



CASOS CLÍNICOS

- 203 Afectación neurológica como manifestación de púrpura trombocitopénica trombótica**
Laura Leticia Pérez-Corrales, Víctor Manuel Zaragoza-Sandoval, David Arturo López-Martínez
- 207 Síndrome de Evans**
Marisol Silva-Vera, María de Jesús Jiménez-González, Oscar Fernando Pacheco-Serrano, Magally Jazmín Palomino-Pérez
- 213 Deficiencia congénita de proteína C**
Cecilia Massache, Aminda Figueroa, Pedro Illescas, Elizabeth Quiñonez, Carlos Riera
- 218 Trombocitopenia neonatal aloinmunitaria y deficiencia congénita severa de proteína C**
Ariel Raúl Aragón-Abrantes, Liekna Elena Sosa-Saez, Migdala Soria-Díaz, Maikel Gómez-López, Amary Yumar-Díaz, Yamila Adams-Villalón, Dunia de la Caridad Castillo-González
- 225 Enfermedad de Castleman**
Perla Karina Anzures-Gómez, César Camacho-Becerra, José Antonio Castro-Rubio, Raquel Rosas-Tototzintle, Jahzeel Díaz-Castillo, Diego Fernando Abendaño-Rivera, Lourdes González-González, Marco Antonio García-Juárez, Héctor Hugo Escutia-Cuevas, Raquel Navarro-Alvarado
- 232 Mieloma de células plasmáticas variante células claras, con expresión de IgM y numerosas células B asteroides**
Carlos Ortiz-Hidalgo, Emmanuel Almanza-Huante
- 240 Manifestación atípica de mieloma múltiple como causa poco frecuente de fiebre de origen desconocido**
Itzel Yoselin Arteaga-Gallegos, Marco Antonio Ponce-Gallegos, Beatriz Alejandra Paz-Velarde, Valeria Chávez-Estrada, Juárez Correa-De León, Miguel Neftalí Mendoza-Mujica, Javier Israel Campechano-Aguirre, Carlos A Andrade-Castellanos
- 246 Complicaciones urológicas en los pacientes con malignidades hematológicas**
Luis Alberto Dorantes-Carrillo, Diego Mauricio Barbosa-Loría, Maricruz Morales-De Azcué, Isaac Roberto Labra-Salgado, Javier de Jesús Morales-Adrián
- 259 Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides**
Martha Elena Hurtado Martínez, Luis Eduardo Rodríguez-Pacheco
- 266 Hemofilia A adquirida secundaria a infección por virus de Epstein-Barr**
Ana Lilia Peralta-Amaro, Adriana Vázquez-Hernández, Claudia Hernández-Martínez, Eniel Alonso Oliva-Pérez, Arturo Olvera-Acevedo, Olga Lidia Vera-Lastra, Jaime García-Chávez, Abihai Lucas-Hernández

Revista de **HEMATOLOGÍA**

Rev Hematol Mex 2021; 22: octubre-diciembre

EDITOR EN JEFE

Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

EDITOR OPERATIVO

Efreen MONTAÑO-FIGUEROA. Ciudad de México, México

EDITORES ASOCIADOS

Oscar GONZÁLEZ-LLANO. Monterrey, México
Carlos BEST-AGUILERA. Guadalajara, México
Amalia BRAVO-LINDORO. Ciudad de México, México
Alejandro LAZO-LANGNER, London, ON, Canadá

COMITÉ EDITORIAL

Álvaro AGUAYO. Ciudad de México, México
Javier BOLAÑOS-MEADE. Baltimore, EUA
Jorge CORTÉS. Houston, EUA
Aurora DE-LA-PEÑA. Ciudad de México, México
Sergio GIRALT. Nueva York, EUA
David GÓMEZ-ALMAGUER. Monterrey, México
Renán A. GÓNGORA-BIACHI†. Mérida, México
Bertha IBARRA. Guadalajara, México
José Carlos JAIME-PÉREZ. Monterrey, México
Francesco LO COCO. Roma, Italia
Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH. Ciudad de México, México
Alejandro MADRIGAL. Londres, Inglaterra
Carlos MARTÍNEZ-MURILLO. Ciudad de México, México
Héctor MAYANI. Ciudad de México, México
Rubén A. MESA. Scottsdale, EUA
José María MORALEDA. Murcia, España
Rubén NIESVIZKY. Nueva York, EUA
Victoria OTERO. Argentina
Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES. Puebla, México
Guillermo J. RUIZ-DELGADO. Puebla, México
Arlette RUIZ-de-SAEZ. Caracas, Venezuela
Jesús F. SAN-MIGUEL. Salamanca, España
Sofía SÁNCHEZ. Ciudad de México, México
Luz del Carmen TARIN-ARZAGA. Monterrey, México
José Francisco TOMAS. Madrid, España
Enrique TORRE-LÓPEZ. San Luis Potosí, México
Jorge VELA-OJEDA. Ciudad de México, México

FUNDADOR

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL†

PRESIDENTE

Dr. Luis Antonio MEILLÓN-GARCÍA

SECRETARIO

Dr. Eduardo TERREROS-MUÑOZ

TESORERA

Dra. Nancy DELGADO-LÓPEZ

VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Dra. Roberta DEMICHELIS-GÓMEZ

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dr. José Luis ÁLVAREZ-VERA

GERENTE ADMINISTRATIVO

Mayra OVIEDO-PELL

Revista de Hematología, año 22, octubre-diciembre, 2021, es una publicación trimestral editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, www.amehac.org.

Editor responsable: Luis M. Villela-Martínez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor: 04-2013-012813573700-102. ISSN: 2448-4709, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título en trámite. Certificado de Licitud de Contenido en trámite, otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.

Editada y distribuida por Edición y Farmacia SA de CV (Nieto Editores®). Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 55 5678-2811, www.nietoeditores.com.mx.

CONTENIDO

CASOS CLÍNICOS

- 203 Afectación neurológica como manifestación de púrpura trombocitopénica trombótica**
Laura Leticia Pérez-Corrales, Víctor Manuel Zaragoza-Sandoval, David Arturo López-Martínez
- 207 Síndrome de Evans**
Marisol Silva-Vera, María de Jesús Jiménez-González, Oscar Fernando Pacheco-Serrano, Magally Jazmín Palomino-Pérez
- 213 Deficiencia congénita de proteína C**
Cecilia Massache, Aminda Figueroa, Pedro Illescas, Elizabeth Quiñonez, Carlos Riera
- 218 Trombocitopenia neonatal aloinmunitaria y deficiencia congénita severa de proteína C**
Ariel Raúl Aragón-Abrantes, Liekna Elena Sosa-Saez, Migdiala Soria-Díaz, Maikel Gómez-López, Amary Yumar-Díaz, Yamila Adams-Villalón, Dunia de la Caridad Castillo-González
- 225 Enfermedad de Castleman**
Perla Karina Anzures-Gómez, César Camacho-Becerra, José Antonio Castro-Rubio, Raquel Rosas-Tototzintle, Jahzeel Díaz-Castillo, Diego Fernando Abendaño-Rivera, Lourdes González-González, Marco Antonio García-Juárez, Héctor Hugo Escutia-Cuevas, Raquel Navarro-Alvarado
- 232 Mieloma de células plasmáticas variante células claras, con expresión de IgM y numerosas células B asteroides**
Carlos Ortiz-Hidalgo, Emmanuel Almanza-Huante
- 240 Manifestación atípica de mieloma múltiple como causa poco frecuente de fiebre de origen desconocido**
Itzel Yoselin Arteaga-Gallegos, Marco Antonio Ponce-Gallegos, Beatriz Alejandra Paz-Velarde, Valeria Chávez-Estrada, Juárez Correa-De León, Miguel Neftalí Mendoza-Mujica, Javier Israel Campechano-Aguirre, Carlos A Andrade-Castellanos
- 246 Complicaciones urológicas en los pacientes con malignidades hematológicas**
Luis Alberto Dorantes-Carrillo, Diego Mauricio Barbosa-Loría, Maricruz Morales-De Azcué, Isaac Roberto Labra-Salgado, Javier de Jesús Morales-Adrián
- 259 Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides**
Martha Elena Hurtado Martínez, Luis Eduardo Rodríguez-Pacheco
- 266 Hemofilia A adquirida secundaria a infección por virus de Epstein-Barr**
Ana Lilia Peralta-Amaro, Adriana Vázquez-Hernández, Claudia Hernández-Martínez, Eniel Alonso Oliva-Pérez, Arturo Olvera-Acevedo, Olga Lidia Vera-Lastra, Jaime García-Chávez, Abihai Lucas-Hernández

CONTENTS

CLINICAL CASES

- 203 Neurological involvement as manifestation of thrombotic thrombocytopenic purpura**
Laura Leticia Pérez-Corrales, Víctor Manuel Zaragoza-Sandoval, David Arturo López-Martínez
- 207 Evans syndrome**
Marisol Silva-Vera, María de Jesús Jiménez-González, Oscar Fernando Pacheco-Serrano, Magally Jazmín Palomino-Pérez
- 213 Congenital protein C deficiency**
Cecilia Massache, Aminda Figueroa, Pedro Illescas, Elizabeth Quiñonez, Carlos Riera
- 218 Neonatal alloimmune thrombocytopenia and severe congenital protein C deficiency**
Ariel Raúl Aragón-Abrantes, Liekna Elena Sosa-Saez, Migdiala Soria-Díaz, Maikel Gómez-López, Amary Yumar-Díaz, Yamila Adams-Villalón, Dunia de la Caridad Castillo-González
- 225 Castleman's disease**
Perla Karina Anzures-Gómez, César Camacho-Becerra, José Antonio Castro-Rubio, Raquel Rosas-Tototzintle, Jahzeel Díaz-Castillo, Diego Fernando Abendaño-Rivera, Lourdes González-González, Marco Antonio García-Juárez, Héctor Hugo Escutia-Cuevas, Raquel Navarro-Alvarado
- 232 Plasma cell myeloma, clear cell variant with expression of IgM and numerous asteroid B-cells**
Carlos Ortiz-Hidalgo, Emmanuel Almanza-Huante
- 240 Atypical manifestation of multiple myeloma as a little frequent cause of unknown origin fever**
Itzel Yoselin Arteaga-Gallegos, Marco Antonio Ponce-Gallegos, Beatriz Alejandra Paz-Velarde, Valeria Chávez-Estrada, Juárez Correa-De León, Miguel Neftalí Mendoza-Mujica, Javier Israel Campechano-Aguirre, Carlos A Andrade-Castellanos
- 246 Urological complications in patients with hematologic malignancy**
Luis Alberto Dorantes-Carrillo, Diego Mauricio Barbosa-Loría, Maricruz Morales-De Azcué, Isaac Roberto Labra-Salgado, Javier de Jesús Morales-Adrián
- 259 Blastic neoplasm of plasmocytoid dendritic cells**
Martha Elena Hurtado Martínez, Luis Eduardo Rodríguez-Pacheco
- 266 Acquired hemophilia A secondary to Epstein-Barr virus infection**
Ana Lilia Peralta-Amaro, Adriana Vázquez-Hernández, Claudia Hernández-Martínez, Eniel Alonso Oliva-Pérez, Arturo Olvera-Acevedo, Olga Lidia Vera-Lastra, Jaime García-Chávez, Abihai Lucas-Hernández

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7624

Afectación neurológica como manifestación de púrpura trombocitopénica trombótica

Neurological involvement as manifestation of thrombotic thrombocytopenic purpura.

Laura Leticia Pérez-Corrales,¹ Víctor Manuel Zaragoza-Sandoval,² David Arturo López-Martínez³

Resumen

ANTECEDENTES: La púrpura trombocitopénica trombótica es una microangiopatía trombótica rara con prevalencia anual de 10 casos por millón de personas e incidencia anual de un caso nuevo por millón de personas. Se define por una deficiencia grave en ADAMTS13. El reconocimiento rápido de su causa es decisivo para el tratamiento correcto de los pacientes, puesto que se asocia con un diagnóstico erróneo en alrededor del 30% de los casos. Asimismo, el uso de puntuaciones clínicas junto con la medición de la actividad de ADAMTS13 es fundamental para confirmar o excluir el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica. La pentada histórica de fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, síntomas neurológicos e insuficiencia renal que solía definir la púrpura trombocitopénica trombótica parece obsoleta, ya que varios estudios han demostrado que estos cinco síntomas estaban presentes en menos del 10% de los pacientes con una enfermedad aguda. La plasmaféresis sigue siendo la piedra angular del tratamiento actual de la púrpura trombocitopénica trombótica.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 47 años de edad sin antecedentes médicos de importancia con cuadro clínico sugerente de púrpura trombocitopénica trombótica.

CONCLUSIONES: En un entorno de emergencia, el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica es un desafío debido a que la enfermedad es poco frecuente, además, necesita un diagnóstico diferencial temprano para iniciar el tratamiento apropiado de manera oportuna, de lo contrario, puede llevar a retraso en el tratamiento que puede afectar el pronóstico del paciente.

PALABRAS CLAVE: Trombocitopenia; púrpura trombocitopénica trombótica.

Abstract

BACKGROUND: Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare thrombotic microangiopathy with annual prevalence of 10 cases/million people and annual incidence of one new case/million people. It is defined by a severe deficiency in ADAMTS13. Rapid recognition of its etiology is decisive for the correct treatment of patients, since it is associated with a misdiagnosis in about 30% of cases. Likewise, the use of clinical scores in conjunction with the measurement of ADAMTS13 activity is crucial to confirm or exclude the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. The historical pentad of fever, thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, neurological symptoms, and renal failure that used to define thrombotic thrombocytopenic purpura seems outdated, since several studies have shown that these five symptoms were present in less than 10% of patients with an acute illness. Plasmapheresis remains the cornerstone of current thrombotic thrombocytopenic purpura treatment.

CLINICAL CASE: A 47-year-old male patient with no significant medical history with a clinical picture suggestive of thrombotic thrombocytopenic purpura.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Hematología.
Hospital General Regional núm. 20,
Tijuana, Baja California, México.

³ Servicio de Medicina Interna, Hospital
General de Zona núm. 14, Guadalajara,
Jalisco, México.

Recibido: marzo 2022

Aceptado: mayo 2022

Correspondencia

Laura Leticia Pérez Corrales
lau.leticia06@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Pérez-Corrales LL, Zaragoza-Sandoval
VM, López-Martínez DA. Afectación
neurológica como manifestación de
púrpura trombocitopénica trombótica.
Hematol Méx 2021; 22 (4): 203-206.

CONCLUSIONS: In an emergency setting, the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura is a challenge because the disease is rare, in addition, it needs an early differential diagnosis to initiate appropriate treatment in a timely manner, otherwise it may lead to a delay in treatment, which can affect the prognosis of the patient.

KEYWORDS: Thrombocytopenia; Thrombotic thrombocytopenic purpura.

ANTECEDENTES

La púrpura trombocitopénica trombótica es una microangiopatía trombótica rara con prevalencia anual de 10 casos/millón de personas e incidencia anual de un caso nuevo/millón de personas. Es definida por una deficiencia grave en ADAMTS13.^{1,2,3} Es un trastorno desafiante y potencialmente mortal para los hematólogos porque: los criterios de diagnóstico no son precisos y la supervivencia es solo del 10% sin tratamiento con plasma. La decisión crítica es determinar si la probabilidad del diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica es suficiente para justificar los riesgos del tratamiento con plasmaféresis.^{1,2}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 47 años de edad sin antecedentes de importancia que ingresó a hospitalización por padecer un cuadro de cuatro semanas de evolución con malestar general y debilidad generalizada, con posterior aparición de petequias en ambos hemitórax. El hemograma documentó anemia leve y trombocitopenia severa (**Cuadro 1**). Se corroboró una microangiopatía trombótica (MAT) al padecer anemia hemolítica con Coombs directo negativo, esquistocitos en sangre periférica (**Figura 1**) y trombocitopenia. Recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa a dosis de 0.4 mg/kg al día durante 5 días y posteriormente corticosteroide intravenoso

(dexametasona 0.5 mg/kg al día) durante 5 días, así como transfusión de concentrados plaquetarios. A los 14 días de su hospitalización el paciente tuvo alteración neurológica secundaria a un ataque isquémico transitorio sin evidencia de hemorragia o isquemia en la tomografía de cráneo simple. Posteriormente inició con cefalea, crisis convulsivas y deterioro neurológico, por lo que se realizó intubación orotraqueal, de manera simultánea, tuvo aumento de la creatinina sérica. Se estableció el diagnóstico clínico de púrpura trombocitopénica trombótica y se inició recambio plasmático 1.0 vollemias por un día; sin embargo, tuvo evolución clínica tórpida con posterior desenlace fatal.

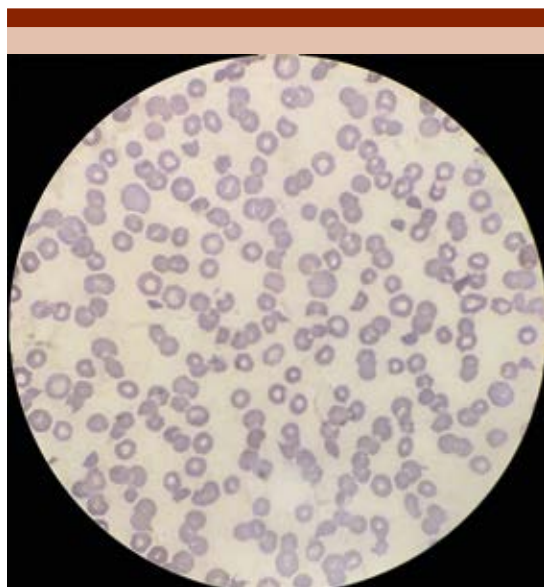
CONCLUSIONES

El diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica es un desafío, necesita un diagnóstico diferencial temprano para iniciar el tratamiento apropiado. El reconocimiento rápido de su causa es decisivo para el tratamiento correcto de los pacientes, puesto que se asocia con un diagnóstico erróneo en alrededor del 30% de los casos.¹ La pentada histórica de fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, síntomas neurológicos e insuficiencia renal que solía definir la púrpura trombocitopénica trombótica parece obsoleta, ya que varios estudios han demostrado que estos cinco síntomas estaban presentes en menos del 10% de los pacientes con una enfermedad aguda.³ El uso de pun-

Cuadro 1. Resultados de laboratorio del caso

Biometría hemática completa	↓ Hemoglobina 11.9 g/dL (VN, 14-17 g/dL) VCM, 88.0 fL (VN, 84-96 fL) RDW, 14.9% (VN, 11.5-14.5%) ↓ Plaquetas, $6 \times 10^3/\mu\text{L}$ (VN, 141-400 $\times 10^3/\mu\text{L}$) Leucocitos, $9340 \times 10^3/\mu\text{L}$ (VN, $5-10 \times 10^3/\mu\text{L}$)
Hemólisis	↑ Bilirrubina total, 2.89 mg/dL (VN, < 1.2 mg/dL) ↑ Bilirrubina indirecta, 2.11 mg/dL (VN, 0.1-1 mg/dL) ↑ DHL, 1077 U/L (VN, 135-225 U/L) ↑ Conteo de reticulocitos, 13.2% (VN, 0.5-2.3%) Prueba de Coombs directo negativo
Pruebas de función renal y uroanálisis	BUN, 17.3 mg/dL (VN, 6-20 mg/dL) Creatinina, 0.7 mg/dL (VN, 0.7-1.2 mg/dL) Uroanálisis normal
Serología	↑ VSG 22 mm/h (VN, 0-15 mm/h) ANA no disponible, y anti-dsDNA negativo Anticardiolipina, Ac β -2 glicoproteína y anticoagulante lúpico negativos Factor reumatoide no disponible y anti-CCP normal
Coagulación	TP, INR, TTP normales
Infeccioso	anti-VIH, anti-VHB, anti-VHC negativos
ADAMTS13	No disponible
Imagenología	Radiografía de tórax: normal Tomografía computada de cráneo simple: normal, sin evidencia de sangrado o isquemia

VN: valor normal.

**Figura 1.** Patrón hemolítico: anisopoikilocitosis, anisocromía, esquistocitos (hematíes fragmentados), policromatofilia.

tuaciones clínicas junto con la medición de la actividad de ADAMTS13 es fundamental para confirmar o excluir el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica.¹ La puntuación PLASMIC demostró por primera vez en 2017 predecir concentraciones de ADAMTS13 inferiores al 10% con alta sensibilidad con un punto de corte ≥ 5 , siendo una valiosa herramienta clínica cuando no se dispone de tal prueba y se necesita una terapia urgente.^{4,5} Esta puntuación debe aplicarse en combinación con el juicio clínico en los casos en los que el médico no esté seguro de sus hallazgos.⁵ Nuestro paciente tenía 4 de los 5 criterios de la pentada característica, una puntuación PLASMIC alta (7) con riesgo alto (96.2%) de predicción de la actividad enzimática de ADAMTS13 < 10%; sin embargo el tratamiento óptimo inició de una manera tardía. El diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica en un entorno de emergencia es un desafío porque la enfermedad es poco frecuente,

lo que puede llevar a retraso en el tratamiento que puede afectar el pronóstico, como en el caso de nuestro paciente.

REFERENCIAS

1. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol* 2019; 12 (6): 383-395. doi: 10.1080/17474086.2019.1611423.
2. George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 1: 604-609. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.604.
3. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017; 129 (21): 2836-2846. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857.
4. Li A, Khalighi PR, Wu Q, Garcia DA. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemostasis* 2017; 16 (1): 164-169. doi: 10.1111/jth.13882.
5. Tiscia GL, Grandone E. PLASMIC score: Not intended to replace but rather to prompt the ADAMTS13 testing. *Transfusion* 2020; 60 (12): 3070-3072. doi: 10.1111/trf.16105.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7129

Síndrome de Evans

Evans syndrome.

Marisol Silva-Vera,¹ María de Jesús Jiménez-González,¹ Oscar Fernando Pacheco-Serrano,² Magally Jazmín Palomino-Pérez²

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Evans es una afección hematológica crónica, infrecuente, con incidencia mundial de 1.8 por cada millón de habitantes al año. Se define por la coexistencia de dos o más citopenias: anemia hemolítica, trombocitopenia o neutropenia autoinmunitarias. El diagnóstico es un reto, ya que se establece por exclusión clínica y de laboratorio de otras enfermedades infecciosas, malignas o autoinmunitarias. Las manifestaciones clínicas son consecuencia directa de la anemia y la trombocitopenia.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 22 años con diagnóstico de trombocitopenia, acudió a consulta por padecer síntomas inespecíficos, repetitivos y de alivio espontáneo desde hacía 3 años. Tuvo episodios de epistaxis, gingivorragia, cefalea con fotosensibilidad y hemorroides. Manifestó equimosis y petequias en las extremidades y la mucosa oral, así como esplenomegalia. La biometría hemática reportó hemoglobina de 11.6 g/dL, plaquetas de 3000/mm³ y prueba de Coombs directa positiva. El paciente fue diagnosticado con síndrome de Evans y se hospitalizó para aféresis plaquetaria y manejo con pulsos de metilprednisolona. En la actualidad se reporta estable.

CONCLUSIONES: Los pacientes con síndrome de Evans muestran episodios de remisiones y exacerbaciones; sin embargo, tienen pronóstico favorable con el tratamiento adecuado, por lo que debe ser un diagnóstico diferencial de importancia en pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria, Coombs positivo y trombocitopenia autoinmunitaria.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Evans; anemia hemolítica; trombocitopenia.

Abstract

BACKGROUND: Evans syndrome is a rare chronic hematologic affection with a worldwide incidence of 1.8 per million population per year. It is characterized by the presence of two or more cytopenias, including autoimmune hemolytic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Diagnosis is challenging as it is made by exclusion of other infectious, malignant or autoimmune diseases. Clinical presentation is induced directly by the anemia and thrombocytopenia.

