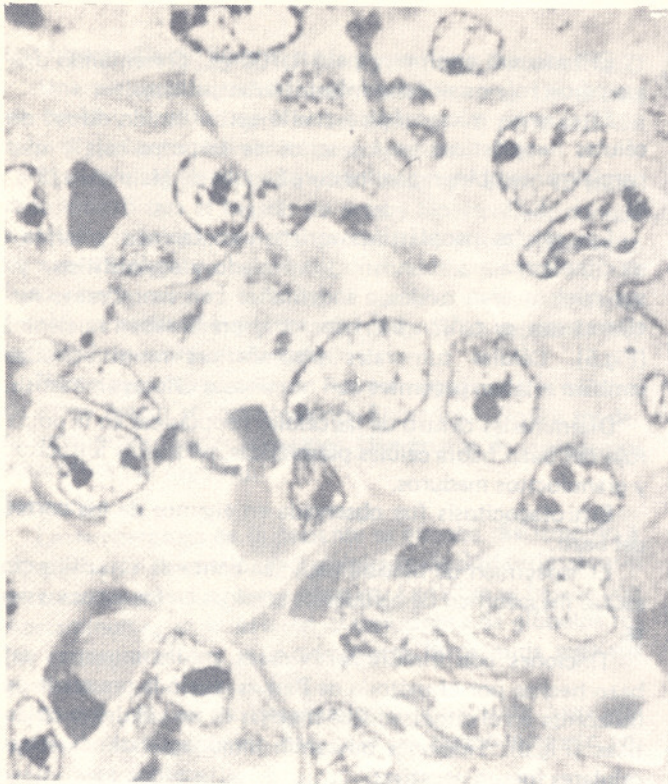


Fig. 5.— Corte humedecido con Epon en secciones de 1-um del bazo teñidas con Giemsa (x 1,600). Los histiocitos neoplásticos en la pulpa roja presentan un citoplasma pálido, núcleo largo oval o indentado y prominentes nucleolos.

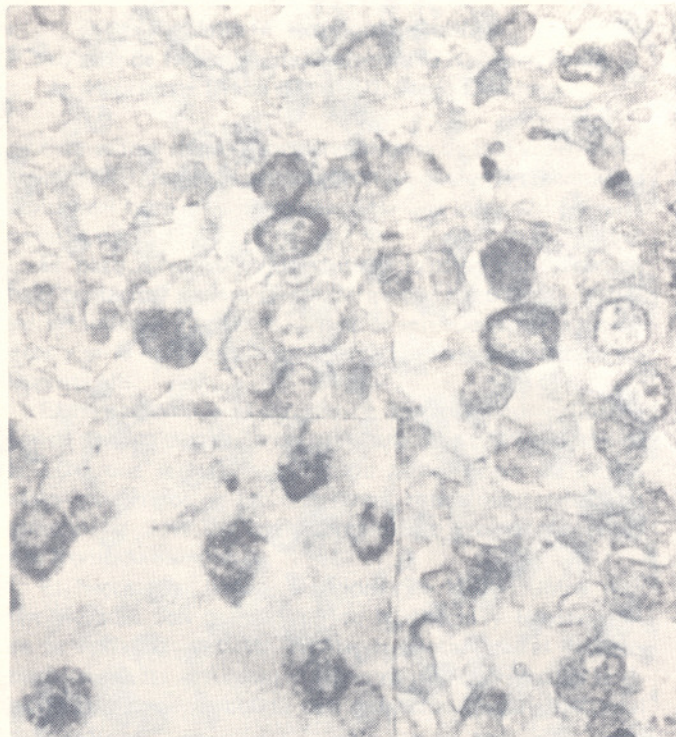


Fig. 6.— Tinción con inmunoperoxidasa del bazo con anti-suero para las lisozomas (x 640). El citoplasma de algunas de las células neoplásticas se tiñeron positivamente. En el recuadro de la esquina inferior izquierda una tinción con esterasa alfa-naftol-acetado (x 640) revela gránulos homogéneos en el citoplasma.

sa ácida y esterasa alfa-naftol-acetado (Fig.6). Una tinción para esterasa cloroacetado fue negativa. Estos hallazgos indican la presencia en el tumor de enzimas lisosómicas características de los macrófagos (histiocitos).