CLINICAL CASE: A 22-year-old male patient diagnosed with thrombocytopenia, presenting with nonspecific, repetitive, and self-limited symptoms for 3 years. He presented episodes of epistaxis, gingivorragia, headache with photosensitivity, and hemorrhoids. With associated ecchymosis and petechiae in extremities and oral mucosa, as well as splenomegaly. Laboratory results reported hemoglobin of 11.6 g/dL, platelets of 3000/mm³ and positive direct Coombs test. The patient was ultimately diagnosed with Evans syndrome and hospitalized for plasmapheresis and steroids administration. Nowadays he is reported stable.

CONCLUSIONS: Evans syndrome may have remissions and exacerbations during the person's lifetime, but it has a favorable prognosis with appropriate treatment and early recognition, so it must be an important differential diagnosis in patients with hemolytic anemia, positive Coombs, and autoimmune thrombocytopenia.

KEYWORDS: Evans syndrome; Anemia, hemolytic; Thrombocytopenia.

¹ División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Campus Celaya-Salvatierra.

² Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Campus León. Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

Recibido: marzo 2022

Aceptado: mayo 2022

Correspondencia

Marisol Silva Vera
msol78@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Silva-Vera M, Jiménez-González MJ, Pacheco-Serrano OF, Palomino-Pérez MJ. Síndrome de Evans. Hematol Méx 2021; 22 (4): 207-212.

ANTECEDENTES

El síndrome de Evans es un trastorno poco frecuente, establecido por primera vez por Robert Evans en 1951. Se define por la presencia de dos o más citopenias, entre las que destaca generalmente anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria y, con menor frecuencia (15-20%), neutropenia autoinmunitaria.¹ El síndrome de Evans afecta a alrededor del 0.8-3.7% de los pacientes con trombocitopenia o anemia hemolítica autoinmunitaria al momento del diagnóstico.² En México existen pocos datos estadísticos del síndrome de Evans. Entre 2002 y 2005 se registró una prevalencia de trombocitopenia de 9.5 casos por cada 100,000 habitantes³ y en 1998 se encontraron 1311 casos de anemia hemolítica autoinmunitaria al año.⁴ Según el Instituto Nacional de Salud (NIH), esta enfermedad se clasifica como una enfermedad poco frecuente, con menos de 200,000 casos en Estados Unidos, aunque estudios recientes indican que puede no ser tan rara como se presume.⁵ El síndrome se ha descrito en todos los grupos etarios y razas, incluidos neonatos, niños y mujeres embarazadas. Tiene incidencia mundial de 1.8 por cada millón de habitantes al año.¹ Tiene un predominio por el sexo masculino durante la infancia; en cambio, en el adulto es más prevalente en mujeres (60-70%),⁶ con una proporción de 3:2, similar a la mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias.⁷ Del 27 al 50% de los casos se asocia con neoplasias hematológicas, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, deficiencia de IgA, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, enfermedad de Hodgkin y leucemia linfocítica crónica. Las neoplasias hematológicas representan el 21% de los casos totales de síndrome de Evans, por lo que en los pacientes con alguna de las enfermedades anteriores y citopenias autoinmunitarias, es sabio considerar un síndrome de Evans secundario.¹

Se han identificado casos familiares de síndrome de Evans, aunque la causa y fisiopatología son poco claras. El síndrome de Evans manifiesta una serie de alteraciones en la regulación inmunológica, que están relacionadas, pero no son exclusivas. Existe disminución de inmunoglobulinas séricas, en específico de IgG, IgM e IgA. Hay evidencia de hiperplasia linfoide e hiperactividad en la desregulación del antígeno APO-1, que se expresa en los linfocitos T y B activados.² Asimismo, se ha observado aumento de las células T8, disminución de células T4, de IL-10, interferón gamma y de la relación CD4:CD8.⁴ Por otro lado, se ha asociado con infecciones o tras la aplicación de vacunas, como sarampión, rubéola e influenza.⁸ La anemia hemolítica autoinmunitaria, la trombocitopenia y la neutropenia pueden aparecer de manera secuencial o estar todas presentes al momento del diagnóstico. El curso típico se caracteriza por periodos de exacerbaciones y remisiones frecuentes y crónicas, con una clínica de inicio variable.²

Las manifestaciones clínicas pueden ocurrir en episodios de recaídas y remisiones y son consecuencia directa de la anemia y la trombocitopenia, pueden aparecer con o sin sangrado de mucosas, petequias, fatiga, palidez, disnea, taquicardia, fiebre, ictericia, hepatoesplenomegalia, hematuria y hemoglobinuria.⁶ Pueden existir infecciones frecuentes, especialmente respiratorias (66.6%), secundarias a la neutropenia.⁴ El diagnóstico se basa en la identificación concomitante o secuencial de dos o más citopenias autoinmunitarias, ya sea anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, trombocitopenia inmunitaria o, en menor medida, neutropenia autoinmunitaria. Además, se establece por exclusión de otras enfermedades infecciosas, malignas o autoinmunitarias.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 22 años, campesino y con vivienda rural, con antecedentes heredofa-

miliares de cirrosis hepática y trombocitopenia. Refirió tabaquismo y alcoholismo ocasional hasta llegar al estado de embriaguez. Negó padecimientos crónico-degenerativos o traumáticos de importancia. Tenía antecedentes de exposición a químicos automotrices, fertilizantes e insecticidas.

El paciente acudió a consulta con síntomas inespecíficos, repetitivos y de alivio espontáneo desde hacía 3 años. Había tenido frecuentemente episodios de epistaxis, gingivorragia, cefalea con fotosensibilidad, estreñimiento y hemorroides, así como la aparición de equimosis y petequias espontáneas a consecuencia de traumatismos leves en las extremidades y la mucosa oral. Negó fiebre, mialgias, artralgias, dolor torácico o abdominal, náusea o vómito. Tenía el antecedente de ser atendido por un diagnóstico probable de hígado graso, sin mejoría. Se le diagnosticó previamente trombocitopenia de origen infeccioso que se trató con ácido fólico, dexametasona y azatioprina, con mejoría transitoria.

A la exploración física se encontró un hombre de edad similar a la cronológica, con coloración normal de tegumentos, sin palidez ni ictericia, aparentemente sano. Signos vitales dentro de parámetros normales, normocéfalo sin lesiones evidentes, precordio rítmico y regular sin soplos. Campos pulmonares con tórax normolíneo, amplexación adecuada, transmisión de la voz y claro pulmonar normales. No mostraba alteraciones anatómicas, masas o lesiones aparentes a la exploración visual. En la exploración orofaríngea se observó hiperemia gingival inferior, sin inflamación, petequias y ulceraciones en la mucosa bucal. Abdomen depresible, sin dolor a la palpación con discreta esplenomegalia, sin hepatomegalia. Se observaron estrías de coloración rojiza en el hemiabdomen derecho. Miembros superiores e inferiores eutérmicos, eutróficos con pulsos palpables. En la extremidad superior derecha se observaron dos hematomas extensos,

de 2 y 10 cm de diámetro; en la extremidad superior izquierda había una lesión de coloración violácea, junto con un hematoma de 2 cm. En la extremidad inferior derecha se observó un hematoma en el talón y un segundo hematoma localizado en la región posterior de la pierna, aproximadamente de 5 cm. En la exploración neurológica no se encontró ninguna anomalía. Piel con perfusión e hidratación adecuada, turgencia elástica y llenado capilar normal.

La biometría hemática reportó: hemoglobina de 11.6 g/dL, leucocitos 10,860/mm³, plaquetas 3000/mm³, reticulocitos 2%; prueba de Coombs directa positiva; deshidrogenasa láctica 3900 U/L, bilirrubina directa 0.62 mg/dL, bilirrubina indirecta 1.75 mg/dL, bilirrubina total 2.37 mg/dL, proteínas totales 6.72 g/dL, albúmina 4.23 mg/dL, globulinas 2.4 mg/dL, TGO 24.3 U/L, TGP 27.6 U/L, GGT 29 U/L, fosfatasa alcalina 61 U/L, inmunoglobulina IgA 113 mg/dL, inmunoglobulina IgG 888 mg/dL, inmunoglobulina IgM 71 mg/dL, inmunoglobulina IgE 23.3 mg/dL. Panel viral VIH (-), VHC (-), VHB (-), VEB (-), CMV (-). El ultrasonido abdominal reportó esplenomegalia grado I.

El paciente se hospitalizó para aféresis plaquetaria, así como manejo con pulsos de metilprednisolona durante 3 días, posteriormente se continuó con prednisona a una dosis inicial de 1 mg/kg al día durante 4 semanas. Actualmente el paciente se reporta estable con hemoglobina de 13.6 g/dL, leucocitos 8900/mm³, plaquetas 63,000/mm³, deshidrogenasa láctica 294 U/L. Se mantiene en vigilancia por el alto riesgo de recaídas.

DISCUSIÓN

El síndrome de Evans es una afección hematológica crónica y un diagnóstico de exclusión, descrita inicialmente como la aparición simultánea o secuencial de anemia hemolítica

autoinmunitaria, Coombs positivo y trombocitopenia autoinmunitaria. La anemia hemolítica autoinmunitaria se sospecha cuando se identifica anemia, de características normocítica y normocrómica con resultados de laboratorio sugerentes de hemólisis, como lactato deshidrogenasa elevada, bilirrubina indirecta elevada, haptoglobina baja (< 25 mg/dL) y reticulocitosis. Una prueba de antiglobulina directa (DAT) positiva para IgG, C3d o ambas en una persona con anemia hemolítica que no ha recibido una transfusión reciente y no tiene aglutinina fría o anticuerpo de Donath-Landsteiner, esferocitos en un frotis de sangre periférica y sin otra causa identificable, confirma el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes.^{1,9,10}

Por su parte, la trombocitopenia se sospecha con la existencia de trombocitopenia de inicio rápido (recuento de plaquetas menor de 100,000/mL), con historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio sin asociaciones con alguna enfermedad hepática, deficiencia de médula ósea o alguna neoplasia. Solamente un 15% de los pacientes muestran neutropenia autoinmunitaria (< 1500 cél/mL). En algunas ocasiones se encuentra anticuerpos antineutrófilos.^{1,11,12,13}

Si bien aún no se ha dilucidado, algunos investigadores demostraron la disminución de las inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA, así como datos que sugieren que las citopenias relacionadas con el síndrome de Evans pueden estar relacionadas con anormalidades en las células T debido a disminución de las células T cooperatoras y al aumento de las células T supresoras. Esto fue apoyado, en parte, por la hiperactividad linfóide que observó Savasan en su estudio. El estudio conducido por Teachey y colaboradores demostró que un número de pacientes con el síndrome de Evans pudieran tener un síndrome linfoproliferativo, lo que implicaría que ambas afecciones pudieran estar sobrepuestas y explicar

el comportamiento de esta enfermedad. Este hallazgo tiene implicaciones terapéuticas importantes, debido a la naturaleza de un trastorno linfoproliferativo.

Tras el diagnóstico de la enfermedad, es de vital importancia la identificación de la causa primaria o secundaria. El síndrome de Evans secundario tiene una enfermedad basal hasta en el 50% de los casos. La importancia recae en que un origen secundario tiene mejor respuesta terapéutica, aunque mayores tasas de mortalidad. Debe indagarse la existencia de alguna neoplasia hematológica como linfomas o trastorno linfoproliferativo como gammapatía monoclonal, o hipo-hipergammaglobulinemia, ya que éstas se manifiestan en el 21% de los casos. Otras enfermedades comúnmente encontradas en los pacientes con síndrome de Evans secundario son las enfermedades autoinmunitarias (18.2%), el lupus eritematoso sistémico (LES) es el trastorno más frecuente. En los niños, las inmunodeficiencias primarias (mutación FAS en ALPS, deficiencia de CTLA4 y LRBA) representan hasta el 60% de los casos de síndrome de Evans secundario.^{1,14}

Aunque no existe suficiente evidencia acerca de síndrome de Evans asociado con infecciones, es recomendable obtener pruebas virales (VIH, VHC, VHB, VEB, CMV, parvovirus B19). Existen reportes de síndrome de Evans en pacientes enfermos con COVID-19, por lo que el virus SARS-CoV-2 podría ser una probable causa de este síndrome.¹⁵

El síndrome de Evans tiene un pronóstico favorable con el tratamiento adecuado; sin embargo, se asocia con otras afecciones autoinmunitarias de carácter linfoproliferativo implicadas en los cuadros graves. Está demostrado que los pacientes mayores de 60 años tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con anemia hemolítica inmunitaria e infeccio-

nes después de la esplenectomía. No existe un consenso sobre el tratamiento del síndrome de Evans. El manejo actual es una extrapolación del tratamiento de las formas aisladas de trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmunitaria, del que, al igual que en estas enfermedades, el objetivo es lograr una respuesta completa a largo plazo, disminuyendo las recaídas que ocurren frecuentemente en el síndrome. Se requiere un tratamiento sintomático, con transfusiones en pacientes con casos de anemia severa (< 6 g/dL) o en pacientes hemodinámicamente inestables. En caso de transfusiones frecuentes, debe evaluarse la administración de un agente estimulante de la eritropoyesis. Se considera, además, la administración de ácido fólico. En caso de sangrado activo, debe considerarse una urgencia con manejo con hemoderivados, glucocorticoides e inmunoglobulina intravenosa.¹

Un paciente se considera apto a tratamiento si tiene anemia (≤ 10 g/dL de Hb) y trombocitopenia ($< 25,000$ - $30,000/m^3$) clínicamente significativas, ya que existe un riesgo siete veces mayor de tener un sangrado activo a un año que amerite hospitalización.¹¹

El seguimiento es mensual, con valoración de las concentraciones de hemoglobina y plaquetas.¹⁰ El tratamiento de primera línea recae fundamentalmente en la administración de corticosteroides junto con la administración de inmunoglobulina intravenosa. Se recomienda prednisona a dosis de 1-2 mg/kg al día y en pacientes con manifestaciones clínicas graves se administra una dosis inicial de 4-6 mg/kg al día durante las primeras 72 horas, pudiéndose requerir pulsos de metilprednisolona (hasta 15 mg/kg al día).

La duración del tratamiento está determinada por los niveles y duración de las citopenias. El tratamiento se administra durante tres a cuatro semanas, hasta la interrupción o disminución rápida durante una semana para tratar la trom-

bocitopenia aislada; en el caso de la anemia hemolítica autoinmunitaria, es recomendable una disminución progresiva de los corticosteroides durante seis meses.

Se han evaluado regímenes alternativos, como una dosis alta de prednisona de 30 mg/kg al día durante 3 días, seguida de 20 mg/kg al día durante 4 días y finalizando con una reducción progresiva de 10, 5, 2, 1 mg/kg al día por semana. La respuesta inicial es satisfactoria hasta en el 80% de los pacientes; sin embargo, al año se encuentran tasas de remisión bajas, del 20 al 30% y del 33% en caso de trombocitopenia y de anemia hemolítica autoinmunitaria, respectivamente. Los corticosteroides tienen efectos similares en la neutropenia autoinmunitaria.¹⁶

La inmunoglobulina intravenosa es una terapia controvertida. Se recomienda su administración en pacientes con predominio de síntomas de trombocitopenia, recuentos plaquetarios menores a $30,000/m^3$. Se prescribe a dosis de 0.4-1 g/kg al día durante 3 a 4 días. Su administración es una terapia de rescate y no modifica la historia natural de la enfermedad.⁶ Rituximab es un fármaco de segunda línea, a dosis de 375 mg/m² a la semana durante 4 semanas. En combinación con corticosteroides tiene tasas de remisión de hasta el 76%. Es común su administración en pacientes resistentes y son necesarios ciclos repetidos para obtener efectos a largo plazo.¹⁴ La esplenectomía sigue siendo un tratamiento eficaz, con tasas de respuesta del 88% (66% de respuesta completa) y 70% (40% de respuesta completa), en el caso de trombocitopenia aislada y anemia hemolítica autoinmunitaria aislada, respectivamente.¹ La administración de inmunosupresores es útil en pacientes corticorresistentes o que no responden al rituximab. Las opciones incluyen ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, azatioprina o ciclosporina, generalmente en asociación con corticosteroides, mostrando tasas de respuesta del 50 al 100%.¹⁴

Por último, se consideran los agonistas del receptor de trombopoyetina, trasplante de células madre hematopoyéticas, tanto autólogo como alogénico. Estas terapias son el último recurso, se han indicado solo en casos específicos que no mostraron respuesta al tratamiento médico. Se han reportado buenos resultados, con tasas de respuesta sostenida de hasta el 50%. Su uso y eficacia de manera rutinaria requieren mayor investigación, aunque pareciera ser una opción viable para la remisión completa de la enfermedad.¹⁷ Al mismo tiempo, se evalúa la administración de medicamentos, como bortezomib (inhibidor reversible del proteasoma 26S), romiplostim y eltrombopag, fármacos para el tratamiento de la trombocitopenia tras un fracaso del tratamiento estándar, por lo que podrían evaluarse en el futuro para el tratamiento del síndrome de Evans.^{18,19}

REFERENCIAS

1. Audia S, Grienay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' syndrome: From diagnosis to treatment. *J Clin Med* 2020; 9: 1-22. doi: 10.3390/jcm9123851.
2. Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015; 37 (4): 230-235. doi: 10.1016/j.bjhh.2015.03.002.
3. Córdova-Pluma VH, Vega-Lopez CA, Ortega-Chavarría MJ. Trombocitopenia inmunitaria primaria. *Med Interna Mex* 2020; 36 (5): 660-669. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3151>
4. De la Mora-Estrada MO, Garibaldi-Covarrubias R, García Lee MT. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune. Cenetec México: Secretaría de Salud 2010.
5. Angelopoulos A, Kirkilesis G, Kakavia K, Papanikolaou P. Diagnosis of Evans syndrome. *Pan Afr Med J* 2021; 38 (314): 1-4. doi: 10.11604/pamj.2021.38.314.22410.
6. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D, Evans syndrome: Clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J. Blood Med* 2018; 9: 171-184. doi: 10.2147/JBM.S176144.
7. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: New insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009; 114 (15): 3167-3172. doi: 10.1182/blood-2009-04-215368.
8. Al Hazmi A, Winters ME. Evans syndrome. *CPC-EM* 2019; 3 (2): 137-139. doi: 10.5811/cpcem.2019.1.41028.
9. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, Jila B, Kuter DJ, Michel M, Montillo M, Röth A, Zeerleder SS, Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 2020; 41: 100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
10. Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immun. Ageing* 2020; 17 (1): 1-16. doi: 10.1186/s12979-020-00208-7.
11. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *NEJM* 2019; 381: 945-55. DOI: 10.1056/NEJMcp1810479.
12. Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune thrombocytopenia in adults: Modern approaches to diagnosis and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46 (3): 275-288. doi: 10.1055/s-0039-1700512.
13. Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, Heitink-Pollé KM, Kruse C, Imbach P, Kühne T, Ghanima W. Immune thrombocytopenia (Itip): Current limitations in patient management. *Medicina* 2020; 56 (12): 1-10. doi: 10.3390/medicina56120667.
14. Mantadakis E, Farmaki E. Natural history, pathogenesis, and treatment of Evans syndrome in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39 (6): 413-419. doi: 10.1097/MPH.0000000000000897.
15. Li M, Nguyen CB, Yeung Z, Sanchez K, Rosen D, Bushan S. Evans syndrome in a patient with COVID-19. *Br J Haematol* 2020; 190 (2): 59-61. doi: 10.1111/bjh.16846.
16. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2006; 132 (2): 125-137. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05809.x.
17. Vaughn JE, Anwer F, Deeg HJ. Treatment of refractory ITP and Evans syndrome by haematopoietic cell transplantation: Is it indicated, and for whom? *Vox Sang* 2016; 110 (1): 5-11. doi: 10.1111/vox.12314.
18. Beydoun BS, Persaud Y, Lafferty J, Callaghan MU, Savaşan S. Bortezomib treatment of steroid-refractory Evans syndrome in children. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (12): 8-11. doi: 10.1002/pbc.28725.
19. Bidika E, Fayyaz H, Salib M, Memin AN, Gowda AS, Rallabhandi B, Cancarevic I. Romiplostim and eltrombopag in immune thrombocytopenia as a second-line treatment. *Cureus* 2020; 3 (8): 1-10. doi: 10.7759/cureus.9920.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7200

Deficiencia congénita de proteína C

Congenital protein C deficiency.

Cecilia Massache,¹ Aminda Figueroa,¹ Pedro Illescas,¹ Elizabeth Quiñonez,¹ Carlos Riera²

Resumen

ANTECEDENTES: La deficiencia congénita de proteína C es una rara enfermedad hematológica que puede tener una evolución grave en el periodo neonatal. Puede tener diversas manifestaciones clínicas, que van desde asintomáticas al tromboembolismo venoso y sus complicaciones agudas son potencialmente mortales, como púrpura fulminante y coagulación intravascular diseminada. La evolución puede ser rápida, las áreas distales bilaterales simétricas, si no se inicia tratamiento de manera oportuna, evolucionan a daño neurológico, oftalmológico, pulmonar y amputación de extremidades.

CASO CLÍNICO: Lactante masculino de 31 días de vida con déficit nutricional crónico, prematuridad, sepsis tardía y trombocitopenia que requirió politransfusiones de plasma fresco congelado, plaquetas antes y después de la cirugía de herniorrafia inguinal bilateral complicada con hemorragia posquirúrgica, hematocele a tensión. El perfil trombofílico evidenció déficit de proteína C, el paciente tuvo evolución favorable al tratamiento y se mandó a seguimiento al servicio de Hematología.

CONCLUSIONES: El déficit congénito de proteína C con o sin tromboembolismo puede afectar a los neonatos, implica un desafío diagnóstico para el neonatólogo y es necesario conocer los cuidados y las bases de su tratamiento; los pacientes deben ser tratados por un hematólogo. El diagnóstico diferencial debe estar presente, aunque su deficiencia es poco frecuente, ya que es causa importante de eventos tromboembólicos, a fin de prevenir las secuelas que pueden generar discapacidad o incluso la muerte.

PALABRAS CLAVE: Proteína C; sepsis neonatal; trombofilia; trombocitopenia.

Abstract

BACKGROUND: Congenital protein C deficiency is a rare hematological disease that leads a life threat to the newborn, the clinical presentation is variable, ranging from asymptomatic to the presence of venous thromboembolism and its complications. Acute diseases are life-threatening, such as purpura fulminans and disseminated intravascular coagulation. The evolution can be rapid, symmetrical bilateral distal areas, if timely treatment is not established, evolve to neurological, ophthalmological, pulmonary involvement and limb amputation.

CLINICAL CASE: A 31-day-old infant with chronic nutritional deficiency with a history of prematurity, late sepsis, and thrombocytopenia that required multiple transfusions of fresh freeze plasma, platelets before and after surgery for bilateral inguinal herniorrhaphy complicated with postsurgical hemorrhage, a tension hematocele. Thrombophilic profile showed protein C deficiency, patient had a favorable response to the treatment and now he receives outpatient follow-up by the Hematology service.

CONCLUSIONS: Congenital protein C deficiency with or without thromboembolism can affect neonates, involves a diagnostic challenge for the neonatologist and it is necessary to know the care and bases of their treatment; patients must be referred for management by a hematologist. The differential diagnosis must be present although its deficiency is rare, since it is an important cause of thromboembolic events, in order to prevent the sequelae that can cause a disability or even death.

KEYWORDS: Protein C; Neonatal sepsis; Thrombophilia; Thrombocytopenia.

¹ Departamento de Neonatología, Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil, Ecuador.

² Internado Rotativo Universidad Austral, Argentina.

Recibido: diciembre 2021

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

Cecilia Massache Young
cmassache65@yahoo.com

Este artículo debe citarse como:
Massache C, Figueroa A, Illescas P, Quiñonez E, Riera C. Deficiencia congénita de proteína C. Hematol Méx 2021; 22 (4): 213-217.

ANTECEDENTES

La proteína C es un zimógeno dependiente de la vitamina K que tiene funciones en la regulación de la trombosis y la hemostasia en humanos. La proteína fue purificada y caracterizada por Stenflo en 1976.¹ La incidencia de la deficiencia de proteína C es de 1 por cada 40,000-250,000. La deficiencia severa de proteína C (formas homocigotas o heterocigotas compuestas) es extremadamente rara (1 por cada 500,000 a 750,000 nacimientos), pero las deficiencias parciales (formas heterocigotas) son mucho más frecuentes (1 por cada 200 a 500).² La baja prevalencia de pacientes con deficiencia genética grave de proteína C puede explicarse por la muerte fetal y las muertes prenatales antes del diagnóstico.³

La deficiencia de proteína C es causada por una mutación en el gen PC (PROC) ubicado en el cromosoma 2q14.3. Éstas pueden ser heterocigotas y adquiridas, que son más frecuentes que las deficiencias homocigóticas.⁴

Las afecciones protrombóticas adquiridas y heredadas, incluidas en factor V de Leiden y la mutación del gen de la protrombina: las deficiencias de la proteína C, proteína S y antitrombina; el factor VIII elevado, lipoproteína (a) y homocisteína; y los anticuerpos antifosfolípidos son conocidos como factor de riesgo de trombosis.^{5,6}

La deficiencia de proteína C puede tener diversas manifestaciones clínicas, que van desde asintomáticas a manifestaciones sistémicas, como púrpura fulminante, hematomas, epistaxis, sangrado prolongado, hidrocefalia, hemorragia subaracnoidea, embolia pulmonar, trombotico hemorrágico gastrointestinal y genitourinario, infartos de las mucosas, trombosis renal y venosa profunda con embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada y sepsis por *Candida*.⁷ Los neonatos heterocigotos muestran lesiones

trombóticas cutáneas, renales o en la vena umbilical. Las lesiones por lo general causan la muerte si no son tratadas.⁸ Para los padres de recién nacidos con deficiencia congénita de proteína C, el diagnóstico molecular ofrece una opción para un diagnóstico prenatal durante el próximo embarazo. El diagnóstico temprano puede ser especialmente importante considerando el mal pronóstico de esta grave enfermedad y la necesidad asociada de atención multidisciplinaria para abordar las secuelas oftalmológicas y neurológicas en los individuos afectados.⁹

El *American College of Chest Physicians* en sus guías recomienda para el tratamiento antitrombótico en recién nacidos sintomáticos 10 a 20 mL/kg de plasma fresco congelado cada 12 horas o crioprecipitado 20 a 60 UI/kg hasta el alivio del cuadro clínico. El tratamiento profiláctico se inicia después de la estabilización de los síntomas clínicos. El crioprecipitado puede reducirse individualmente a un nivel profiláctico: dosis regímenes de 24 a 90 UI/kg una vez al día, 250 a 350 UI/kg cada dos días o 90 UI/kg tres veces por semana. Otras terapias incluyen administración de anticoagulantes y anticuerpos monoclonales. Una terapia curativa del déficit severo de proteína C es el trasplante de hígado.¹⁰

CASO CLÍNICO

Lactante masculino de 31 días de vida que ingresó a urgencias transferido de un hospital regional con diagnóstico presuntivo de sepsis tardía, desnutrición crónica secundaria a estenosis hipertrófica del píloro y hernia inguinal bilateral. Antecedentes prenatales: hijo de madre de 18 años de edad, secundigesta, periodo intergenésico corto, el primer hijo tuvo muerte perinatal por prematuridad extrema. El reporte perinatal señaló oligoamnios severo, parto por cesárea con presentación podálica, APGAR 8-9 al primer y quinto minuto de vida, respectivamente, valorado en la semana 31 de gestación

que evolucionó con síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, por lo que recibió oxigenoterapia con NCPAP y cánula nasal durante dos semanas. El paciente fue ingresado en área intermedia neonatal, con abordaje diagnóstico: lactante de edad corregida 34.4 semanas, sepsis tardía, desnutrición proteico-calórica grado III, anemia del prematuro, trombocitopenia de consumo y hernia inguinal bilateral. Se descartó estenosis hipertrófica del píloro a través de ecografía. En su enfoque infeccioso completó esquema inicial de tratamiento antibiótico empírico: cefepima/amikacina; por aislamiento de *Staphylococcus haemolyticus* y por hemocultivo de *E. faecalis* completó piperacilina/tazobactam más aminoglucósido, se descartó infección del complejo TORCH y VIH no reactivo.

El hemograma mostró leucocitosis con reactante de fase aguda negativa, anemia hipocrómica, microcítica arreactiva, trombocitopenia moderada, estudios de coagulación TP, TPTa y fibrinógeno normal, función renal y hepática adecuadas para su edad. Se interconsultó al servicio de Hematología, con frotis sanguíneo periférico: serie roja normal, serie blanca leucocitos: $14 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos 48%, monocitos 4.8%, linfocitos: 48%, plaquetas: $80 \times 10^3/\mu\text{L}$. Tuvo signos de sangrado en la segunda semana de hospitalización a nivel conjuntival junto con disminución de serie roja y trombocitopenia severa de hasta $26 \times 10^3/\mu\text{L}$ que requirió transfundir glóbulos rojos y hemoderivados plasma y plaquetas.

En su tercera semana de hospitalización, una vez estabilizado el cuadro infeccioso, el paciente requirió herniorrafia bilateral; 8 horas después de la intervención quirúrgica tuvo equimosis testicular y sangrado posquirúrgico compatible con hematocele a tensión (**Figura 1**). La ecografía del testículo derecho e izquierdo reveló que medían $0.89 \times 0.44 \times 0.54$ y $0.61 \times 0.43 \times 0.41$ cm, respectivamente, con volumen de 0.11 (derecho) y 0.06 (izquierdo) de textura homogénea, flujo



Figura 1. Equimosis testicular y sangrado posquirúrgico compatible con hematocele a tensión.

vascular conservado, sin alteración vascular en el cordón espermático, epidídimos normales, engrosamiento de tejidos blandos con líquido en

la bolsa escrotal derecha. El servicio de cirugía pediátrica colocó drenaje Penrose en la bolsa escrotal derecha para drenaje de hematocele. De manera simultánea se transfundió plasma fresco congelado por 72 horas con respuesta clínica favorable. **Figura 2**

Se completaron estudios trombofílicos que arrojaron los siguientes resultados: homocisteína 6.13 $\mu\text{mol/L}$ (rango referencial: 2.90-16.00), mutación de protrombina G20210A. normal, factor V Leiden normal y proteína C disminuida (24.6%), que dio la impresión diagnóstica de trombofilia primaria, que requiere estudios de seguimiento ambulatorio. El paciente fue dado de alta a los 42 días de hospitalización con indicación de tratamiento: hierro polimaltosado enteral, ácido fólico y estudio complementario de proteína C y S a los padres y control ambulatorio en 6 semanas de proteína C. Se indicaron a los padres los datos de alarma; en caso de sangrado al paciente se le debe trasfunder plasma fresco congelado con horario; en caso de trombosis, anticoagulación con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéutica.



Figura 2. Favorable respuesta clínica al quinto día de manejo con plasma fresco congelado.

DISCUSIÓN

Este caso pone de manifiesto la importancia del diagnóstico diferencial de enfermedades neonatales hemorrágicas frente a un lactante con antecedentes de prematurez y larga estancia hospitalaria. En este caso clínico se reúnen los siguientes criterios analíticos: anemia microcítica, hipocrómica arreactiva, trombocitopenia moderada sin poder determinarse si era de inicio temprano, dejando un diagnóstico poco claro, más datos clínicos de sepsis tardía, pero sin criterios de coagulación intravascular diseminada con aislamiento bacteriano grampositivo en hemocultivo y negatividad al complejo TORCH y VIH con recuento plaquetario normal posterior a la segunda semana de tratamiento antibiótico y manejo complementario. Los estudios de coagulación TP, TPTa y fibrinógeno fueron normales, sin afectación hepática, lo que descarta hipofibrinogenemia, alteración en los factores de coagulación y deficiencia de vitamina K.

La ruta diagnóstica fue con estudio trombolítico con resultados de factores anticoagulantes, como la proteína C disminuida pendiente de confirmación diagnóstica, debido que deben transcurrir 6 semanas después del cuadro agudo para el control de laboratorio, evitando así falsos resultados, además de recabar la detección materna de anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anticuerpos anti-beta2-glicoproteína junto con detección en ambos padres de proteína C y S.

Las sugerencias actuales están encaminadas a transfusiones profilácticas de plaquetas en prematuros menores de 34 semanas a cifras inferiores de 25,000/ μL . El plasma fresco congelado se indica para tratar deficiencias adquiridas del factor de coagulación como resultado de coagulación intravascular diseminada, deficiencias congénitas del factor X, XI, proteína C, proteína S y antitrombina.

CONCLUSIONES

El déficit congénito de proteína C con o sin tromboembolismo puede afectar a los recién nacidos, implica un desafío diagnóstico para el neonatólogo y es necesario conocer los cuidados y las bases de su tratamiento, deben ser tratados por un hematólogo debido a la compleja interacción de los componentes hemostáticos, fibrinolíticos y anticoagulantes que da lugar al adecuado proceso de reparación de los tejidos. Debido a la importancia de estas proteínas anticoagulantes para el mantenimiento del equilibrio del sistema hemostático, su diagnóstico diferencial debe estar presente aun cuando su deficiencia es poco frecuente, pues constituye una causa importante de predisposición en la aparición de eventos tromboembólicos, a fin de prevenir las secuelas que pueden originar una discapacidad de grado variable o incluso la muerte.

REFERENCIAS

1. Ghassemi F, Abdi F, Esfahani M. Ophthalmic manifestations of congenital protein C deficiency: a case report and mini review. *BMC Ophthalmology* 2020; 20 (1): 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01424-x>
2. Pöschl J, Behnisch W, Beedgen B, Kuss N. Case report: Successful long-term management of a low-birth weight preterm infant with compound heterozygous protein C deficiency with subcutaneous protein C concentrate up to adolescence. *Front Pediatr* 2021; 9: 591052. doi: 10.3389/fped.2021.591052.
3. Dinarvand P, Moser KA. Protein C deficiency. *Arch Pathology Laboratory Medicine* 2019; 143 (10): 1281-1285. doi: 10.5858/arpa.2017-0403-RS.
4. Lemus-Varela ML, Arriaga-Dávila JJ, Salinas-López MP. Deficiencia congénita de proteína C. Informe de un caso. *Gac Médica Méx* 2005; 141 (3): 229-232.
5. Zamora-González Y, Agramonte-Llanes OM, Rodríguez-Pérez L. Deficiencia de proteínas C y S: marcadores de riesgo trombótico. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2013; 29 (1): 40-47.
6. Acosta-Batista B, Díaz-Álvarez M, Fernández-Nodarse R, Rivera-Alés L, Chagues-Leyva O. Deficiencia congénita de proteína C en un recién nacido con trombosis y necrosis de tejidos extensa. *Rev Cubana Pediatr* 2016; 88 (1): 88-98.
7. González JAP, Lemus OM, Fernández YG, Rivero MR, Abreu SEJ. Presentación de un caso de púrpura necrótica en recién nacido. *Panorama Cuba y Salud* 2014; 9 (1): 45-48.
8. Varela-Morales C, Álvarez-Endara J, Pantoja-Ludueña M, Mazzi-Gonzales de Prada E. Deficiencia congénita de proteína C asociada a polimorfismo C677T del gen de la 5, 10-metiltetrahidrofolato reductasa, a propósito de un caso. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría* 2015; 54 (2): 72-76.
9. Watanabe K, Arakawa Y, Yanagi M, Isobe K, Mori M, Koh K. Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban: A case report. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (6): e27686. <https://doi.org/10.1002/pbc.27686>.
10. Li X, Li X, Li X, Zhuang Y, Kang L, Ju X. Genotypic and phenotypic character of Chinese neonates with congenital protein C deficiency: a case report and literature review. *Thromb J* 2020; 17 (1): 1-7. doi: 10.1186/s12959-019-0208-6.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7269

Trombocitopenia neonatal aloinmunitaria y deficiencia congénita severa de proteína C

Neonatal alloimmune thrombocytopenia and severe congenital protein C deficiency.

Ariel Raúl Aragón-Abrantes,¹ Liekna Elena Sosa-Saez,¹ Migdalia Soria-Díaz,² Maikel Gómez-López,² Amary Yumar-Díaz,² Yamila Adams-Villalón,³ Dunia de la Caridad Castillo-González³

Resumen

ANTECEDENTES: La deficiencia congénita de proteína C es una causa poco frecuente de trombofilia hereditaria, sus síntomas clínicos típicos son la púrpura fulminante y la coagulación intravascular diseminada. La trombocitopenia neonatal aloinmunitaria es el resultado de la transferencia de anticuerpos maternos aloinmunitarios que actúan directamente contra antígenos heredados del padre presentes en las plaquetas fetales pero ausentes de las plaquetas maternas.

CASO CLÍNICO: Lactante femenina con diagnóstico de trombocitopenia neonatal aloinmunitaria y púrpura fulminante por déficit congénito de proteína C que inició con hematomas en todo el cuerpo y hemorragia intraparenquimatosa durante las primeras 48 horas de nacida. Se mantuvo con manifestaciones trombóticas y hemorrágicas graves a pesar del tratamiento con concentrado de plaquetas, altas dosis de gammaglobulina, plasma fresco congelado, concentrado de proteína C (Ceprotin) y heparina fraccionada. La evolución fue tórpida hasta el deceso.

CONCLUSIONES: La paciente padecía dos enfermedades hematológicas infrecuentes, que se manifestaron de la forma más grave; es la primera vez que esta concomitancia se comunica en Cuba.

PALABRAS CLAVE: Trombocitopenia neonatal aloinmunitaria; deficiencia de proteína C; púrpura fulminante.

Abstract

BACKGROUND: Congenital protein C deficiency is a rare cause of hereditary thrombophilia, its typical clinical symptoms are purpura fulminans and disseminated intravascular coagulation. Neonatal alloimmune thrombocytopenia is the result of the transfer of maternal alloantibodies that act directly against paternal antigens present on fetal platelets.

CLINICAL CASE: A female infant is presented with a diagnosis of neonatal alloimmune thrombocytopenia and purpura fulminans due to a congenital protein C deficiency that showed hematomas distributed throughout the body and intraparenchymal hemorrhage during the first 48 hours after birth. She remained with severe thrombotic and hemorrhagic manifestations despite treatment with platelet concentrate, high doses of gamma globulin, fresh frozen plasma, protein C concentrate (Ceprotin) and fractionated heparin. The evolution was torpid until death.

CONCLUSIONS: Two infrequent hematological diseases were concomitant in this patient, which manifested in the most serious form and it is the first time it has been reported in Cuba.

KEYWORDS: Neonatal alloimmune thrombocytopenia; Protein C deficiency; Purpura fulminans.

¹ Servicio de Hematología, Hospital Pediátrico Provincial Universitario José Martí Pérez, Sancti Spiritus, Cuba.

² Servicio de Neonatología, Hospital General Camilo Cienfuegos, Sancti Spiritus, Cuba.

³ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

Recibido: diciembre 2021

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

Ariel Raúl Aragón Abrantes
ariel.raul89@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Aragón-Abrantes AR, Sosa-Saez LE, Soria-Díaz M, Gómez-López M, Yumar-Díaz A, Adams-Villalón Y, Castillo-González DC. Trombocitopenia neonatal aloinmunitaria y deficiencia congénita severa de proteína C. Hematol Méx 2021; 22 (4): 218-224.

ANTECEDENTES

La proteína C es un importante anticoagulante natural, que al ser activada por el complejo trombina-trombomodulina inactiva los factores V y VIII activados en conjunto con su cofactor, la proteína S.^{1,2}

El déficit congénito de proteína C es una rara causa de trombofilia hereditaria y está implicada solo en el 3 al 5% de todos los eventos tromboembólicos. Los síntomas clínicos típicos de su deficiencia son la púrpura fulminante, la coagulación intravascular diseminada y las complicaciones trombóticas o, subsecuentemente, hemorragias durante el periodo neonatal.³

La trombocitopenia neonatal aloinmunitaria es el resultado de la transferencia de anticuerpos maternos aloinmunitarios que actúan directamente contra antígenos heredados del padre presentes en las plaquetas fetales pero ausentes de las plaquetas maternas. Por lo general, se manifiesta una trombocitopenia severa y temprana en un recién nacido aparentemente sano, con manifestaciones clínicas que van desde casos asintomáticos hasta casos graves con sangrados mucosos, principalmente gastrointestinales y del sistema nervioso central.⁴

En la bibliografía revisada no encontramos ningún caso clínico donde coexistan estas dos afecciones. El objetivo de la comunicación de este caso es informar por primera vez en nuestro país un caso de una lactante femenina de tres meses de edad con diagnóstico de trombocitopenia neonatal aloinmunitaria y púrpura fulminante por un déficit congénito de proteína C, que tubo complicaciones trombóticas y hemorrágicas graves. Se informó a los tutores legales de la niña de la comunicación del caso, se solicitó el consentimiento informado y se respetaron los principios éticos.

CASO CLÍNICO

Lactante femenina producto de un embarazo de alto riesgo obstétrico por antecedentes maternos de hipertensión arterial gravídica, que nació en el servicio de neonatología de Sancti Spíritus, Cuba, a las 39 semanas de edad gestacional, parto distócico por cesárea, con peso al nacer de 2900 gramos, apgar 8/9.

A las 48 horas de nacida comenzó con hematomas en las extremidades superiores e inferiores, se comprobó una trombocitopenia muy severa y en ultrasonido transfontanelar una hemorragia intraparenquimatosa, por lo que se inició tratamiento con concentrado de plaquetas cada 12 horas y se discutió el caso con el Instituto de Hematología e Inmunología por la posibilidad de trombocitopenia neonatal aloinmunitaria. Se enviaron muestras de la madre, el padre y la niña a dicho centro con lo que se confirmó ese diagnóstico.

Se añadieron al tratamiento dosis inmunosupresoras de gammaglobulinas intravenosas y concentrado de plaquetas maternas lavadas, con lo que se logró mejoría del recuento de plaquetas y del cuadro neurológico.

La evolución y características de las manifestaciones purpúricas no eran las típicas, con lesiones que impresionaban necróticas rodeadas de un halo eritematoso, con progresión rápida, por lo que se rediscutió con el Instituto de Hematología e Inmunología donde se sugirió el diagnóstico de púrpura fulminante. Se inició tratamiento con plasma fresco congelado cada 12 horas y nadroparina a dosis terapéuticas.

Se realizaron estudios de trombofilia a los padres, detectándose en ambos déficit ligero de proteína C (60% en el padre y 61% en la madre. Valor normal: 70-130%) y posteriormente a la recién nacida, en quien se comprobó una con-

centración de proteína C de un 3% y resistencia a la proteína C activada disminuida en 107 segundos (valor normal: 120-300 segundos). Se concluyó el diagnóstico de púrpura fulminante por déficit congénito de proteína C y resistencia a la proteína C activada disminuida.

En su evolución la paciente tuvo varios episodios en la piel, sobre todo en el miembro superior derecho, así como el abdomen, la región dorsolumbar, los glúteos y los miembros inferiores (**Figura 1A**). También tuvo una lesión trombótica en el cuero cabelludo, con afección del ojo derecho (trombosis en la retina), con evolución favorable y sin otra repercusión.

Figura 1B

Requirió la realización de una desarticulación en el codo (miembro superior derecho) y posteriormente la desarticulación del primer, segundo y tercer dedos y de las falanges distales del cuarto y quinto dedos de la mano izquierda, además de la realización de necrectomías e injertos de piel en el resto de las lesiones.

Mantuvo tratamiento hasta los tres meses de nacida con plasma fresco congelado y nadroparina. A partir de ese momento se comenzó tratamiento con Captopril (10 bulbos de 500 UI) y se mantuvo la administración de la nadroparina. Posteriormente se trató de retomar el tratamiento con el plasma fresco congelado, pero fue imposible su administración debido a dificultades en el acce-



Figura 1. Lesiones externas en una lactante con púrpura fulminante secundaria a deficiencia congénita de proteína C y trombocitopenia neonatal aloinmunitaria. **A.** Lesiones necróticas-hemorrágicas que afectan las extremidades, la región dorsal y el glúteo. **B.** Lesión trombótica en el cuero cabelludo. **C.** Extensa zona de necrosis en la región perineal y vulvar.

so venoso, por lo que continuó solamente con heparinas de bajo peso molecular; se produjo empeoramiento marcado del cuadro clínico con aparición de extensas lesiones en varias partes del cuerpo, incluido el cuero cabelludo, un nuevo evento cerebral y una extensa zona de necrosis en la región vulvar y perineal (**Figura 1C**) con deterioro marcado de la función neurológica y renal, falleciendo con disfunción múltiple de órganos a los 120 días de nacida.

DISCUSIÓN

Los estados de hipercoagulabilidad o trombofilia son trastornos del mecanismo hemostático en los que existe predisposición anormal a la trombosis. Pueden ser hereditarias, adquiridas o mixtas. Las trombofilias hereditarias se deben a alteraciones en proteínas implicadas en el sistema hemostático entre las que se encuentran el déficit o la resistencia a la proteína C.^{5,6}

La proteína C es una glicoproteína dependiente de la vitamina K, sintetizada por el hígado, que es activada por la trombina y potencializada por trombomodulina, una vez activada unida a su cofactor, la proteína S, inhibe específicamente a los factores V y VIII activados, logrando la autorregulación negativa en la generación de trombina.³

La deficiencia congénita de proteína C es un trastorno hereditario de carácter autosómico dominante causado por las mutaciones en el gen de la proteína C (PROC, OMIM #176860), localizado en el cromosoma 2q13–14.⁷ Puede tener un carácter homocigótico, heterocigótico o dobles heterocigóticos. Se han descrito más de 230 diferentes mutaciones causantes de esta deficiencia.⁸

La deficiencia homocigótica o doble heterocigótica es extremadamente rara (1 por cada 500,000 a 750,000 nacimientos), mientras que la hete-

rocigótica se considera mucho más frecuente (1 por cada 200 a 500).⁹

La forma grave usualmente ocurre en el periodo neonatal como púrpura fulminante o coagulación intravascular diseminada, aunque se ha descrito la manifestación intrauterina.^{1,7}

La púrpura fulminante cursa con un inicio muy rápido del cuadro clínico (entre 2 y 12 horas después del nacimiento, aunque se han reportado apariciones más tardías). Las lesiones tienen un aspecto inicial de máculas eritematosas bien delimitadas que evolucionan rápidamente, con zonas de necrosis y hemorragia, suelen estar rodeadas por un halo eritematoso fino, con predilección por los sitios de traumatismo y las extremidades, además, puede haber enfermedad cerebrovascular isquémica y trombosis microvascular diseminada que puede generar insuficiencia multiorgánica.¹⁰

En este caso las lesiones fueron de aparición tardía (a las 48 horas de nacida) y muy similares a las descritas por otros investigadores, afectando fundamentalmente la piel y las extremidades, aunque la paciente tuvo trombosis en la retina y un evento cerebral de posible causa isquémica, así como trombosis microvascular diseminada que generó la insuficiencia multiorgánica, que fue lo que desencadenó la muerte.

Su desarrollo tiene dos fases, en la primera las lesiones iniciales pueden ser detenidas y revertidas con la administración de proteína C. La segunda fase es un estadio irreversible, en el que la lesión continúa para desarrollar una lesión necrótica, sea o no tratada con proteína C.¹¹

La paciente descrita tuvo lesiones en los dos estadios, algunas lesiones graves se redujeron con el tratamiento sustitutivo, mientras que en otras fue necesario realizar necrectomías e, incluso, se requirió la amputación.