Los hallazgos en el bazo son característicos de histiocitosis maligna. El patrón uniforme en las cuerdas y senos de la pulpa roja es típico de este desorden y contrasta con la presencia de nódulos bien delimitados en el linfoma histiocítico o en la enfermedad de Hodgkin.

Aunque desórdenes mieloproliferativos pueden afectar la pulpa roja, la tinción de esterasa cloroacetado para el bazo buscando la detección de precursores granulocíticos y el examen microscópico de secciones de 1 um. (Fig.5) fallaron en revelar células mieloides inmaduras.

Esta paciente respondió muy bien a la esplenectomía con desaparición de la pancitopenia y la fiebre. Fue observada postoperatoriamente sin ningún tratamiento adicional y por un mes se mantuvo bien. Hizo entonces una recaída con el retorno de la fiebre y la aparición de adenopatías cervical y axilar y también hepatomegalia. Se le repitió el examen de médula ósea encontrándose que los histiocitos malignos habían casi reemplazados las células por males hematopoyéticas (Fig.7), la eritrofagocitosis era un signo prominente.

La paciente fue iniciada entonces en un régimen quimio-

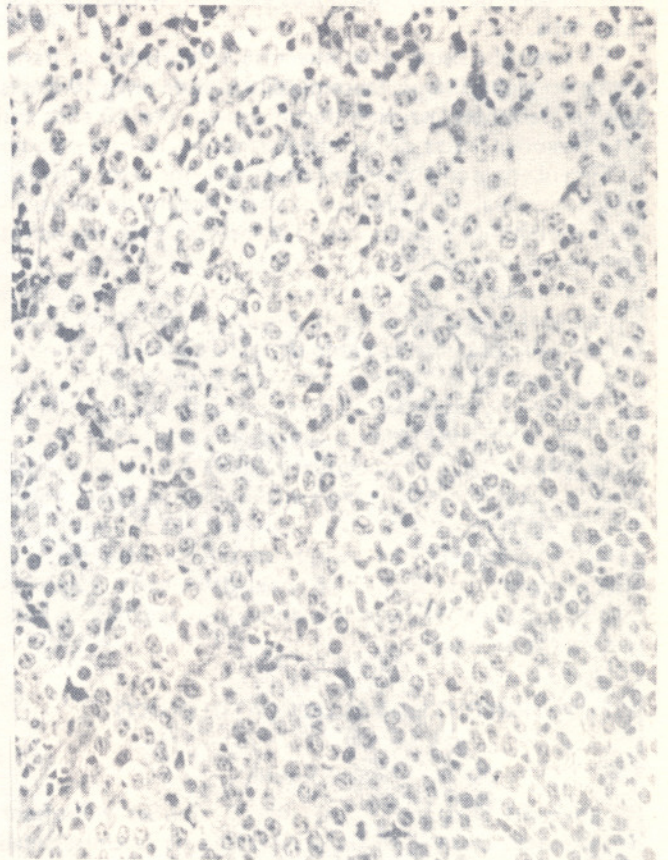


Fig. 7.— Muestra de la segunda biopsia de la médula ósea teñida con Giemsa (x 256) mostrando un infiltrado denso de células neoplásticas obliterando la médula.

terápico con ciclofosfamida, vincristina y prednisona. La respuesta fue buena desde el primer momento con desaparición de la fiebre y las adenopatías; ella sigue bien 6 meses después en tratamiento de mantenimiento.

Pregunta un estudiante: Dr. Kourie, Usted repitió la tinción para esterasa cloroacetado en la segunda médula ósea.

— Dr. Kourie: Sí y también fue negativa.

— Un estudiante: Dr. Rodríguez cuán frecuente es el ha-

llazgo de fiebre en un estado preleucémico.

— Dr. Rodríguez: Fiebre persistente por uno o dos meses de duración es bastante frecuente en este tipo de enfermedad así como la esplenomegalia; también es frecuente la hepatomegalia pero es raro la adenopatía inicialmente.

Diagnóstico Anatomopatológico:

Histiocitosis maligna con esplenomegalia masiva.