El diagnóstico de la deficiencia homocigótica de proteína C se basa en las manifestaciones clínicas, así como en las determinaciones de la actividad, antígeno o ambos de la proteína C, en los estados heterocigóticos es posible la identificación de los defectos moleculares.^{8,12}

Puede establecerse el diagnóstico prenatal a través de la toma de muestras de vellosidades coriónicas (si se conoce la mutación causante de la deficiencia de proteína C en la familia), otro método es la obtención de sangre fetal, aunque en el segundo trimestre el feto puede tener concentraciones muy bajas de proteína C.¹²

El diagnóstico de este caso se estableció por las manifestaciones típicas de púrpura fulminante y por la existencia de una concentración de proteína C disminuida (3%), aunque no fue posible detectar el tipo de mutación que estaba afectando a la niña.

Los principios del tratamiento se basan en la reposición de la proteína C y la terapia anticoagulante para prevenir y tratar la trombosis. La proteína C exógena puede administrarse a través de plasma fresco congelado o preferiblemente como un concentrado purificado (Ceprotin o Protexel).^{9,13}

En Cuba no existen concentrados purificados, por lo que se administró plasma fresco congelado y heparinas de bajo peso molecular, a pesar de esto, la paciente tuvo varias crisis trombóticas. Se le administraron, además, 10 bulbos de Ceprotin.

A pesar de existir reportes de tratamiento exitoso con Ceprotin, se considera que el único tratamiento potencialmente curativo de la deficiencia homocigótica de proteína C es el trasplante hepático.⁹

Después de la anemia la trombocitopenia es la alteración hematológica más frecuente en el

periodo neonatal.¹⁴ La trombocitopenia neonatal aloinmunitaria se origina como consecuencia de la destrucción aumentada de plaquetas, que no puede ser compensada con una producción medular adecuada. Se produce por la acción de aloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos plaquetarios fetales procedentes de la dote genética del padre y ausentes en la madre.¹⁵

Es la causa más frecuente de trombocitopenia severa y temprana en el recién nacido aparentemente sano y la primera causa de hemorragia intraparenquimatosa en este grupo.^{14,16}

Tiene incidencia de 1 por cada 1000 a 2000 recién nacidos. Puede producirse en la primera gestación en un 30 al 50% de los casos. La recurrencia en los siguientes embarazos es del 100%.¹⁷

La tasa de mortalidad infantil en el menor de un año en Cuba es similar a la de países industrializados. Entre las causas de mortalidad infantil, perinatal y fetal, según estadísticas de los últimos 5 años, está la enfermedad hemorrágica (hemorragia intracraneal no traumática) que representa la cuarta causa de estos decesos.¹⁸

El diagnóstico clínico puede considerarse ante una trombocitopenia severa de aparición temprana, excluyendo otras causas de trombocitopenia,¹⁷ además de un estudio serológico para confirmar en el suero materno el anticuerpo dirigido contra antígenos plaquetarios humanos (HPA) específico o poner de manifiesto la incompatibilidad materno-fetal.¹⁹

En el caso comunicado se sospechó esta enfermedad debido a la trombocitopenia muy severa asociada con manifestaciones graves a las 48 horas de nacida, se descartaron otras causas de trombocitopenia; el diagnóstico se estableció a través de la detección de aloanticuerpos plaquetarios específicos por método

de inmunofluorescencia por citometría de flujo tecnología Apogee.

El tratamiento consiste en la transfusión de plaquetas de donante compatibles, hasta que estén disponibles las plaquetas maternas lavadas e irradiadas. Se recomienda, además, la administración de gammaglobulina intravenosa (1 g/kg al día durante dos días) y la administración de esteroides solo en los casos graves que no respondan a la gammaglobulina intravenosa.⁴

En esta paciente se comenzó a administrar plaquetas ABO compatibles y ante el riesgo inminente de sangrado y manifestaciones de sangrado en curso se inició tratamiento con gammaglobulinas y transfusión de plaquetas maternas lavadas con buena respuesta, recuperación del recuento de plaquetas y alivio de los síntomas de sangrado.

El tratamiento prenatal se ha discutido ampliamente a nivel internacional, principalmente el uso de las transfusiones intraútero por los riesgos que implica, actualmente se proponen algoritmos terapéuticos desde el segundo trimestre de la gestación, como la administración combinada de inmunosupresores (IGIV) y de esteroides.¹⁹

En nuestro medio no se realiza pesquisa activa de la enfermedad, por lo que el diagnóstico y tratamiento prenatal no son práctica habitual. Su introducción mejoraría las posibilidades de supervivencia con calidad de estos pacientes.

En la bibliografía revisada no encontramos ningún caso reportado que tuviera estas dos enfermedades; en Cuba hay el antecedente en 2016 de un caso de púrpura fulminante en un recién nacido con trombosis y necrosis extensa de tejidos, aunque no se refieren otras enfermedades concomitantes.^{3,10,11,13,19}

CONCLUSIONES

La paciente del caso comunicado padecía dos enfermedades hematológicas raras (trombocitopenia neonatal aloinmunitaria y púrpura fulminante por la deficiencia congénita de proteína C), manifestándose ambas de forma severa (no consideramos que estén asociadas, sino que fue una coincidencia diagnóstica), lo que ocurre por primera vez en nuestro país. Gracias al trabajo del programa de atención materno infantil (PAMI) fue posible establecer estos diagnósticos difíciles por la interacción entre las diferentes especialidades implicadas y entre los diferentes niveles de atención médica en Cuba (atención secundaria y terciaria de salud).

REFERENCIAS

1. Minford A, Behnisch W, Brons P, David M, Gómez Gómez N, et al. Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency – experience from 12 centres. *Br J Haematol* (Internet) 2014; 164: 414-421. doi: 10.1111/bjh.12640.
2. Zamora-González Y, Castillo-González DC, Rodríguez-Pérez LM, Pérez-Pérez M, Moliner-Morales A, et al. Incidencia de la deficiencia de proteínas C y S de la coagulación en pacientes con eventos trombóticos. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2017; 36 (Suplemento).
3. Li X, Li X, Li X, Zhuang Y, Kang L, et al. Genotypic and phenotypic character of Chinese neonates with congenital protein C deficiency: a case report and literature review. *Thrombosis J* 2019; 17: 19. doi: 10.1186/s12959-019-0208-6.
4. Valdés-Armentero R, Ruiz-Tellechea Y, Morilla-Guzmán A, Domínguez-Dieppa F, Díaz-Álvarez M, et al. *Neonatología diagnóstica y tratamiento*. 2ª ed. Cap. 8, Afecciones hematológicas e ictericia neonatal. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2016: 256-58.
5. Altuna D, Ceresetto J, Fassi D, Ferro H, Fondevila C, et al. Trombofilias. En: *Guías de diagnóstico y tratamiento*. Argentina. Sociedad Argentina de Hematología, 2019: 237-45.
6. Torres Martel JM, Bautista-Hernández KM. Trombofilia hereditaria y trombo intracardíaco. *Rev Colomb Cardiol* 2018; 25 (3). <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.10.003>.
7. Kroiss S, Albisetti M. Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency. *Biologics* 2010; (4): 51-60. doi: 10.2147/btt.s3014.
8. Knoebl PN. Severe congenital protein C deficiency: the use of protein C concentrates (human) as replacement therapy

- for life-threatening blood-clotting complications. *Biologics* 2008; 2: 285-296. doi: 10.2147/btt.s1954.
9. Dinarvand P, Moser KA. Protein C deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143 (5): 1281-85. doi: 10.5858/arpa.2017-0403-RS.
10. González de Cossío AC, Corral-Chávez JC, González-Márquez TN, Vega-Memije ME. Neonatal fulminating purpura: One case and literature review. *Dermatol CMQ* 2018; 16 (2): 145-149.
11. Acosta-Batista B, Díaz-Álvarez M, Fernández-Nodarse R, Rivera-Alés L, Chagues-Leyva O. Deficiencia congénita de proteína C en un recién nacido con trombosis y necrosis de tejidos extensa. *Revista Cubana de Pediatría*. 2016; 88 (1): 88-98.
12. Price VE, Ledingham DL, Krümpel A, Chan AK. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16 (6): 318-22. doi:10.1016/j.siny.2011.07.009.
13. Hu L, Zhou Y, Cao Y. A case of a new mutation of PROC causing neonatal purpura fulminans. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10 (2): 4005-4007.
14. Altuna D. Plaquetopenia neonatal. Diagnóstico y necesidad de tratamiento en 4 Congreso Argentino de Neonatología. En el marco de la Semana de Congresos y Jornadas Nacionales 2019. Buenos Aires (Argentina).
15. Soler-Noda G, Romero-Díaz Y, Forrellat-Barrios M, Bencomo-Hernández A. Conocimientos actuales sobre la patogénesis, presentación clínica, diagnóstico y manejo de la trombocitopenia neonatal aloimmune. *Revista Cubana de Pediatría* 2019; 91 (3): e513.
16. Castellano M. Diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia aloimmune en el feto y el neonato. LIII Reunión Nacional de la SEHH y XXVII Congreso Nacional de la SETH. Programa Educativo hematológica/edición española 2011; 96 (Extra 1).
17. Soler-Noda G, Aquino-Rojas S, Bencomo-Hernández A, Sosa-González LC. Trombocitopenias neonatales en La Habana: incidencia y características de la enfermedad. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2017; 33 (3).
18. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Principales causas de muerte en menores de 1 año por componentes. (Según lista cubana abreviada 28 de mortalidad infantil). En: 2019 Anuario estadístico de salud [Internet]. La Habana: Dirección de registros médicos y estadísticas de salud; 2020. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
19. Rodríguez-Wilhelmi P, Aranguren A, Muñiz E, Aranburu E, Ezpeleta I, et al. Trombocitopenia fetal/neonatal aloimmune. Revisión a propósito de un caso. *Anales Sis San Navarra* 2008; 31 (3).

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.5003

Enfermedad de Castleman

Castleman's disease.

Perla Karina Anzures-Gómez,¹ César Camacho-Becerra,¹ José Antonio Castro-Rubio,¹ Raquel Rosas-Tototzintle,¹ Jahzeel Díaz-Castillo,¹ Diego Fernando Abendaño-Rivera,¹ Lourdes González-González,² Marco Antonio García-Juárez,³ Héctor Hugo Escutia-Cuevas,⁴ Raquel Navarro-Alvarado⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo heterogéneo raro, se estima una incidencia aproximada de 1 por cada 100,000 pacientes, fue descrito por primera vez en 1954 por el patólogo Benjamin Castleman. También es conocida como hiperplasia angiofolicular, hiperplasia gigante de ganglios linfáticos, linfoma gigante benigno, hamartoma linfoide angiomatoso, hamartoma de ganglios linfáticos y linfo-reticuloma folicular. Se clasifica en dos grandes grupos: la enfermedad de Castleman unicéntrica y enfermedad de Castleman multicéntrica y según su patrón histopatológico en 1972 Keller clasificó tres variantes: la hialino vascular, la variante de células plasmáticas y la variante mixta.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 36 años de edad con enfermedad de Castleman multicéntrica en su variante hialino vascular.

CONCLUSIONES: La enfermedad de Castleman es un proceso linfoproliferativo poco frecuente, con excelente pronóstico en la variedad unicéntrica y recaídas poco frecuentes; sin embargo, se cuenta con poca información acerca de estos pacientes y se requiere un alto grado de sospecha diagnóstica y, debido a que no existen datos clínicos y radiográficos específicos, es imprescindible el análisis histopatológico para establecer el diagnóstico de manera temprana y proporcionar un tratamiento oportuno, lo que mejora el pronóstico de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Castleman; hiperplasia; hiperplasia gigante de ganglios linfáticos.

Abstract

BACKGROUND: Castleman's disease is a rare heterogeneous lymphoproliferative disorder, with an estimated incidence of approximately 1:100,000 patients; it was first described in 1954 by the pathologist Benjamin Castleman. It is also known as angiofollicular hyperplasia, giant lymph node hyperplasia, benign giant lymphoma, angiomatous lymphoid hamartoma, lymph node hamartoma and follicular lympho-reticuloma. It is classified into two big groups: unicentric Castleman's disease and multicentric Castleman's disease and, according to its histopathological pattern, in 1972 Keller classified 3 variants: the hyaline vascular, the plasma cell variant and the mixed variant.

CLINICAL CASE: A 36-year-old female patient with multicentric Castleman's disease in its hyaline vascular variant.

CONCLUSIONS: Castleman's disease is a rare lymphoproliferative process, with an excellent prognosis in the unicentric variety and infrequent relapses; however, there is little information about these patients and a high degree of diagnostic suspicion is required and, since there are no specific clinical and radiographic data, histopathological analysis is essential to establish the diagnosis early and provide timely treatment, which improves the prognosis of these patients.

KEYWORDS: Castleman disease; Hyperplasia; Giant lymph node hyperplasia.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Hematología.

³ Servicio de Oncología Quirúrgica.

⁴ Servicio de Cardiología y hemodinamia.

⁵ Servicio de patología.

Hospital Regional ISSSTE Puebla, México.

Recibido: enero 2022

Aceptado: marzo 2022

Correspondencia

Perla Karina Anzures Gómez
pey.anzures@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Anzures-Gómez PK, Camacho-Becerra C, Castro-Rubio JA, Rosas-Tototzintle R, Díaz-Castillo J, Abendaño-Rivera DF, González-González L, García-Juárez MA, Escutia-Cuevas HH, Navarro-Alvarado R. Enfermedad de Castleman. Hematol Méx 2021; 22 (4): 225-231.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo heterogéneo raro, se estima una incidencia aproximada de 1 por cada 100,000 pacientes,¹ fue descrito por primera vez en 1954 por el patólogo Benjamin Castleman.² También es conocida como hiperplasia angiofolicular, hiperplasia gigante de ganglios linfáticos, linfoma gigante benigno, hamartoma linfoide angiomatoso, hamartoma de ganglios linfáticos y linfo-reticuloma folicular.³ Se clasifica en dos grandes grupos: la enfermedad de Castleman unicéntrica (ECU) y enfermedad de Castleman multicéntrica y según su patrón histopatológico en 1972 Keller clasificó tres variantes: la hialino vascular, que es la forma de manifestación más común en el 80 al 90% de los casos, generalmente relacionada con la enfermedad de Castleman unicéntrica; la variante de células plasmáticas presente en el 10% de los casos, generalmente presente en enfermedad de Castleman multicéntrica, y la variante mixta presente en el 2% de los casos.^{4,5} Las manifestaciones clínicas son variables, desde una lesión localizada asintomática hasta una linfadenopatía sistémica generalizada con síntomas severos.⁶ La enfermedad de Castleman multicéntrica suele requerir tratamientos más agresivos y la unicéntrica es de curso benigno y su pronóstico es bueno, con recaídas poco frecuentes; el tratamiento consiste en la resección quirúrgica total, que es curativa en el 95% de los pacientes.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 36 años de edad, con antecedentes familiares de cáncer cervicouterino y cáncer de mama por línea materna, sin antecedentes crónico-degenerativos de importancia.

Inició su padecimiento en agosto de 2019 después de una lesión traumática de la mano derecha y tendinitis, por lo que se solicitó un

ultrasonido del hombro derecho en octubre de 2019; se realizó rastreo en el cuello que reportó crecimiento ganglionar en el hemicuello izquierdo, lo que motivó la realización de estudios de extensión, agregándose al cuadro clínico disfonía de un mes posterior al inicio del protocolo de estudio; en la exploración física se encontró un conglomerado ganglionar en la región supraclavicular izquierda y axilar izquierda con extensión al tórax mal delimitada, de aproximadamente 4 x 5 cm, pétreo, fija a planos profundos; se realizó tomografía contrastada de tórax y resonancia magnética con gadolinio.

Figura 1

Se decidió realizar cirugía de resección en diciembre de 2019; sin embargo, por hipervascularidad de la lesión y sangrado se limitó el procedimiento y se decidió realizar una biopsia con inmunohistoquímica que reportó ganglio linfático con arquitectura distorsionada a expensas de hiperplasia paracortical, con algunos folículos pequeños remanentes, con escasas células CD20

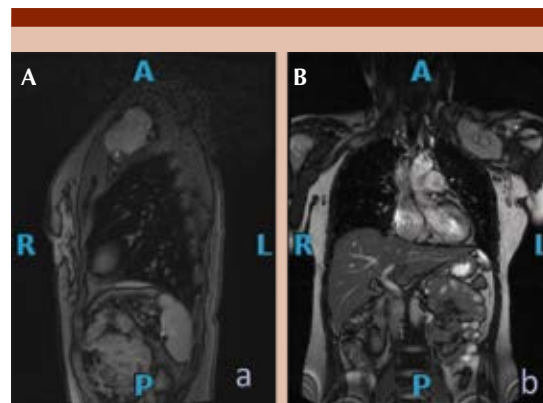


Figura 1. A. Resonancia magnética simple en corte sagital. **B.** Resonancia magnética con gadolinio en corte coronal, se observa una tumoración en la fosa supraclavicular, sólida ovoidea, bien delimitada y definida, hiperintensa, con reforzamiento generalizado, con dimensiones de 7.9 x 3.8 x 4.1 cm en sus ejes transversal, anteroposterior y cefalocaudal, respectivamente, sin infiltración de estructuras adyacentes.

positivas y células foliculares dendríticas relativamente aumentadas. La trama vascular con vasos delgados proliferados (**Figura 2**), compatible con enfermedad de Castleman; las pruebas de VIH y virus herpes 8 tuvieron resultado negativo.

La paciente continuó con vigilancia por el servicio de hematología; en junio de 2020 inició con dolor en la región cervical izquierda, irradiado al tórax posterior y diaforesis nocturna; en la exploración física se observó una lesión en la región axilar izquierda con aumento de tamaño respecto a los meses previos; el ultrasonido de partes blandas reportó nodulación vascularizada de contenido mixto en la región supraaxilar izquierda, apta a reducción de tumoración por embolización arterial que fue realizada sin complicaciones con disminución de la vascularidad al 70%; con posterior resección quirúrgica de la lesión sin complicaciones y reporte histopatológico que confirmó enfermedad de Castleman. Durante su desarrollo no hubo datos que sugirieran síndrome TAFRO. Actualmente la paciente está en vigilancia, con parestesias y dolor en el miembro torácico, el último ultrasonograma de control evidenció ganglios con discreta vascularidad con riesgo de reactivación de la enfermedad. Se concluye enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Castleman es un padecimiento poco frecuente, engloba un grupo de al menos cuatro enfermedades que comparten características histopatológicas, pero que varían en cuanto a su causa, manifestación clínica, tratamiento y pronóstico; la enfermedad de Castleman unicéntrica es una forma de hiperplasia linfoide hipervascular localizada.

Aunque se ignora su incidencia real, se estiman 15 pacientes por millón de habitantes por año en la enfermedad de Castleman unicéntrica,⁸ con predominio en mujeres hasta en el 60% de los casos y edad media de manifestación a los 34 años.⁹ En la variedad unicéntrica puede afectar el tórax (30%), el cuello (23%), el abdomen (20%), el retroperitoneo (17%) y es menos común que afecte zonas como axilas (5%), ingles (3%) y la región pélvica (2%);^{5,10} pero afecta cualquier lugar donde se encuentren ganglios linfáticos, como el intestino delgado, el pulmón, la órbita o la nasofaringe.¹¹⁻¹⁴

En términos histopatológicos, la variante más frecuente de enfermedad de Castleman unicéntrica es la hialinovascular, se observa incluso en el 90% de los casos, mientras que la variante de células plasmáticas de observa en un 10%.⁸

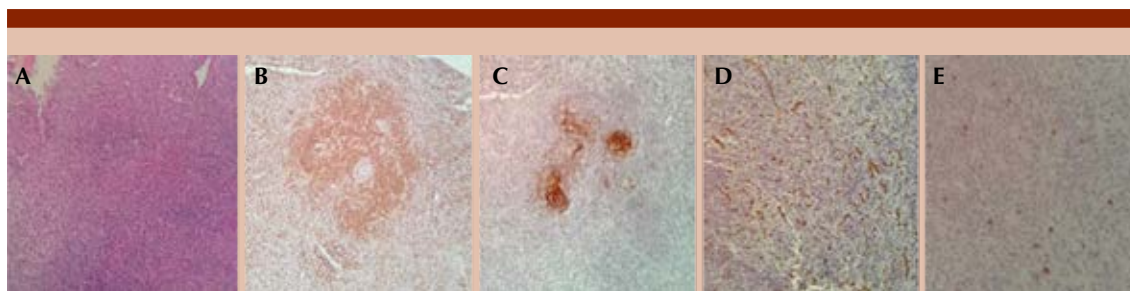


Figura 2. Imágenes histológicas: Patrón de hiperplasia paracortical (**A**); con zona del manto resaltada por BCL2 positivo (**B**). Los folículos pequeños remanentes tienen células foliculares dendríticas prominentes con CD23 (**C**). La trama vascular es de vasos pequeños proliferados CD34+ (**D**). El índice de proliferación es bajo Ki 67 (**E**).

La patogénesis de la enfermedad de Castleman no está completamente entendida, se han postulado múltiples mecanismos que influyen en la aparición de esta enfermedad. Se ha descrito su asociación con una hiperplasia linfoide reactiva iniciada por infecciones virales o una alteración en el desarrollo del tejido linfoide.¹⁵

Los datos clínicos sugieren que la enfermedad de Castleman es un proceso neoplásico clonal y el lugar más común de origen es el estroma, específicamente las células dendríticas foliculares.^{16,17}

Un estudio reciente publicado por Zhaoming en 2019 reveló que en la enfermedad de Castleman unicéntrica existen mutaciones del receptor b del factor de crecimiento derivado de plaquetas en un 20% de los pacientes con enfermedad de Castleman unicéntrica; las mutaciones se localizaron en células CD45-. Experimentos *in vitro* confirmaron que la mutación genera proliferación y mayor supervivencia de este tipo celular específico.¹⁷

La proliferación vascular en la enfermedad de Castleman hialino-vascular es dirigida por el aumento intrafolicular en la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (FCVE); la existencia de este factor es causa del engrosamiento vascular y la hialinización observada en la enfermedad de Castleman mediante la inducción del incremento de la permeabilidad vascular y la fuga de plasma rico en proteínas en el subendotelio.¹⁸

El papel de la interleucina 6 (IL-6) en la enfermedad de Castleman unicéntrica no está completamente aclarado, pero se ha observado que los pacientes con esta enfermedad muestran sobreexpresión de la misma, por una sobreproducción en los centros germinales de los ganglios implicados;¹⁹ la resección quirúrgica de éstos disminuye la concentración sérica de IL-6 y de la proteína C reactiva e hipergammaglobulinemia.²⁰

En la enfermedad de Castleman multicéntrica se han implicado otros factores, como la infección por herpes virus humano tipo 8 (VHH-8) y sobreexpresión de IL-6.²¹

Las afecciones autoinmunitarias y la infección por VIH se han asociado con la aparición de esta enfermedad y esto puede ser secundario a la sobreinfección por VHH-8 en este tipo de pacientes.⁶

La infección por VIH genera sinergia con VHH-8, lo que aumenta el riesgo de padecer esta enfermedad.²²

La variedad histológica hialinovascular es el tipo más común observado en la enfermedad de Castleman unicéntrica y fue la variante descrita en los reportes originales;² típicamente existen múltiples agregados de células foliculares dendríticas o folículos atróficos, en ocasiones con vasos que penetran de manera radial.²⁰ Se trata de una proliferación linfoide donde los folículos son depletados por células de centros germinales que se han expandido de zonas de manto con pequeños linfocitos que se distribuyen de manera concéntrica, dando la imagen de piel de cebolla.^{23,24}

Las regiones interfoliculares pueden mostrar expansión variable con hialinización prominente de la vascularidad; adicionalmente, células dendríticas reticulares y linfocitos T. La apariencia de vasos sanguíneos hialinizados penetrando el folículo en conjunto a zonas concéntricas de linfocitos de manto ocasionalmente se describe parecido a una paleta.²⁵

Los pacientes con enfermedad de Castleman unicéntrica pueden encontrarse asintomáticos y su diagnóstico se establece de manera incidental en estudios de rutina, algunos otros tienen síntomas relacionados con el tamaño ganglionar, el efecto de masa o compresión de las estructuras

adyacentes o, bien, con la localización de la misma.^{10,22} Los pacientes con afección en el tórax suelen pertenecer al grupo de pacientes asintomáticos y su diagnóstico es incidental.²⁷ En el mediastino los síntomas de aparición de enfermedad de Castleman unicéntrica pueden ser tos, disnea, hemoptisis, neumonía recurrente o disfagia. La enfermedad de Castleman unicéntrica que se localiza en la pared torácica se manifiesta con dolor localizado al sitio de la lesión. La afección abdominal, retroperitoneal y pélvica puede manifestarse solo con molestia abdominal.¹⁰

Los síntomas sistémicos, como fiebre, fatiga o sudoración nocturna, se manifiestan en menos del 10% de los pacientes con enfermedad de Castleman unicéntrica variante hialinovascular, por otro lado, suelen ser más representativos que los de los pacientes que cursan con la variable de células plasmáticas.²⁸

Debido a lo poco frecuente de la enfermedad y lo inespecífico de los síntomas, se requiere un alto índice de sospecha en caso de pacientes con un cuadro clínico compatible como linfadenopatía unifocal o generalizada, esplenomegalia o síntomas constitucionales no explicados. También es necesario excluir algunos diagnósticos que incluyan enfermedades malignas, como linfoma, plasmocitoma, afecciones inflamatorias o autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still, enfermedad asociada con IgG4, padecimientos infecciosos, como infección primaria por virus Epstein-Barr, citomegalovirus, toxoplasmosis o virus de la inmunodeficiencia humana, o algunas inmunodeficiencias primarias.²⁹

Una imagen de tórax, abdomen o pelvis que revela un nodo linfático o una región de nódulos linfáticos junto con una biopsia con compatibilidad histopatológica son suficientes para el diagnóstico en pacientes asintomáticos;³⁰ del

70 al 90% de los pacientes con enfermedad de Castleman unicéntrica tienen histopatología hialinovascular.

Los exámenes de laboratorio son por lo general normales; sin embargo, la anemia, hipergammaglobulinemia y aumento de VSG/PCR pueden estar presentes en caso de la variante células plasmáticas en enfermedad de Castleman unicéntrica.³⁰

La resección quirúrgica total es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad de Castleman unicéntrica y permite realizar el estudio histopatológico para el diagnóstico final;³¹ suele ser curativa hasta en el 95% de los casos.⁷ Una alternativa de tratamiento es la radioterapia local en caso de que los ganglios sean irresecables;²⁶ existen algunos reportes en los que la remisión puede ser completa.²⁰ Pueden considerarse terapias alternativas para los pacientes que no son aptos a resección quirúrgica o radioterapia o, bien, que han fallado a estos tratamientos y estén sintomáticos, entre los que destacan anticuerpos monoclonales anti-CD-20 o anti-IL-6.^{32,33}

La enfermedad de Castleman es un proceso linfoproliferativo poco frecuente, con excelente pronóstico en la variedad unicéntrica y recaídas poco frecuentes; sin embargo, se cuenta con poca información acerca de estos pacientes y se requiere un alto grado de sospecha diagnóstica y, debido a que no existen datos clínicos y radiográficos específicos, es imprescindible el análisis histopatológico para establecer el diagnóstico de manera temprana y proporcionar un tratamiento oportuno, lo que mejora el pronóstico de estos pacientes. La divulgación y conocimiento de estas enfermedades son imprescindibles para establecer diagnósticos correctos, además de crear un acervo de información que permita estimar la incidencia en nuestro país, resaltando la importancia de la publicación de este tipo de casos.

REFERENCIAS

- Dégot T, Métivier A-C, Casnedi S, Chenard M-P, Kessler R. [Thoracic manifestations of Castleman's disease]. *Rev Pneumol Clin* 2009; 65 (2): 101-7. doi: 10.1016/j.pneumo.2008.12.004.
- CASE records of the Massachusetts General Hospital Weekly Clinicopathological Exercises: Case 40011. *N Engl J Med* 1954; 250 (1): 26-30.
- Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999; 85 (3): 706-17. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990201)85:3<706::aid-cncr21>3.0.co;2-7.
- Wu D, Lim MS, Jaffe ES. Pathology of Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32 (1): 37-52. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.09.004.
- Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29 (3): 670-83. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197203\)29:3%3C670::AID-CNCR2820290321%3E3.0.CO;2-%23](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197203)29:3%3C670::AID-CNCR2820290321%3E3.0.CO;2-%23).
- Kligerman SJ, Auerbach A, Franks TJ, Galvin JR. Castleman disease of the thorax: Clinical, radiologic, and pathologic correlation: *From the Radiologic Pathology Archives*. *RadioGraphics* 2016; 36 (5): 1309-32. <https://doi.org/10.1148/rg.2016160076>.
- Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 2005; 129 (1): 3-17. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05311.x.
- Simpson D. Epidemiology of Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32 (1): 1-10. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.001.
- Talat N, Belgaumkar AP, Schulte K-M. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg* 2012; 255 (4): 677-84. doi: 10.1097/SLA.0b013e318249dcdc.
- Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control* 2014; 21 (4): 266-78. doi: 10.1177/107327481402100403.
- Akram W, Degliuomini K, Wallack MK, Huang S, Okechukwu E, Tam E. Unicentric Castleman's disease masquerading as a carcinoid tumor of the small intestine. 2016. <https://doi.org/10.1177%2F000313481608200924>.
- Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156 (10): 684-91. doi: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
- Jones NW, Fountain TR, Thakral B, Eldibany M. Castleman's disease in the orbit of a 17-year-old girl: a case report. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2014; 30 (1): e17-20. doi: 10.1097/IOP.0b013e31828b0e18.
- Tsai MH, Pai HH, Yen PT, Huang TS, Ho YS. Nasopharyngeal Castleman's disease. *J Formos Med Assoc* 1996; 95 (11): 877-80.
- El-Osta HE, Kurzrock R. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Oncologist* 2011; 16 (4): 497-511. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0212.
- Chang K-C, Wang Y-C, Hung L-Y, Huang W-T, Tsou J-H, M Jones D, et al. Monoclonality and cytogenetic abnormalities in hyaline vascular Castleman disease. *Mod Pathol* 2014; 27 (6): 823-31. doi: 10.1038/modpathol.2013.202.
- Li Z, Lan X, Li C, Zhang Y, Wang Y, Xue W, et al. Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease. *Leukemia* 2019; 33 (4): 1035-8. doi: 10.1038/s41375-018-0323-6.
- Bates D, Hillman N, Williams B, Neal C, Pocock T. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat* 2002; 200 (6): 581-97. <https://doi.org/10.1046%2Fj.1469-7580.2002.00066.x>.
- Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74 (4): 1360-7.
- Chan K-L, Lade S, Prince HM, Harrison SJ. Update and new approaches in the treatment of Castleman disease. *J Blood Med* 2016; 7: 145-58. doi: 10.2147/JBM.S60514.
- Yoshizaki K, Murayama S, Ito H, Koga T. The role of interleukin-6 in Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32 (1): 23-36. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.003.
- Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ. HIV/AIDS: epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (9): 1209-15. <https://doi.org/10.1086%2F592298>.
- Sevilla-Lizcano DB, Frias-Soria CL, Ortiz-Hidalgo C. Castleman disease. Histopathological and immunohistochemical analysis of 39 cases. *Gac Méd Méx* 2017; 153: 499-507.
- McCarty MJ, Vukelja SJ, Banks PM, Weiss RB. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995; 21 (4): 291-310. doi: 10.1016/0305-7372(95)90034-9.
- van Rhee F, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8 (7): 486-98.
- Wong RSM. Unicentric Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32 (1): 65-73. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.006.
- Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J, Cox JD. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001; 92 (3): 670-6. doi: 10.1002/1097-0142(20010801)92:3<670::aid-cncr1369>3.0.co;2-q.

28. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998; 128 (8): 657-62. doi: 10.7326/0003-4819-128-8-199804150-00010.
29. Maladie de Castleman [Internet]. Haute Autorité de Santé. [citado 11 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3121172/fr/maladie-de-castleman
30. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood* 2020; 135 (16): 1353-64. doi: 10.1182/blood.2019000931.
31. Mitsos S, Stamatopoulos A, Patrini D, George RS, Lawrence DR, Panagiotopoulos N. The role of surgical resection in Unicentric Castleman's disease: a systematic review. *Adv Respir Med* 2018; 86 (1): 36-43. doi: 10.5603/ARM.2018.0008.
32. Bandera B, Ainsworth C, Shikle J, Rupard E, Roach M. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. *Chest* 2010; 138 (5): 1239-41. doi: 10.1378/chest.09-2084.
33. Abid MB, Peck R, Abid MA, Al-Sakkaf W, Zhang Y, Dunnill GS, et al. Is tocilizumab a potential therapeutic option for refractory unicentric Castleman disease? *Hematol Oncol* 2018; 36 (1): 320-3. doi: 10.1002/hon.2420.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7258

Mieloma de células plasmáticas variante células claras, con expresión de IgM y numerosas células B asteroides

Plasma cell myeloma, clear cell variant with expression of IgM and numerous asteroid B-cells.

Carlos Ortiz-Hidalgo,^{1,3} Emmanuel Almanza-Huante²

Resumen

ANTECEDENTES: La citomorfología de las neoplasias de células plasmáticas puede variar desde formas indistinguibles de células plasmáticas normales maduras hasta formas plasmablasticas, pleomórficas o células pequeñas, entre otras. Estas formas inusuales pueden conducir a un diagnóstico erróneo.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 73 años de edad con mieloma de células plasmáticas con características de células claras que expresaron CD138/IgM/kappa. La biopsia de médula ósea, además, mostró numerosas células B asteroides con procesos citoplásmicos dendríticos. Estos linfocitos B expresaban CD20 y CD79a y tenían las características de las células B del asteroide tímicas.

CONCLUSIONES: Éste es el primer informe de un mieloma de células plasmáticas con un microambiente rico en células B de asteroides en la médula ósea. Debido a la estrecha asociación entre estas dos poblaciones de células, las células plasmáticas neoplásicas podrían depender de las células B del asteroide, pero esto queda por ser determinado.

PALABRAS CLAVE: Mieloma de células plasmáticas; mieloma múltiple; inmunohistoquímica.

Abstract

BACKGROUND: The cytomorphology of plasma cell neoplasms can vary from indistinguishable forms of mature normal plasma cells to immature plasmablastic, pleomorphic or small cells, among others. These unusual forms may lead to an erroneous diagnosis.

CLINICAL CASE: A 73-year-old male patient with plasma cell myeloma with clear cell features expressing CD138/IgM/kappa. The bone marrow biopsy also showed numerous asteroid-shaped B cells with dendritic cytoplasmic processes. These B lymphocytes expressed CD20 and CD79a and had the features of thymic asteroid B cells.

CONCLUSIONS: This is the first report of a plasma cell myeloma with asteroid B cell-rich microenvironment in bone marrow. Due to the close association between these two cell populations, neoplastic plasma cells might depend upon asteroid B cells, but this remains to be determined.

KEYWORDS: Plasma cell myeloma; Multiple myeloma; Immunohistochemistry.

¹ Departamento de Anatomía Patológica.

² Departamento de Hematología. Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México.

³ Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2021

Aceptado: febrero 2021

Correspondencia

Carlos Ortiz Hidalgo
ortizhidalgocarlos@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ortiz-Hidalgo C, Almanza-Huante E. Mieloma de células plasmáticas variante células claras, con expresión de IgM y numerosas células B asteroides. Hematol Méx 2021; 22 (4): 232-239.

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas, a menudo detectable en suero, orina o ambos como proteína monoclonal o proteína M. En la médula ósea hay acumulación de por lo menos 10% de células plasmáticas monoclonales distribuidas en grupos pequeños, nódulos o mantos difusos de células neoplásicas.¹ La citomorfología de las células plasmáticas neoplásicas puede variar desde formas indistinguibles de células plasmáticas normales maduras (tipo Marschalko) hasta formas inmaduras plasmablásticas, pleomórficas y células pequeñas, entre otras. Debido a esta variabilidad, algunos de estos tumores pueden plantear un reto diagnóstico.²

Aunque ha habido avances importantes en la comprensión inmunofenotípica y molecular del mieloma múltiple, se sabe relativamente poco de su microambiente y el papel que éste desempeña.³ Las células asteroide B son un componente normal del timo, localizadas en la médula alrededor de los corpúsculos de Hassall, tienen pequeños procesos citoplásmicos dendríticos y son un poco más grandes que los linfocitos normales.⁴ Se han descrito en los ganglios linfáticos y en la médula ósea en casos de linfomas linfoblásticos T.^{5,6} No hay informes de estas células asteroides B como parte del microambiente celular, asociadas con mieloma múltiple. Comunicamos un caso de mieloma de células plasmáticas compuesto por células pequeñas-medianas con citoplasma claro, asociado con un microambiente celular compuesto por numerosos linfocitos B asteroides.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 73 años de edad con antecedente clínico de hipertensión arterial de 10 años de evolución, controlada, quien acudió al Hospital Médica Sur en la Ciudad de México

para estudios de control. Los estudios de un año previo se encontraban dentro de límites normales. El paciente únicamente refirió fatiga en los últimos seis meses. Los estudios de laboratorio revelaron anemia (Hb 9.2 d/L), globulinas elevadas (7.30 g/dL) y datos de insuficiencia renal aguda (nitrógeno ureico 44.01 mg/dL, urea 94 mg/dL y creatinina 1.67 mg/dL). El calcio sérico fue normal (9.2 mg/dL). En la inmunofijación, se identificó pico monoclonal IgM/Kappa. No había lesiones líticas óseas. En el frotis de la médula ósea, además de las células plasmáticas con morfología clásica, había algunas con proyecciones citoplasmáticas irregulares, otras con prolongaciones de aspecto "piloso" y otras más con irregularidades citoplásmicas que daban la apariencia de pequeñas ampollas. **Figura 1**

La biopsia de médula ósea estaba reemplazada en su totalidad por láminas de células plasmáticas pequeñas-medianas, con núcleo de cromatina densa y abundante citoplasma claro compuesto por vacuolas irregulares (**Figura 2A**). Focalmente estas áreas daban la apariencia morfológica semejante a la observada en la leucemia de células pilosas (tricoleucemia; **Figura 2B**). Algunas células plasmáticas mostraban inclusiones intranucleares en forma de cuerpos de Dutcher-Fahey y focalmente pequeñas vacuolas citoplásmicas PAS positivas (**Figura 2C**). Por inmunohistoquímica las células neoplásicas fueron positivas al CD138, con restricción a cadenas ligeras kappa y expresión de IgM (**Figura 3**). La ciclina D1 y el CD56 resultaron negativos. Además, dispersos entre las células plasmáticas neoplásicas, había linfocitos B que tenían procesos citoplásmicos irregulares de aspecto dendrítico que se hicieron evidentes por medio de inmunomarcación con CD20 (**Figura 4**). Estas células tenían las características de las llamadas células B de asteroides que normalmente se identifican en el timo y paracorteza de ganglios linfáticos. Las células asteroides también fueron positivas con CD79a y negativas al CD23.

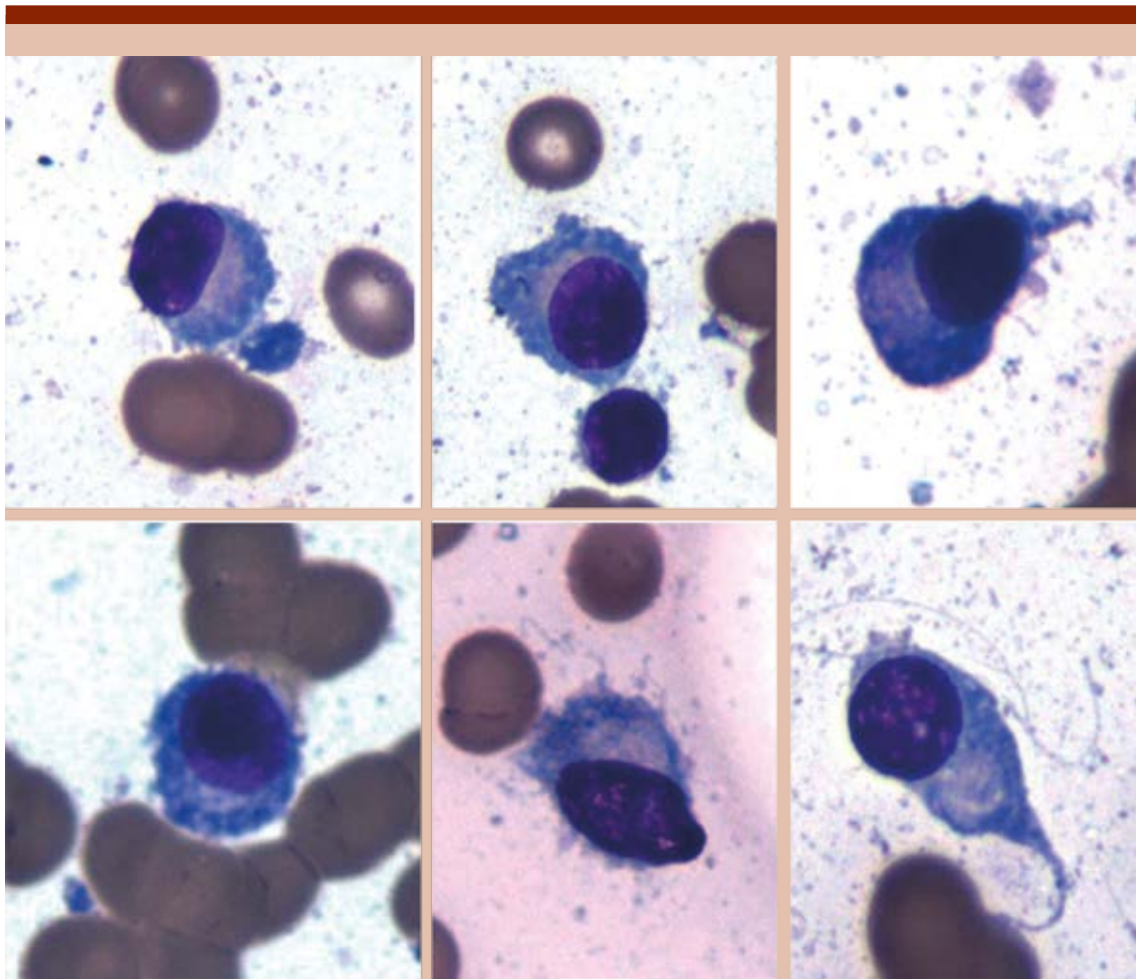


Figura 1. Frotis del aspirado de medula ósea. Células plasmáticas anormales, algunas de ellas con proyecciones citoplásmicas e irregularidades pequeñas (tinción de Wright).

DISCUSIÓN

Las células plasmáticas neoplásicas pueden tener variación citológica muy diversa que va desde formas indistinguibles de células plasmáticas normales a morfologías indiferenciadas blásticas (**Cuadro 1**). Los subtipos más frecuentes incluyen el bien diferenciado tipo Marschalko, el com-

puesto por células pequeñas, el monocitoide, el pleomórfico-anaplásico y el plasmablástico. Entre las variantes adicionales poco frecuentes están las compuestas por células en anillo de sello, por células oncocíticas, con morfología histiocitoide y con células claras. Esta última variante fue descrita por Chen y colaboradores en 1985, quienes lo llamaron mieloma de células

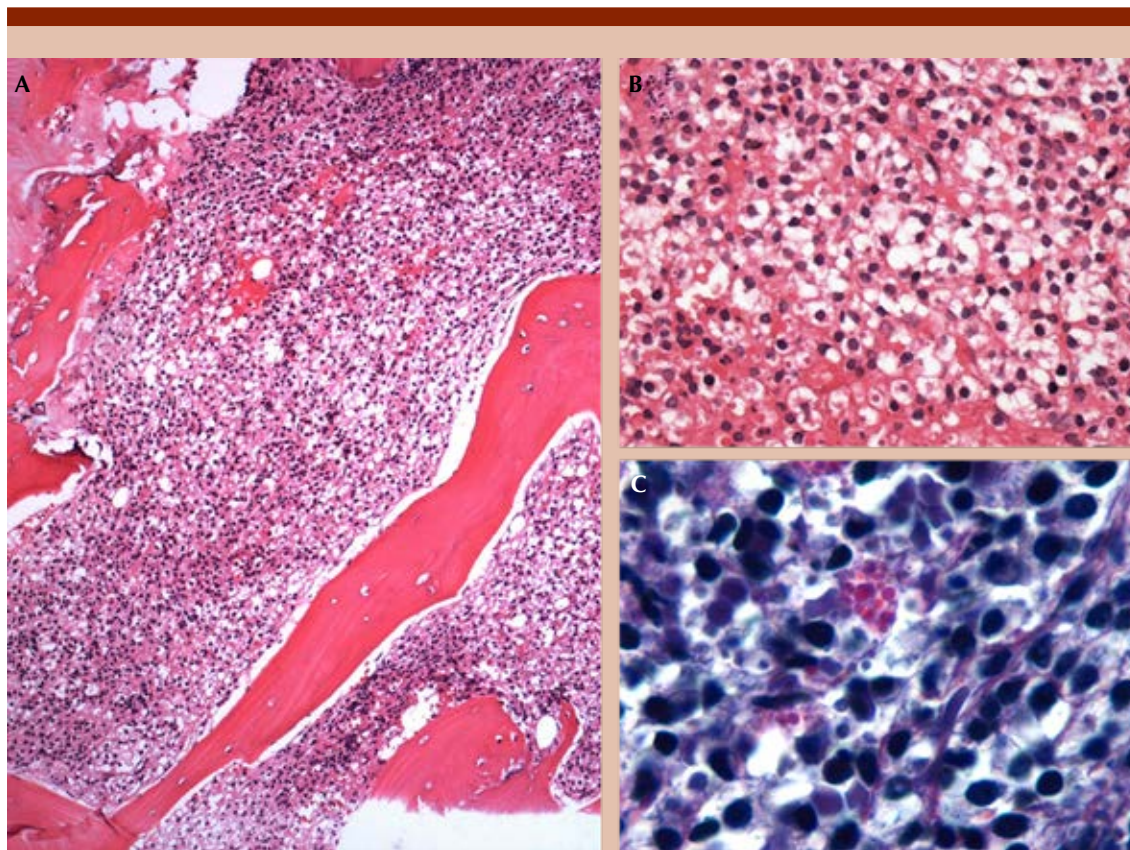


Figura 2. A. Médula ósea hipercelular compuesta por (B) células plasmáticas con núcleo redondo, hipercomático y citoplasma claro (tinción de hematoxilina y eosina x 100 y x 200). C. Focalmente las células plasmáticas muestran pequeñas vacuolas citoplásmicas PAS positivas (tinción de PAS x 400).

claras y es similar al caso que comunicamos.⁷ En nuestro caso, las células plasmáticas neoplásicas eran pequeñas-medianas y mostraban citoplasma claro compuesto por pequeñas vacuolas irregulares que fueron focalmente positivas al PAS. No había células con morfología de anillo de sello. En algunas zonas, las células neoplásicas mostraban núcleo central con cromatina densa y citoplasma claro, lo que daba el aspecto similar al de la leucemia de células pilosas. Entremezcladas con las células plasmáticas neoplásicas, encontramos numerosos linfocitos

B que tenían pequeñas prolongaciones citoplásmicas similares a las llamadas células astroides B, que normalmente forman parte del microambiente tímico. El microambiente celular de la médula ósea juega un papel importante en el crecimiento y supervivencia de las células plasmáticas neoplásicas y posiblemente contribuya con la proliferación celular tumoral, latencia, autorrenovación o resistencia al tratamiento.³ Varias citocinas secretadas por las células tumorales o el microambiente contribuyen hacia esta interdependencia.³ No hay informes de células

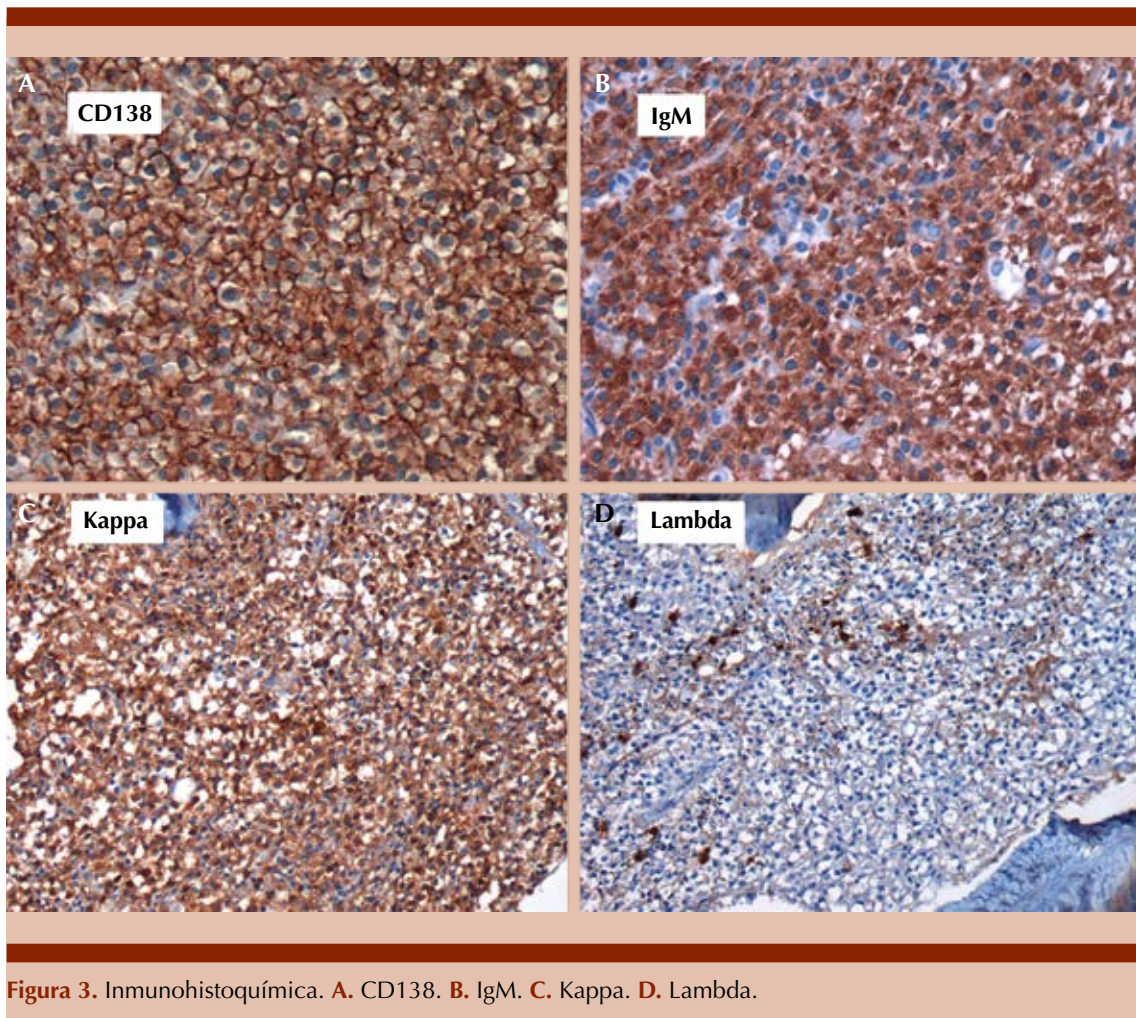


Figura 3. Inmunohistoquímica. **A.** CD138. **B.** IgM. **C.** Kappa. **D.** Lambda.

B asteroides asociadas en casos de mieloma múltiple.

Los linfocitos se originan en la médula ósea a partir de un progenitor común e incluyen los linfocitos B, T y NK. Después de la diferenciación, éstos entran a la circulación y migran al timo (linfocitos T) y a diversos órganos linfoides (linfocitos B y NK) donde participan en la inmunidad adaptativa. Los linfocitos B asteroides tímicos los describieron en 1988 Hofmann y colaboradores del Instituto de Patología de la

Universidad de Heidelberg, Alemania.^{4,5,8} Son células B grandes con procesos citoplásmicos dendríticos que normalmente se encuentran en la médula del timo, predominantemente alrededor de los corpúsculos de Hassall.⁴ El timo es un órgano donde predominan los linfocitos T, pero tiene una población menor de linfocitos B medulares. Una proporción de estos linfocitos B tímicos poseen pequeños procesos citoplásmicos dendríticos y se conocen como células B asteroides, que expresan CD20 y CD23, y de manera inconsistente CD19, CD22, CD37

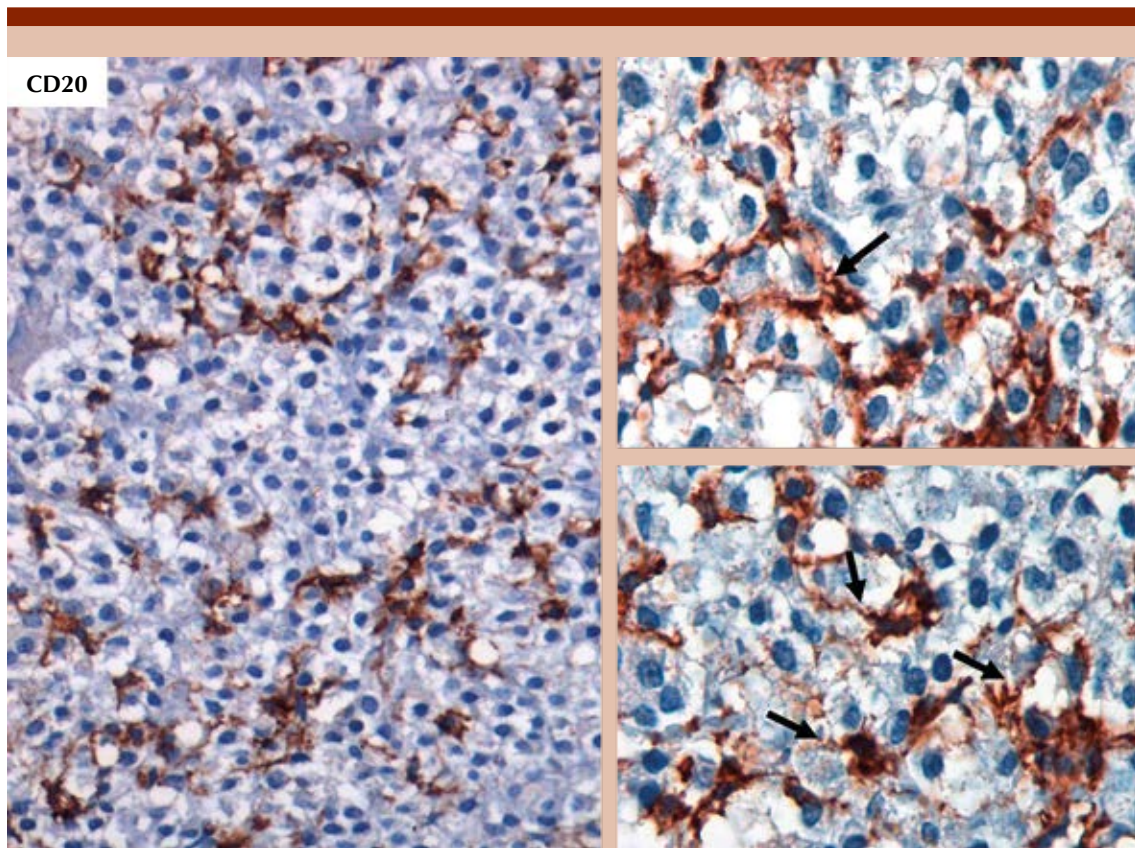


Figura 4. Con el CD20 se hicieron evidentes numerosos linfocitos B con prolongaciones citoplásmicas (células B asteroideas; flechas).

e IgM. También forman rosetas con células T y posiblemente representan la primera interacción de linfocitos T maduros con los linfocitos B. Sin embargo, la naturaleza de esta interacción no se conoce con exactitud. Células similares a las células B asteroideas tímicas se han descrito en la zona paracortical del ganglio linfático.⁸ Se especula que el linfoma primario mediastinal de células grandes B se origina a partir de estas células B asteroideas.⁹

Las células B asteroideas, por un lado, posiblemente tengan algún tipo de interacción con las células plasmáticas neoplásicas que estimule o trate de regular su crecimiento y, por otro lado, pudieran ser el blanco terapéutico del anticuerpo monoclonal anti-CD20 y dar lugar a posible beneficio clínico.¹⁰ Es necesario hacer estudios en más casos de mieloma de células plasmáticas para establecer esta posibilidad.

Cuadro 1. Variantes citomorfológicas del mieloma de células plasmáticas

Variantes citológicas	Características
Tipo Marschalko	Células plasmáticas bien diferenciadas ¹
Células en flama	Secundario a acumulación de material floculante (agregación de las partículas finas) o granular en el retículo endoplásmico, por microscopia electrónica ¹
Células de Mott	Las células plasmáticas de Mott tienen inclusiones citoplásmicas pequeñas homogéneas, compuestas por inmunoglobulinas, que dan la apariencia de racimo de uvas. Es el mismo proceso que los cuerpos de Russell ¹
Células plasmáticas con cuerpos de Russell	Células plasmáticas con inclusiones homogéneas, redondeadas, eosinofílicas producidas por la acumulación de inmunoglobulinas dentro del retículo endoplasmático rugoso ¹
Tesaurocitos	Células plasmáticas con abundante citoplasma reticulado, citoplasma trabeculado por bandas eosinofílicas o ambos. Secundario a acumulación de material floculante (agregación de las partículas finas) o granular en el retículo endoplásmico, por microscopia electrónica ¹
Variante polimorfa (células hendidas, multilobuladas, células monocitoides)	Las células con núcleos hendidos pueden semejar neutrófilos. Algunos autores han informado un comportamiento clínico agresivo de esta variante morfológica ¹¹
Blástica	Plasmablastos o células semejantes a centroblastos. Algunas células pueden ser pleomórficas ¹
Células pequeñas	Semeja leucemia linfocítica crónica-linfoma de linfocitos pequeños o puede confundirse con otros tipos de neoplasias malignas de células pequeñas ¹
Histiocitoide	Células con abundante citoplasma eosinófilo y núcleos de cromatina densa que semejan histiocitos epitelioides. Esta imagen puede ser similar a enfermedad por atesoramiento ¹
Células claras	Células con abundante citoplasma claro o con múltiples vacuolas claras y pueden imitar un tumor germinal o carcinoma de células claras ⁷
Células en anillo de sello	Células con citoplasma claro y desplazando el núcleo hacia la periferia: anillo de sello. Puede semejar adenocarcinoma con células en anillo de sello ¹²
Células fusiformes	Las células plasmáticas neoplásicas adquieren morfología fusiforme y pueden estar asociadas con respuesta estromal fibroblástica. Pueden simular tumor mesenquimatoso ¹
Variante oncocítica	Las células plasmáticas neoplásicas tienen citoplasma granular y eosinofílico con abundantes mitocondrias. Puede confundirse con diversos tumores oncocíticos ¹³
Células plasmáticas fagocíticas	Células plasmáticas neoplásicas con hemofagocitosis ¹⁴
Con morfología de leucemia de células pilosas (tricoleucemia)	Células plasmáticas neoplásicas pequeñas con halo citoplásmico claro. Pueden tener proyecciones citoplásmicas vellosas. Semeja a la leucemia de células peludas
Con inclusiones citoplásmicas semejantes a los cuerpos de Auer	Células plasmáticas neoplásicas con inclusiones semejantes a los cuerpos de Auer con la tinción de May-Grunwald Giemsa. Estas inclusiones están compuestas por enzimas lisosomales con fosfatasa ácida, α -N-esterasa o β -glucuronidasa en lugar de mieloperoxidasa o cloroacetato esterasa como en las células mieloides
Pleomórfico-anaplásico	Estas variantes pueden simular linfomas de alto grado, leucemia o carcinomas metastásicos ¹

REFERENCIAS

1. Fitzpatrick MJ, Nardi V, Sohani AR. Plasma cell myeloma: role of histopathology, immunophenotyping, and genetic testing. *Skeletal Radiol* 2021. doi: 10.1007/s00256-021-03754-3.
2. Banerjee SS, Verma S, Shanks JH. Morphological variants of plasma cell tumours. *Histopathology* 2004; 44: 2-8. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01763.x.
3. Hou J, Wei R, Qian J, Wang R, Fan Z, Gu Ch, Yang Y. The impact of the bone marrow microenvironment on multiple myeloma (Review). *Oncol Rep* 2019; 42: 1272-1282. doi: 10.3892/or.2019.7261.
4. Fend F, Nachbaur D, Oberwasserleehner F, Kreczy A, Huber H, Muller-Hermelink HK Phenotype and topography of human thymic B cells: An immunohistologic study. *Virchows Archiv B* 1991; 60: 381-8. doi: 10.1007/BF02899570.
5. Sevilla-Lizcano DB, Ortiz-Hidalgo C. Linfoma linfoblástico de células B con numerosas células asteroides. *Patología Rev Latinoam* 2014; 52: 398-402.
6. Naresh KN, May PC, Reid AG, Marks AJ, Macdonald D, Kanfer E. T cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma associated with a microenvironment of thymic asteroid B cells in the bone marrow. *Histopathology* 2010. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03663.x
7. Chen KT, Ma CM, Nelson JW, Padmanabhan A, Brittin GM. Clear cell myeloma. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 149-154. doi: 10.1097/00000478-198502000-00011.
8. Marafioti T, Jones M, Facchetti F, Diss TC, Du M-Q, Isaacson PG, Pozzobon M, Pileri SA, Strickson AJ, Tan S-Y, Watkins F, Mason DY. Phenotype and genotype of interfollicular large B cells, a subpopulation of lymphocytes often with dendritic morphology. *Blood* 2003; 102: 2868-76. doi: 10.1182/blood-2003-03-0692.
9. Pina-Oviedo S. Mediastinal lymphoproliferative disorders. *Adv Anat Pathol* 2021. doi: 10.1097/PAP.0000000000000305.
10. Shay G, Hazlehurst L, Lynch CC. Dissecting the multiple myeloma-bone microenvironment reveals new therapeutic opportunities. *J Mol Med (Berl)* 2016; 94: 21-35. doi:10.1007/s00109-015-1345-4.
11. Zuberberg LR, Ferry JA, Conlon M, Harris NL. Plasma cell myeloma with cleaved, multilobated, and monocytoid nuclei. *Am. J. Clin. Pathol* 1990; 93: 657-661. *Am J Clin Pathol* 1990;93:657-61. doi: 10.1093/ajcp/93.5.657.
12. Yolcu A, Aydogdu I. Signet-ring plasma cells. *N Engl J Med* 2020; 383: e13. doi: 10.1056/NEJMicm1917237.
13. Bosman C, Fusilli S, Bisceglia M, Musto P, Corsi A. Oncocytic nonsecretory multiple myeloma. A clinicopathologic study of a case and review of the literature. *Acta Haematol* 1996; 96: 50-6. doi: 10.1159/000203715.
14. Abramson N, von Kapff, C, Ginsburg AD. The phagocytic plasma cells. *N Engl J Med* 1970; 283: 248-50. doi: 10.1056/NEJM197007302830508.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7103

Manifestación atípica de mieloma múltiple como causa poco frecuente de fiebre de origen desconocido

Atypical manifestation of multiple myeloma as a little frequent cause of unknown origin fever.

Itzel Yoselin Arteaga-Gallegos, Marco Antonio Ponce-Gallegos, Beatriz Alejandra Paz-Velarde, Valeria Chávez-Estrada, Juárez Correa-De León, Miguel Neftalí Mendoza-Mujica, Javier Israel Campechano-Aguirre, Carlos A Andrade-Castellanos

Resumen

ANTECEDENTES: El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas que representa alrededor del 10% de las neoplasias hematológicas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas líticas. La fiebre suele ser una manifestación muy rara.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 47 años de edad con antecedente de fiebre de hasta 40°C y fatiga de un año de evolución en quien, al ser hospitalizada, se evidenció anemia normocítica normocrómica con incompatibilidad a todos los grupos sanguíneos. Se descartaron causas infecciosas por radiografía de tórax, tomografía axial computada toraco-abdominal, hemocultivos y urocultivo, baciloscopias y GeneXpert MTB/RIF, todos resultaron negativos. Tras el abordaje de la anemia se realizó un aspirado de médula ósea en el que se encontró más del 80% de celularidad a base de células plasmáticas, así como eritrocitos apilados y fondo proteáceo, con lo que se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple. La paciente nunca tuvo hipercalcemia, la función renal estuvo conservada y no se evidenciaron lesiones óseas líticas.

CONCLUSIONES: La fiebre es un síntoma poco frecuente en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. Por tanto, ante un paciente con fiebre de origen desconocido, el mieloma múltiple es un diagnóstico que no se sospecha de forma inicial y la sospecha baja aún más cuando el cuadro clínico ocurre de forma atípica o inespecífica, como el caso comunicado. Sin embargo, al ser una neoplasia hematológica, formará parte de los diagnósticos diferenciales.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple; fiebre de origen desconocido; anemia; hipercalcemia; células plasmáticas.

Abstract

BACKGROUND: Multiple myeloma is a malignant neoplasm of plasma cells that represents about 10% of hematological neoplasms. The most frequent clinical manifestations are anemia, hypercalcemia, renal failure, and lytic bone lesions. Fever is usually a very rare manifestation.

CLINICAL CASE: A female patient with a history of fever of up to 40°C and fatigue of one year of duration who, when hospitalized, revealed normochromic normocytic anemia with incompatibility to all blood groups. Infectious causes were ruled out by chest X-ray, thoraco-abdominal computed tomography, blood and urine cultures, baciloscopies and GeneXpert, all of which were negative. After addressing the anemia, a bone marrow aspirate was performed, finding more than 80% cellularity based on plasma cells, as well as stacked erythrocytes and protease background, establishing the diagnosis of multiple myeloma. The patient never had hypercalcemia, renal function was preserved, and lytic bone lesions were not evident.

Servicio de Medicina Interna, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Jalisco, México.

Recibido: noviembre 2021

Aceptado: enero 2022

Correspondencia

Carlos A Andrade Castellanos
caandrade@hcg.gob.mx

Este artículo debe citarse como:

Arteaga-Gallegos IY, Ponce-Gallegos MA, Paz-Velarde BA, Chávez-Estrada V, Correa-De León J, Mendoza-Mujica MN, Campechano-Aguirre JI, Andrade-Castellanos CA. Manifestación atípica de mieloma múltiple como causa poco frecuente de fiebre de origen desconocido. Hematol Méx 2021; 22 (4): 240-245.

CONCLUSIONS: Fever is a rare symptom in patients diagnosed with multiple myeloma. Therefore, in a patient with a diagnosis of fever of unknown origin multiple myeloma turns out to be a diagnosis that is not initially suspected, and it lowers the suspicion even more when the clinical picture is presented in an atypical or nonspecific way, as in the case of our patient. However, as it is a hematological neoplasm, it will be part of the differential diagnoses.

KEYWORDS: Multiple myeloma; Fever of unknown origin; Anemia; Hypercalcemia; Plasma cells.

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas, catalogada como la segunda neoplasia maligna hematológica más común después del linfoma no Hodgkin. En Estados Unidos, representa el 10% de las neoplasias hematológicas y el 1% de todos los cánceres, al contrario de México, en donde se reporta que el mieloma múltiple ocupa el lugar número 23 entre los cánceres más frecuentes, con prevalencia estimada en ambos sexos de 2.9 casos por cada 100,000 habitantes. Esta enfermedad se caracteriza por la secreción de una inmunoglobulina monoclonal (también conocida como proteína M o proteína monoclonal), que es producida por las células plasmáticas anormales. Sin embargo, en el 15 al 20% de los pacientes, las células de mieloma múltiple secretan solo cadenas ligeras libres monoclonales.¹⁻⁴

La manifestación clínica del mieloma múltiple puede ser muy heterogénea; sin embargo, los signos y síntomas más comunes incluyen anemia (normocítica normocrómica la mayor parte de las veces), dolor óseo o lesiones líticas en la radiografía, lesión renal, fatiga, hipercalcemia y pérdida de peso. La fiebre suele ser un síntoma poco frecuente en esta enfermedad. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes, el

mieloma múltiple puede manifestarse como fiebre de origen desconocido. En la mayor parte de las ocasiones, la fiebre en esta gammapatía monoclonal obedece a una infección viral o bacteriana sobreagregada, siendo atribuible a esta enfermedad solamente en el 1 al 2% de los casos.^{5,6}

Se comunica el caso de una paciente joven con antecedente de fiebre y fatiga de un año de evolución, finalmente se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple tras descartar causas infecciosas durante su hospitalización.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 47 años, sin antecedentes personales patológicos de relevancia y sin comorbilidades previas conocidas, quien ingresó por padecer alzas térmicas cuantificadas en 38.6°C de un año de evolución, de predominio nocturno, que cedían de manera espontánea y ocurrían aproximadamente una vez a la semana, acompañadas de diaforesis, astenia, adinamia y tos de características no productivas, no emetizante, no disneizante, ni en accesos. Tenía antecedente de atención médica con múltiples facultativos quienes en los exámenes de laboratorio solicitados encontraron anemia microcítica hipocrómica, tratada con carboximaltosa férrica,

metamizol, ácido fólico y complejo B. Posteriormente, tres días previos a su ingreso hospitalario, la paciente tuvo náuseas y vómitos, en cantidad de seis ocasiones en una semana de contenido gastroalimentario, por lo que decidió acudir a los servicios de urgencias del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, donde se realizaron exámenes de laboratorio (**Cuadro 1**) que evidenciaron la persistencia de anemia, ahora de morfología normocítica normocrómica grado IV de la OMS en 5.5 g/dL, así como deshidrogenasa láctica (DHL) de 421 UI/L, procalcitonina de 43 ng/dL y fiebre de hasta

Cuadro 1. Estudios de laboratorio al ingreso (continúa en la siguiente columna)

Estudio de laboratorio	14/07/2021
Química sanguínea	
Glucosa (mg/dL)	80
Urea (mg/dL)	23.1
Creatinina (mg/dL)	1.1
Biometría hemática	
Hemoglobina (g/dL)	5.5
Hematócrito (%)	17.5
Vol. Glob. Med (fL)	86
Hemoglobina corpuscular media (pg/cél)	26.9
RDW (%)	17.5
Plaquetas (miles/uL)	334
Leucocitos (miles/uL)	14
Tiempos	
TP (seg)	22.7
INR	2
TTP (seg)	40.5
PFH	
GGT (U/L)	37
ALT (U/L)	23
AST (U/L)	44
FA (U/L)	168
BT (mg/dL)	0.5
BD (mg/dL)	0.1

Cuadro 1. Estudios de laboratorio al ingreso (continuación)

Estudio de laboratorio	14/07/2021
BI (mg/dL)	0.4
Reactantes	
Procalcitonina (ng/mL)	43.7
DHL (UI/L)	421
Cinética de hierro	
Ferritina (ng/mL)	> 1500
Transferrina (mg/L)	84.3
Hierro total (µg/dL)	32.8
Saturación de transferrina (%)	27.6
Reticulocitos (%)	1.9
Proteínas totales (g/dL)	7.6
Albumina (g/L)	1.5
Globulinas (g/dL)	6.1
EGO	
Proteínas	Trazas
COOMBS directo	Negativo
Electrolitos séricos	
Calcio (mg/dL)	8.3
Potasio (mg/dL)	4.6
Sodio (mg/dL)	140

40°C. Como parte de su abordaje se solicitaron múltiples cultivos (urocultivo, hemocultivo) con resultado negativo, así como tinción de Ziehl-Neelsen en esputo y jugo gástrico y GeneXpert para tuberculosis, con resultados negativos. La tomografía toracoabdominal contrastada no evidenció ningún hallazgo patológico sugerente de proceso infeccioso, únicamente se encontró hepatoesplenomegalia. Se solicitaron paquetes globulares; sin embargo, el departamento de banco de sangre reportó incompatibilidad a todos los grupos sanguíneos, por lo que se realizó abordaje del síndrome anémico, solicitándose cinética de hierro con hierro total de 32.8 µg, ferritina de más de 1500 ng/mL, transferrina de 84.3 mg/mL y saturación de transferrina de 27.6%, siendo concordante con anemia por enfermedad crónica, reticulocitos en un 1.9%

(anemia arregenerativa) y frotis de sangre periférica en donde destacó la existencia de fondo proteináceo importante, por lo que se decidió la realización de aspirado de médula ósea por parte del servicio de Hematología con extendido y tinción, en que se reportó existencia de células plasmáticas en aproximadamente un 80% de la celularidad de la médula ósea, así como eritrocitos apilados uno sobre otro en pila de monedas o Roleaux (**Figura 1**). Ante estos hallazgos y la gran sospecha de una gammapatía monoclonal, se solicitaron cadenas ligeras en plasma, donde se reportaron cadenas ligeras kappa de 10.7 mg/dL, lambda 73.7 mg/dL con relación de cadenas kappa/lambda de 0.145, concentraciones de beta-2 microglobulina de 21 mg/L y proteínas totales de 7.3 g/dL, albúmina de 1.5 g/L, globu-

lina de 6.1 g/dL, relación albúmina/globulina de 0.2, con lo que se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple. Sin embargo, posteriormente se solicitó electroforesis por inmunofijación en sangre para descartar el diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström (MGW), con resultado de bandas monoclonales de tipo IgA (3740 mg/dL, punto de corte 60-392) y de tipo lambda (1010 mg/dL, punto de corte 90-210), así como aumento de proteínas totales, sugerente más de mieloma múltiple que de MGW.

Actualmente la paciente se encuentra en tratamiento por el servicio de Hematología en protocolo de tratamiento con bortezomib, dexametasona y talidomida con adecuado apego y seguimiento.

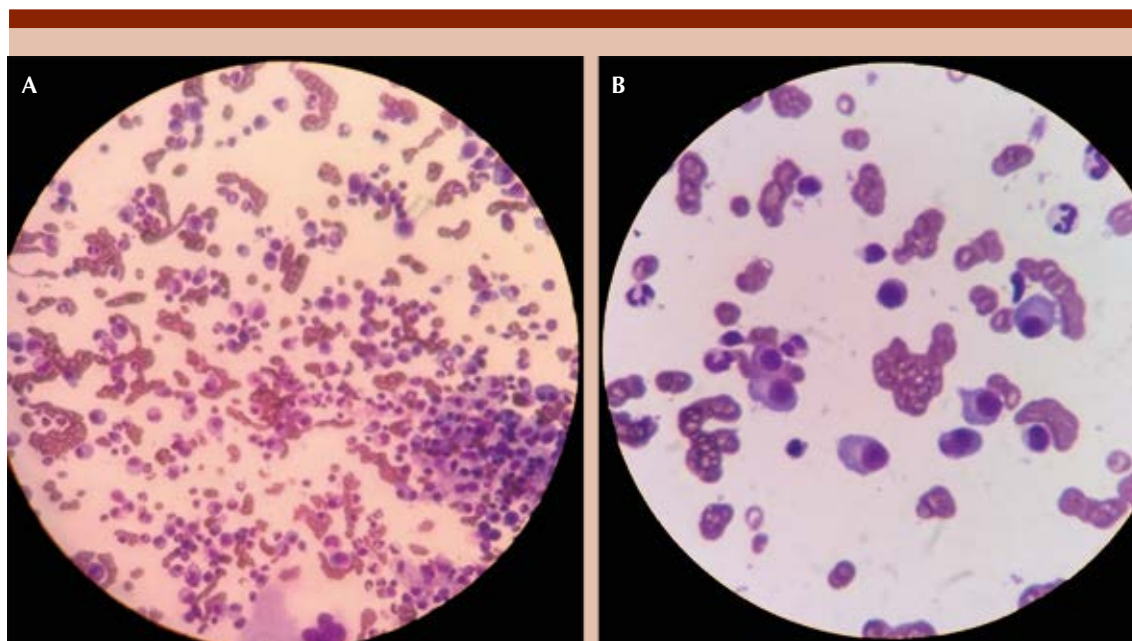


Figura 1. Frotis de aspirado de médula ósea. **A.** Se observan predominantemente células plasmáticas de apariencia madura (> 80%) con su característico citoplasma basófilo y núcleo excéntrico, así como un fondo proteináceo importante. En el cuadrante inferior derecho se observa un cúmulo de éstas, incluidas células con doble núcleo (tinción de Wright-Giemsa, objetivo x60). **B.** Con mayor detalle se observan células plasmáticas con su núcleo excéntrico y redondo, así como su abundante citoplasma con un área perinuclear pálida correspondiente al aparato de Golgi. Se observan también eritrocitos en pila de monedas o Roleaux (tinción de Wright-Giemsa, objetivo x100 con aceite de inmersión).

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple se caracteriza por la proliferación neoplásica de células plasmáticas que producen grandes cantidades de una inmunoglobulina anormal o proteína monoclonal. Es una enfermedad que comúnmente afecta a personas mayores de 65 años, con ligero predominio en hombres en una relación 1.4:1 con respecto a las mujeres. Entre las manifestaciones clínicas y de laboratorio encontradas con más frecuencia destacan la anemia normocítica normocrómica, hipercalcemia, lesiones óseas, deterioro de la función renal (tétrada clásica), fatiga, debilidad y pérdida de peso. La fiebre suele ser un síntoma muy poco frecuente y, cuando aparece, se asocia generalmente con infecciones sobreagregadas.^{1,2,3}

El caso que comunicamos tuvo una manifestación atípica de esta enfermedad, debido a que ocurrió en una mujer joven (47 años) con fiebre como síntoma principal durante aproximadamente un año, añadiéndose posteriormente tos y otras manifestaciones clínicas atípicas, sin evidenciarse lesiones óseas líticas. Además, en los exámenes de laboratorio, se observó anemia normocítica normocrómica como alteración principal; sin embargo, no tuvo elevación de calcio ni insuficiencia renal.

Se ha descrito que la fiebre en pacientes con mieloma múltiple se debe generalmente a una sobreinfección bacteriana o por otros microorganismos. En una serie de 869 pacientes, solo 8 (0.92%) tuvieron fiebre atribuible al mieloma múltiple tras descartar causas infecciosas.^{7,8} Además, Mueller y colaboradores⁵ describieron en un estudio retrospectivo de 5523 pacientes registrados en la Clínica Mayo en el periodo comprendido de 1975 a 2001, que solo 9 casos se manifestaron como fiebre de origen desconocido de forma inicial.

La fiebre de origen desconocido se define como la temperatura mayor de 38.3°C registrada en varias ocasiones durante más de tres semanas a pesar de investigaciones en tres visitas ambulatorias o tres días de estancia en el hospital o una semana de abordaje ambulatorio invasivo. Nuestra paciente estuvo aproximadamente un año con picos febriles cuantificados en ocasiones de hasta 40°C, multitratada por diversos facultativos sin llegar a un diagnóstico definitivo y, durante su estancia intrahospitalaria, el diagnóstico se estableció posterior a tres días, por lo que puede incluirse en la definición de fiebre de origen desconocido. De acuerdo con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) las causas neoplásicas de fiebre de origen desconocido rondan del 15 al 30%, el linfoma (Hodgkin y no Hodgkin), las leucemias y diversos tumores sólidos son las causas relacionadas con más frecuencia, y el mieloma múltiple se considera causa rara de fiebre de origen desconocido.⁹ Apoyando lo descrito por la IDSA, Kucukardali y colaboradores¹⁰ reportaron que de 130 pacientes con fiebre de origen desconocido, el mieloma múltiple representó el 1.5% de las causas globales y el 9.5% de las causas neoplásicas.

La sospecha de mieloma múltiple se inició tras realizar frotis de sangre periférica como parte del abordaje de la anemia, confirmándose posteriormente el diagnóstico con un aspirado de médula ósea con más del 80% de células plasmáticas y la existencia de cadenas ligeras e IgA en suero por inmunofijación. El diagnóstico de mieloma múltiple puede establecerse con la existencia de más de 60% de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea independientemente de otras manifestaciones clínicas o de laboratorio, como se observó en nuestra paciente, lo que se asocia con la aparición de enfermedad terminal de diversos órganos.^{11,12}

Consideramos que la comunicación de este caso clínico puede resultar interesante para el público debido a que el mieloma múltiple es una causa muy poco frecuente de fiebre de origen desconocido. Sin embargo, es un diagnóstico diferencial para considerar sobre todo en los pacientes con fiebre y anemia, a pesar de que no tengan hipercalemia ni insuficiencia renal, como el caso de nuestra paciente. El aspirado de médula ósea siempre será un recurso importante en el abordaje si hay hallazgos patológicos en el frotis de sangre periférica, encontrando principalmente un número importante de células plasmáticas.

CONCLUSIONES

La fiebre es un síntoma poco frecuente en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. Por tanto, ante un paciente con fiebre de origen desconocido, el mieloma múltiple resulta ser un diagnóstico que no se sospecha de forma inicial y baja la sospecha aún más cuando el cuadro clínico ocurre de forma atípica o inespecífica, como el caso de nuestra paciente. Sin embargo, al ser una neoplasia hematológica, formará parte de los diagnósticos diferenciales a descartar al realizarse un aspirado de médula ósea.

REFERENCIAS

1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17046. doi: 10.1038/nrdp.2017.46.
2. Jewell S, Xiang Z, Kunthur A, Mehta P. Multiple myeloma: Updates on diagnosis and management. *Fed Pract* 2015; 32 (Suppl 7): 49S-56S.
3. Fazel F, Bassa F. An approach to the diagnosis and management of multiple myeloma. *South African Med J* 2019; 109: 723-727. doi:10.7196/SAMJ.2019.v109i10.14376.
4. Martínez-Cornejo TL, Nájera-Martínez J, Torres-Alarcón CG, Hernández-Bueno AI, García-Castillo C, Campos-Cortés A, et al. Prevalence of multiple myeloma in a national hospital of reference of Mexico City from 2011 to 2016. *Rev Hematol Mex* 2020; 21: 32-40. doi: 10.24245/rev_hematol.v21i1.2977.
5. Mueller PS, Terrell CL, Gertz MA. Fever of unknown origin caused by multiple myeloma: a report of 9 cases. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1305-9. doi: 10.1001/archinte.162.11.1305.
6. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med* 2015; 128: 1138.e1-1138.e15. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.06.001.
7. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin*. 1998;48:6-29. doi: 10.3322/canjclin.48.1.6.
8. Ernst D, Sanhueza A L, Rojas L, Aizman A. Fiebre de origen desconocido como forma de presentación atípica de mieloma múltiple: Caso clínico. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1051-1053. doi: 10.4067/S0034-98872009000800008.
9. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: Review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa132. doi: 10.1093/ofid/ofaa132.
10. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, Erdem H, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 71-9. doi: 10.1016/j.ijid.2007.04.013.
11. Tsang M, Le M, Ghazawi FM, Cyr J, Alakel A, Rahme E, et al. Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study. *Cancer* 2019; 125: 2435-2444. doi: 10.1002/cncr.32128.
12. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33. doi: 10.4065/78.1.21.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.6974

Complicaciones urológicas en los pacientes con malignidades hematológicas

Urological complications in patients with hematologic malignancy.

Luis Alberto Dorantes-Carrillo,¹ Diego Mauricio Barbosa-Loría,² Maricruz Morales-De Azcué,³ Isaac Roberto Labra-Salgado,² Javier de Jesús Morales-Adrián²

Resumen

ANTECEDENTES: La solicitud de atención médica en el servicio de urgencias por motivos urológicos es frecuente en el paciente con malignidad hematológica, debido a que su enfermedad de base *per se* corresponde a un estado deficitario de la inmunidad, hemostasia y trombosis. En ellos, la quimioterapia suele ocasionar periodos prolongados de citopenias profundas, siendo éste el momento de mayor riesgo de infecciones y complicaciones hemorrágicas, lo que representa causa importante de mortalidad entre estos pacientes.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 59 años de edad con los diagnósticos de leucemia mieloblástica aguda y nefrolitiasis que a lo largo de su tratamiento manifestó hematurias e infecciones urinarias de repetición que ameritaron manejo conjunto de los servicios de Urología y Hematología en un hospital de tercer nivel del sureste mexicano.

CONCLUSIONES: Las complicaciones urológicas representan verdaderas urgencias en estos pacientes, siendo un reto terapéutico por la falta de guías unificadas que normen el proceder en estos casos, así como la tendencia de estos pacientes a ser poco aptos para procedimientos quirúrgicos resolutivos, ya sea por el bajo estado funcional o por la capacidad mermada de hemostasia y trombosis, ocasionados por la malignidad hematológica misma o por el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Leucemia; nefrolitiasis; hematuria; infección de vías urinarias; urología; hematología.

Abstract

BACKGROUND: Request for medical attention in the emergency department is frequent in patients with hematologic malignancy, because its underlying disease *per se* corresponds to a sub-optimal status of immunity, hemostasis and thrombosis. In these patients, chemotherapy often causes prolonged periods of deep cytopenia, being this the moment of greater risk of infections and bleeding complications, which contributes as a major cause of mortality among these patients.

CLINICAL CASE: A 59-year-old male patient with diagnoses of acute myeloblastic leukemia and nephrolithiasis who throughout his treatment presented hematuria and recurrent urinary tract infections that required joint management of Urology and Hematology services in a tertiary hospital in Mexican southeast.

CONCLUSIONS: Urological complications are considered real urgencies in patients with hematologic malignancy and represent a therapeutic challenge primarily due to the lack of joint management guidelines to regulate the proper treatment in these cases, as well the patients that are ineligible for surgery, either by the low functional status and/or impaired hemostasis and thrombosis, caused by hematologic malignancy itself or treatment.

KEYWORDS: Leukemia; Nephrolithiasis; Hematuria; Urinary tract infections; Urology; Hematology.

¹ Facultad de Medicina; Universidad Autónoma de Yucatán, Yucatán, México.

² Hospital Regional Mérida Elvia Carrillo Puerto, ISSSTE, Yucatán, México.

³ Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2022

Aceptado: abril 2022

Correspondencia

Luis Alberto Dorantes Carrillo
luisdorantes carrillo@gmail.com
Diego Mauricio Barbosa Loria
diegobarbosa1@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Dorantes-Carrillo LA, Barbosa-Loría DM, Morales-De Azcué M, Labra-Salgado IR, Morales-Adrián JJ. Complicaciones urológicas en los pacientes con malignidades hematológicas. Hematol Mex 2021; 22 (4): 246-258.

ANTECEDENTES

Las malignidades hematológicas son un grupo de enfermedades caracterizadas por un desarrollo y proliferación anormal de precursores hematopoyéticos que han sufrido anomalías en los procesos de regulación y diferenciación celular normales, ocasionando la acumulación de células inmaduras con alto consumo metabólico en la médula ósea y otros órganos linfoides con las consecuencias clínicas que esto conlleva.^{1,2} Las complicaciones urológicas en estos pacientes pueden ser consecuencia de estados patológicos previos (nefrolitiasis urinaria), por la enfermedad hematológica misma (infiltración leucémica, trombocitopenia severa, coagulación vascular diseminada, infecciones víricas o bacterianas) o por el tratamiento (toxicidad hematológica por quimio o radioterapia). De hecho, algunos reportes indican que los hallazgos de afecciones genitourinarias en autopsias de pacientes con malignidades hematológicas superan el 50%,³ los motivos más frecuentes de consulta urgente en urología por el paciente oncológico son: hematuria, de origen vesical o de vías urinarias altas, cistitis secundaria a radiación, por quimioterapia secundaria a antineoplásicos, como la ciclofosfamida, vírica, especialmente en los pacientes con regímenes de quimioterapia mieloablativos en protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, uropatías obstructivas con o sin infección asociada, síndrome de Wunderlich, fístulas vesicales o dolor.⁴ Para efectos de este caso clínico, la incidencia de nefrolitiasis *de novo* entre pacientes con enfermedades hematológicas que han recibido quimioterapia se ha reportado en alrededor del 5.5%, es más común en trastornos linfoproliferativos (72.2%), que en mieloproliferativos (27.8%). Asimismo, la diabetes tipo 2, la hiperuricemia y la hipercalcemia fueron factores predictores de nefrolitiasis.⁴ Debe considerarse que los pacientes con malignidades hematológicas tienen un elevado riesgo de padecer hiperuricemia e hiperfosfatemia, espe-

cialmente en estados patológicos secundarios al tratamiento, como en el síndrome de lisis tumoral en sujetos con alta carga neoplásica que se someten a tratamiento intensivo. Aunque la infiltración al sistema nervioso central y sitios santuario como el testículo confieren mal pronóstico a los pacientes con esta enfermedad, el riñón y el uréter también deben considerarse posibles sitios de infiltración, aunado a que los síntomas son tórpidos y sobrevienen en un bajo porcentaje de pacientes con dolor en el flanco y hematuria.⁵ El tratamiento de los pacientes con cánceres hematológicos y nefrolitiasis concomitante sigue siendo un reto terapéutico; pues si los síntomas y la hematuria son escasos, es difícil justificar un procedimiento quirúrgico invasivo y habrá tendencia a un manejo conservador con un curso terapéutico de antimicrobianos o antifúngicos; a su vez, los pacientes con síntomas frecuentes o hemorragias que pongan en riesgo la vida, raras veces se encuentran en condiciones aptas para una intervención quirúrgica, por lo que persiste la interrogante del abordaje más adecuado en ese tipo de pacientes al haber escasa bibliografía disponible del tema, así como falta de guías de práctica clínica para un manejo uniforme entre los profesionales de la salud.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 59 años de edad, sin padecimientos crónico-degenerativos, con exposición positiva a mielotóxicos (pesticidas), quien inició su padecimiento actual dos meses antes del diagnóstico (febrero de 2019) con pérdida de peso, fiebre, malestar general, astenia y adinamia; en el protocolo diagnóstico se evidenció hiperleucocitosis (238 mil leucocitos/mL³) sin datos clínicos de leucostasis, trombocitopenia y anemia grado III según la OMS; en el aspirado de médula ósea se encontró morfología compatible con leucemia mieloide aguda monocítica escasamente diferenciada (M5a de la clasificación Franco-Américo-Británica), que

se corroboró con inmunofenotipo; el resto de los estudios genéticos otorgaron riesgo intermedio. En protocolo prequimioterapia encontramos función renal conservada por depuración de creatinina y CKDPI, ecocardiograma con función cardíaca conservada, hepatoesplenomegalia de 3 cm por debajo de reborde costal. Por lo anterior se inició tratamiento citorreductor con esteroides (dexametasona) durante cuatro días, posteriormente con ciclo de inducción a la remisión (abril de 2019) con un esquema de 7 + 3 (citarabina-doxorrubicina), como efecto adverso de la quimioterapia se reportó toxicidad hematológica grado III/IV, que ameritó transfusión de hemoderivados por la anemia y trombocitopenia, así como neutropenia febril, que fue tratada con antimicrobianos profilácticos; los cultivos de orina, sangre periférica y vía central se reportaron sin desarrollo bacteriano o fúngico. Valoración de enfermedad después de la inducción en remisión, por lo que se procedió a continuar el esquema de quimioterapia de primera posremisión (junio de 2019) con altas dosis de citarabina (HiDAC, por sus siglas en inglés), el paciente tuvo la misma toxicidad hematológica, en esta ocasión con hematuria grado II, se encontró anemia grado IV de la OMS, trombocitopenia severa (2 mil plaquetas), perfil de coagulación normal, en estudios de imagen existencia de lito coraliforme derecho que abarcaba los tres cálices y la pelvis renal (**Figuras 1 y 2**), y cultivo de orina con desarrollo de *Candida tropicalis* y *E. coli*, que ameritó tratamiento con antimicrobianos y transfusión de hemoderivados. En reunión el servicio de Urología se decidió conjuntamente dar tratamiento conservador con cobertura antimicrobiana por las condiciones hematológicas, clínicas y funcionales que contraindicaban en ese entonces cualquier abordaje quirúrgico.

El paciente tuvo recuperación hematológica al día +50 de la quimioterapia, inició segunda posremisión con HiDAC (agosto de 2019) con persistencia de la hematuria y cuadros



Figura 1. UroTAC simple de corte transversal, en la que se observa lito coraliforme derecho.



Figura 2. UroTAC simple de corte coronal, en la que se observa lito coraliforme derecho.

febriles concordantes con los periodos de mayor toxicidad hematológica asociada con la quimioterapia; asimismo, los reportes de los cultivos indicaron existencia de la misma cepa bacteriana y fúngica reportada previamente; la severidad de la hemorragia aumentaba con cada ciclo de tratamiento, al principio era hematuria macroscópica, que evolucionó posteriormente a hematuria con coágulos, por lo que el requerimiento transfusional se vio incrementado. En los antibiogramas se evidenció resistencia a antimicrobianos prescritos previamente, por lo que se escaló el tratamiento a equinocandinas y carbapenémicos de tercera generación; se decidió continuar con manejo conservador de la nefrolitiasis por malas condiciones hematológicas y alto riesgo quirúrgico, el paciente tuvo recuperación hematológica al día +52. En valoración de la enfermedad hematológica en remisión, se decidió continuar con quimioterapia de mantenimiento con citarabina a dosis bajas (octubre de 2019); a pesar de ello, tuvo recidiva de los síntomas urológicos y persistencia de cultivos positivos en el periodo de citopenias tratadas exitosamente con transfusión de hemoderivados y antimicrobianos, por lo que se indicó siguiente ciclo de quimioterapia (noviembre de 2019) con citarabina a dosis bajas atenuadas al 50% de la dosis convencional, mostrando de nueva cuenta hematuria en esta ocasión grado III y choque séptico, por lo que se decidió la suspensión electiva del tratamiento hematológico hasta el alivio de la nefrolitiasis e infecciones condicionantes del manejo de alto riesgo en el paciente; al contar con condiciones hematológicas adecuadas, el servicio de Urología realizó nefrolitotomía percutánea estándar (24 Fr) con los hallazgos transquirúrgicos de lito coraliforme que abarcaba los tres cálices y la pelvis renal en apariencia formado por ácido úrico, que se fragmentó y pulverizó en su totalidad, posteriormente se colocó un catéter doble J para el drenaje de litos residuales, después de la cirugía tuvo fiebre de más de 38.5°C e infección de las

vías urinarias (Clavien-Dindo I-II), que fueron tratadas con antipiréticos y tratamiento antibiótico con alivio de los síntomas urológicos; se valoró enfermedad hematológica que se encontraba en remisión, por lo que se continuó con los ciclos subsecuentes de quimioterapia con citarabina a dosis bajas al 50% de la dosis convencional administrada mensualmente (enero-marzo 2020); después de la quimioterapia en marzo, el paciente tuvo hematuria macroscópica, fiebre, dolor y cultivos positivos a los mismos patógenos durante el periodo de citopenias secundarias al tratamiento, se decidió suspender tratamiento hematológico por el alto riesgo de mortalidad y complicaciones, se realizó revaloración de la nefrolitiasis con tomografía simple de abdomen que evidenció litiasis residual en el cáliz inferior renal derecho de 0.4 cm, que ameritó reintervención quirúrgica con ureterorenoscopia más litotripsia láser; debido a la reconversión de los hospitales para la atención de pacientes con infección de SARS-CoV-2, fue posible realizar la cirugía en mayo de 2020, en este procedimiento quirúrgico se corroboró un lito de 0.4 cm que se fragmentó y pulverizó en su totalidad, en el periodo quirúrgico mediato el paciente tuvo choque séptico (Clavien-Dindo IV) que ameritó estancia en la unidad de cuidados intensivos, administración de aminos vasoactivas, antimicrobianos y antifúngicos de amplio espectro al reportarse en cultivos de sangre periférica *E. coli* y *Candida tropicalis*, cursando con insuficiencia renal aguda y hepática severa con recuperación clínica completa a los 30 días de la cirugía. Posterior a ello, en junio de 2020, se documentó infección por SARS-CoV-2 por hallazgos típicos en tomografía (criterios de la Sociedad Británica de Imagen Torácica) y PCR positiva; el paciente inició con síntomas típicos, en estadio IIB (prueba PCR positiva, tomografía con lesiones, hallazgos clásicos y requerimiento de oxígeno suplementario) y recibió tratamiento con dexametasona a dosis de 6 mg durante 10 días con recuperación clínica y sin dependencia de oxí-

geno a las tres semanas de la infección. En total, la quimioterapia se suspendió de manera electiva durante cuatro meses (abril-julio de 2020) por las complicaciones urológicas y la infección por COVID-19; a pesar de ello, en la evaluación de la enfermedad hematológica en julio de 2020 se encontró enfermedad mínima residual no detectable con respuesta hematológica completa y sobrecarga de hierro, por lo anterior, y al no haber síntomas urinarios ni infecciosos después de la cirugía, se decidió ingreso a esquema de quimioterapia de mantenimiento con un agente alquilante de aplicación subcutánea y ambulatoria (azacitidina a dosis de 75 mg/m² durante siete días) mensualmente. Al momento de la redacción de este reporte (enero de 2021), el paciente ha recibido seis ciclos de azacitidina permaneciendo en remisión, posterior a cada uno de ellos se documentó toxicidad hematológica grado II sin requerimientos transfusionales, eventos febriles, infecciosos o hemorrágicos.

PRINCIPALES COMPLICACIONES UROLÓGICAS EN PACIENTES CON MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS

La cistitis hemorrágica secundaria a toxicidad por quimioterapia se caracteriza por la inflamación de la mucosa y submucosa, siendo la hemorragia procedente de esta última en condiciones hiperémicas, esta complicación es más frecuente en pacientes que reciben ciclofosfamida, su metabolito, la acroleína, es la causa directa de la toxicidad en las vías urinarias. Esto es más frecuente durante o de manera inmediata a la administración del medicamento, por lo anterior, los esquemas de quimioterapia actuales contemplan la hidratación agresiva y administración de MESNA (sodio-2-mercaptoetano), este fármaco forma un complejo con los metabólicos urotóxicos derivados de este tipo de agentes, el complejo es inactivado y se elimina en la orina sin los efectos tóxicos mencionados.⁶ La cistitis hemorrágica es causa importante de morbilidad

y mortalidad y ocurre hasta en un 25% de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas,⁷ pues los regímenes mieloablativos prescritos en estos protocolos suelen ser a altas dosis ocasionando citopenias profundas, prolongadas y reactivación de ciertos virus urotrópicos; la severidad de las mismas suele ir de moderada a severa, ocasionando uropatía obstructiva y aumentando el riesgo de insuficiencia renal posrenal. El Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos reconoce los criterios de Arthur para clasificar la severidad de la cistitis hemorrágica en este grupo de pacientes, a saber, grado 0: sin hematuria; grado I: más de 50 eritrocitos por campo; grado II: hematuria macroscópica; grado III: hematuria macroscópica con coágulos; grado IV: hematuria macroscópica con coágulos que condicionan obstrucción de la vía urinaria y, por ende, insuficiencia renal posrenal.⁸ Respecto al abordaje hematológico, la primera medida es identificar y suspender en lo posible la causa primaria de la hemorragia, en general estas complicaciones sobrevienen cuando el paciente se encuentra en citopenias secundarias a la toxicidad hematológica, por lo que la trombocitopenia severa es esperada y debe tratarse de manera agresiva con transfusiones de hemoderivados cuando ésta represente un riesgo de sangrado (habitualmente conteos menores a 20,000/mL³) y administración de factores estimulantes de colonias con la finalidad de corregir los defectos cualitativos de plaquetas y de mantener un nivel adecuado de hemoglobina que permita la difusión de oxígeno necesaria para mantener la estabilidad hemodinámica del paciente y un adecuado estado de coagulación en caso de que el paciente sea elegible para tratamiento quirúrgico.⁹ A pesar de lo anteriormente expuesto, la trombocitopenia severa no suele ocasionar hematuria macroscópica. La administración de fármacos antifibrinolíticos, como el ácido épsilon aminocaproico o tranexámico, no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la hematuria, pues

su bajo perfil de seguridad radica en que la dosis debe ajustarse a la función renal, así como al alto riesgo de anuria mecánica por la formación de coágulos en el lumen de la vía urinaria.¹⁰

La *cistopatía por radiación* ocurre en pacientes sometidos a radioterapia pélvica, por ejemplo, pacientes con mieloma múltiple con plasmocitomas en dicha zona, la cistopatía tiene curso tórpido y crónico secundario a la fibrosis de la pared vesical con la formación de teleangiectasias y disminución de la distensibilidad vesical.¹¹

La *nefrolitiasis* es una de las enfermedades urológicas más comunes, su incidencia y prevalencia se reporta actualmente entre 0.1-0.3% y 5-10% en la población general, respectivamente.¹² Los factores de riesgo identificados son: raza caucásica, sexo masculino, antecedente familiar de nefrolitiasis, inmovilización, infecciones urinarias, tratamiento con glucocorticoides, hipercalcemia, hiperuricosuria, hiperoxaluria, hipocitria.^{13,14} El papel de los glucocorticoides en el tratamiento de las malignidades hematológicas es fundamental en los esquemas de quimioterapia con intención curativa o paliativa, ya que las células neoplásicas son altamente sensibles a este tipo de fármacos;⁴ se ha reportado que los pacientes durante la quimioterapia de inducción a la remisión tienen un riesgo 4.5 mayor que la población en general de padecer nefrolitiasis, así como 2.2 veces más riesgo durante la terapia de consolidación.⁴ Un estudio realizado por Kim, que incluyó 901 pacientes con malignidades hematológicas y 40,503 sin esa condición, encontró una edad promedio de 45.3 años, relación masculino:femenino de 1.14:1, el tamaño de los litos en promedio fue de 4.3 mm con desviación estándar de 0.8 mm, el sitio más común del hallazgo fue en el uréter superior, y los síntomas principales fue dolor en el flanco y hematuria macroscópica con 43.3 y 36.6%, respectivamente.^{4,14} En este estudio se aprecia la tendencia a tratar de manera invasi-

va a los pacientes sanos, pues el 64% recibió tratamiento con litotripsia extracorpórea con ondas de choque (ESWL, por sus siglas en inglés) o cirugía retrógrada intrarrenal (RIRS, por sus siglas en inglés). En comparación con el grupo con malignidades hematológicas en donde hubo tendencia a un tratamiento conservador con el 55.7% de los pacientes abordados de esta manera, mientras que la ESWL y RIRS se realizó en sólo el 37.9 y 6.8% de los pacientes, respectivamente. Algunos reportes indican una tasa de recurrencia del 35% en pacientes con estas afecciones después de un primer episodio curado de nefrolitiasis.^{4,15,16}

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es una opción terapéutica contra muchas malignidades hematológicas. Los esquemas de quimioterapia otorgados a los pacientes en ese protocolo de tratamiento suelen constar de regímenes mieloablativos a altas dosis de quimioterapia, cursando posterior a la misma con un complejo proceso de citopenias profundas, prolongadas y de reconstitución inmunitaria, siendo un periodo álgido de riesgo de infecciones y mortalidad por las mismas, por lo anterior, debe tenerse en cuenta en estos pacientes una mayor expresión clínica de determinados tipos de virus urotrópicos, a saber, poliomavirus BK y JC, que pueden encontrarse latentes en la vía urinaria procedentes por vía hematógena tras una primoinfección respiratoria asintomática en la infancia, ocasionando hasta en el 25% de los casos complicaciones urológicas, como hematuria y estenosis ureterales.⁷

La uropatía obstructiva es la dificultad o la ausencia en la conducción de la orina desde las papilas renales hasta el meato uretral, ésta a su vez se divide en causa renal, ureteral y vejiga y uretra. La nefrolitiasis suele ser causa frecuente de obstrucción, una vez que el lito inicia la obstrucción, aumentan las presiones en la pelvis y túbulos renales, lo que origina hidronefrosis

y daño renal por presiones intraureterales e intratubulares altas.¹¹ El dolor lumbar suele ser una manifestación clínica que es consecuencia de la distensión de la cápsula de Gerota; sin embargo, puede ocurrir a distintos niveles según la obstrucción y suele acompañarse de oligoanuria o anuria franca, fiebre, sepsis o hematuria, entre otras. El abordaje diagnóstico depende del estado general del paciente y éste incluye la anamnesis y exploración física (características del dolor, presencia de globo vesical, masas abdominales, tumores), si se sospecha litiasis urinaria debe realizarse una evaluación de la función renal con un perfil bioquímico. Si existe alta sospecha de nefrolitiasis, debe corroborarse con estudios de imagen, por ejemplo, tomografía abdominopélvica simple que se considera el patrón de referencia para el diagnóstico de litiasis renal, ya que puede determinar el tamaño, el tipo y su relación con otras estructuras anatómicas, con sensibilidad y especificidad de más del 95%. Una vez que se cuente con el diagnóstico en imagen de la litiasis renal, se procederá al tratamiento médico o quirúrgico según sea el caso, estos últimos pueden variar en función no solo del tamaño del lito, sino de la densidad, expresada a través de unidades Hounsfield (UH).¹⁷

En cuanto a las *infecciones de las vías urinarias*, los pacientes inmunodeprimidos sufren alteraciones de la microbiota intestinal y perineal, teniendo mayor susceptibilidad a la colonización de organismos oportunistas. Incluso en ambiente intrahospitalario, los agentes etiológicos más frecuentes en las infecciones de vías urinarias son las bacterias gramnegativas, a saber, *E. coli*; las infecciones urinarias en los pacientes hemato-oncológicos suelen tener una manifestación y curso insidiosos e incluso atípicos, el deterioro clínico puede ser de rápido establecimiento con altas tasas de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico. La persistencia de las infecciones de las vías urinarias por agentes etiológicos ureasa positivos predisponen a la aparición de

nefrolitiasis y, a su vez, esta última predispone a infecciones urinarias de repetición, ya que los cambios en el microambiente (por ejemplo, las alteraciones químicas en la orina ocasionadas por gérmenes ureasa positivos) hacen proclive la aparición de litiasis y la litiasis, por su condición de reservorio, de las infecciones urinarias. Es indispensable en el abordaje del paciente hematológico prevenir la aparición de estos procesos infecciosos, por lo que debe evitarse la colocación de sonda urinaria a quienes no les sea preciso, retirarse en cuanto sea posible a los que la ameritan, alentar a los pacientes a ingerir abundantes líquidos, por lo que el control adecuado de la náusea secundaria a quimioterapia es indispensable para asegurar la tolerancia de la vía oral, así como evitar la manipulación de la sonda y de las bolsas colectoras; asimismo, la profilaxis antimicrobiana está indicada en pacientes con citopenias asociadas con toxicidad hematológica por la quimioterapia.¹² A su vez, la sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones masivas en pacientes hemato-oncológicos es un factor agregado que aumenta el riesgo de infecciones.^{18,19,20} Los organismos anaerobios y hongos, especialmente especies de *Candida*, pueden encontrarse con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, *Candida tropicalis* se ha identificado cada vez con mayor prevalencia como causa de complicaciones urológicas y sepsis en pacientes con neutropenia en el contexto de las malignidades hematológicas; en estos pacientes la hematuria suele ser un reto diagnóstico pues la cistitis candidiásica es una de las potenciales complicaciones en este grupo de pacientes, ya que causan invasión tisular y destrucción del tejido después de la adherencia, asimismo, tienen la capacidad de cambio de fenotipo, dimorfismos, tigmotropismo y enzimas hidrolíticas para colonizar e invadir el tejido, se ha demostrado que *Candida tropicalis* es capaz de atravesar la superficie endotelial de la vía urinaria e invadir tejidos circundantes ocasionando mayor respuesta inflamatoria.⁵

Las causas de fiebre en el contexto de un paciente con citopenias asociadas con la enfermedad hematológica o su tratamiento son variadas y comprenden un amplio espectro de enfermedades infecciosas o no infecciosas, las cuales tendrán un curso tórpido con manifestaciones no habituales, por lo que el abordaje de un paciente con estas características ante la sospecha de una infección está encaminado a la exploración física completa, a las determinaciones analíticas consistentes en uroanálisis, cultivos de orina, sangre periférica y accesos vasculares, valoración radiológica del parénquima pulmonar, así como el inicio de antimicrobianos de amplio espectro de manera temprana para disminuir el riesgo de evolución hacia sepsis o choque séptico.^{6,12,21}

DISCUSIÓN

Comunicamos el caso de un paciente masculino de 59 años de edad con el diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda; esta enfermedad es una de las malignidades hematológicas más frecuentes del adulto. Datos de *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) publicados en 2019 reportan una incidencia global de 5.7 casos/100,000 habitantes de linfoma no Hodgkin, siendo la decimocuarta neoplasia más frecuente, las leucemias con 5.2 casos/100,000 habitantes, el mieloma múltiple con 1.7 casos/100,000 habitantes y el linfoma de Hodgkin con 0.97 casos/100,000 habitantes. Según datos de la *Leukemia and Lymphoma Society*, en 2020 se diagnosticaron en Estados Unidos 178,520 casos de todas las malignidades hematológicas, es decir, un 9.9% de todos los cánceres en ese periodo. De todas las malignidades hematológicas, se espera que las leucemias correspondan al 34% (60,530 casos), de las que 19,940 serán nuevos casos de leucemia mieloblástica aguda (33%). Ésta es una enfermedad generalmente de personas mayores, siendo infrecuente antes de los 45 años de edad. El promedio de edad al diagnóstico es de 68 años. Es más frecuente

en hombres que en mujeres. Respecto a México, GLOBOCAN reporta una incidencia de leucemias de 5.6 y 4.5 casos por cada 100,000 habitantes hombres y mujeres, respectivamente.^{22,23}

En el caso del paciente, el diagnóstico morfológico correspondió a una leucemia mieloblástica aguda monocítica escasamente diferenciada (M5a) según los criterios Franco-Américo-Británicos, este subtipo corresponde al 15% de todas las leucemias mieloblásticas agudas, con supervivencia general del 21% a los cinco años con un tratamiento adecuado, pues la mortalidad sin tratamiento posterior al diagnóstico se estima a escasos días a semanas. Con los regímenes de tratamiento actuales, el 65-70% de los pacientes alcanzarán una remisión completa después de la quimioterapia de inducción, esta cifra se atenúa en pacientes mayores a 60 años, en quienes se espera una supervivencia general del 25 al 40% a tres años.^{1,24}

Las características clínicas y paraclínicas del paciente al inicio fueron clásicas de infiltración medular por células inmaduras neoplásicas, pues tuvo fiebre, malestar general y pérdida de peso (síntomas B), astenia y adinamia (anemia), y en la biometría hemática leucocitosis, anemia y trombocitopenia. A pesar de la hiperleucocitosis, el paciente no mostraba datos clínicos de leucostasis, por lo que no se consideró el uso urgente de leucocitoaféresis, se optó iniciar tratamiento citorreductor con esteroides; la lisis de las células neoplásicas, en especial cuando existe alta carga tumoral, como en el caso del paciente, se asocia con hiperuricemia que, junto con la administración de esteroides, son dos factores de riesgo bien determinados de nefrolitiasis; incluso algunos reportes indican que los pacientes que reciben quimioterapia intensiva tienen 4.5 más veces esta complicación urológica durante la terapia de inducción a la remisión y 2.2 más veces en los pacientes en terapia de consolidación.^{6,16}

Los ciclos iniciales de quimioterapia en las leucemias agudas tienen la finalidad de intentar eliminar la carga celular neoplásica de la médula ósea, éstas suelen tener un potencial citotóxico importante sobre las células neoplásicas y sanas, por lo que la neutropenia febril es una emergencia oncológica frecuente, ya que hasta el 18% de los pacientes que reciben quimioterapia mielosupresiva pueden padecerla. Si bien las infecciones son la primera causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer que padecen neutropenia febril, solo en el 30% de los casos se documenta un foco y agente etiológico específico.²¹ Lo reportado en la bibliografía concuerda con el desarrollo clínico del paciente comunicado, pues la neutropenia febril por toxicidad hematológica inducida por quimioterapia fue un evento recurrente entre los ciclos de tratamiento, sin encontrarse foco o agente etiológico específico hasta la aparición de los síntomas urinarios.

Durante el curso de la enfermedad, pudo observarse tendencia a las infecciones por los mismos agentes de manera reiterativa, esto no es infrecuente entre los pacientes con malignidades hematológicas, pues tienen múltiples factores de riesgo, entre los que destacan el estado basal *per se* de inmunosupresión, la administración de esteroides, los altos requerimientos transfusionales que condicionan sobrecarga de hierro, lo cual es un factor independiente para la adquisición de infecciones y mortalidad en múltiples enfermedades malignas hematológicas. Un estudio que incluyó pacientes con síndrome mielodisplásico demostró que la sobrecarga de hierro se asocia con mayor tasa de infecciones y que cuando se da un tratamiento óptimo quelante de hierro (por ejemplo, con deferasirox) hay una diferencia significativa en la media de tiempo de ocurrir una infección severa (7.8 meses en el grupo no tratado vs 27 meses en el grupo tratado). Estos hallazgos fueron confirmados y extendidos a pacientes con mieloma múltiple y leucemias

agudas. Por lo anterior, la sobrecarga de hierro es un factor que afecta el sistema inmunitario del paciente y aumenta el riesgo de infecciones bacterianas y no bacterianas, el exceso de las reservas de hierro no solo hace proclive la propagación de patógenos, sino que también juega un papel central en la modificación de los mecanismos inmunitarios de los pacientes, específicamente al atenuar la respuesta inmunitaria mediada por células. Un estudio realizado en México demostró que el promedio de unidades de glóbulos rojos transfundidos durante la inducción en el tratamiento de las neoplasias hematológicas fue de 12, la leucemia mieloblástica aguda fue la enfermedad con mayor requerimiento (16 unidades en promedio), todos los pacientes tenían concentraciones de ferritina superiores a 1000 ng/mL y riesgo aumentado de elevación de transaminasas e infecciones. Por lo anterior, concluimos que la sobrecarga de hierro es frecuente en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda desde etapas tempranas de tratamiento con las repercusiones clínicas previamente expuestas.^{7,18,19,20}

El paciente en cuestión tenía episodios de hematuria franca con coágulos, inicialmente asociados con los periodos de citopenias secundarias al tratamiento; sin embargo, durante su evolución se agregó uropatía obstructiva que se manifestó como dolor lumbar y coágulos a nivel del meato urinario, por lo que ingresó a protocolo diagnóstico de nefrolitiasis, se utilizó tomografía abdominopélvica simple (TAC), que de acuerdo con las guías de la AUA y de la EUA, se considera el patrón de referencia para el diagnóstico de litiasis renal, ya que no solo puede determinar el tamaño y su relación con la anatomía y órganos adyacentes, sino también identifica cualquier tipo de litiasis, con sensibilidad y especificidad del 95-96% y 98%, respectivamente. Las características del lito en la TAC junto con los antecedentes del paciente sugerían una litiasis coraliforme por ácido úrico. Es

importante recordar que el ácido úrico es un producto del metabolismo de los ácidos nucleicos y, en este caso, su valor pudo verse aumentado como consecuencia de la lisis tumoral por la quimioterapia. Las litiasis de ácido úrico suelen tener densidades menores en comparación con las litiasis cálcicas, que suelen ser superiores a 900 UH, mientras que las primeras varían de 200 a 450 UH.^{11,17,25}

Por lo anterior, la dificultad del manejo del caso clínico reportado yace en la necesidad de continuar el tratamiento hematológico, pues la remisión de la enfermedad indicaba adecuada sensibilidad de las células neoplásicas a los fármacos del esquema de quimioterapia y suspenderlo traería consigo un elevado riesgo de recaída condicionando disminución en la supervivencia general. Asimismo, la hematuria e infecciones secundarias a la nefrolitiasis fueron complicaciones más frecuentes y de mayor grado en cada uno de los ciclos de quimioterapia, por lo que la decisión de modificar y atenuar el tratamiento radicó en que los regímenes con dosis bajas de citarabina se consideran una opción terapéutica para pacientes con leucemia mieloblástica aguda no aptos a quimioterapia intensiva.²⁶ Si bien estos esquemas son mejor tolerados por la mayoría de los pacientes, las tasas de supervivencia general y remisión siguen siendo insatisfactorias. Nuestro paciente, a pesar de la modificación del tratamiento hematológico, persistió con las complicaciones urológicas, por lo que se tomó la decisión de suspender electivamente el tratamiento hasta el alivio de las mismas por el alto riesgo de mortalidad en cada uno de los ciclos de quimioterapia.

Se tomó la decisión del manejo quirúrgico una vez que las condiciones hematológicas fueron óptimas y la decisión del manejo quirúrgico se basó en las guías de la EUA y AUA que sugieren que el manejo óptimo de cualquier tipo de litiasis mayor de 2 cm o coraliforme debe realizarse

con nefrolitotomía percutánea estándar (NLPC), esta técnica ofrece la ventaja de lograr una tasa libre de litos superior al 90% con una tasa de complicaciones elevada respecto a la cirugía retrógrada intrarrenal. Después del primer evento quirúrgico el paciente muestra alivio de los síntomas urológicos y en la radiografía de control el día posterior a la NLPC no se visualizan litos residuales; sin embargo, ante la clínica sugerente de recidiva se realiza tomografía abdominal simple, en el que se visualiza lito residual en cáliz inferior de 0.4 cm, lo que ameritó una reintervención quirúrgica con ureterorenoscopia más litotripsia láser, la elección de una técnica menos invasiva en comparación de la NLPC se basa en las guías de la EUA y AUA, en la que se sugiere que el manejo de las litiasis renales menores de 10 mm localizadas en el polo inferior debe incluir la cirugía retrógrada intrarrenal como el tratamiento quirúrgico de elección.^{11,25}

Posterior a la cirugía el paciente tuvo choque séptico que ameritó estancia en la unidad de cuidados intensivos por deterioro de las condiciones generales, lesión renal aguda AKIN III e insuficiencia hepática; requirió inicio de tratamiento antimicrobiano temprano reportándose en hemocultivos desarrollo de *E. coli* y *Candida tropicalis*, lo que se relaciona con la alta capacidad de invadir tejidos circundantes y hacer proclive la diseminación hematógena desde las vías urinarias.⁵ Posterior a la curación del cuadro el paciente tuvo alivio de los síntomas urinarios, ausencia de hematuria, fiebre y de otros datos indirectos de infección en ese nivel.

En el contexto de la pandemia de COVID-19 debe considerarse que los pacientes hematológicos por la condición *per se* de inmunodepresión tienen mayor riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2. El paciente inició dos semanas posteriores a su egreso con síntomas respiratorios, malestar general, mialgias, por el antecedente de hospitalización reciente en contingencia

sanitaria, se documentó infección por SARS-CoV-2 con PCR positiva y tomografía de tórax con cambios típicos; el paciente se encontró en estadio clínico IIB; es decir, con requerimientos de oxígeno suplementario, con recuperación al día 14 del inicio de los síntomas. De hecho, el conocimiento actual del perfil del paciente con enfermedades hematológicas y COVID-19 es escaso, algunos reportes indican que los pacientes con cáncer representan el 1% de todos los casos de COVID-19 acumulados; sin embargo, éstos tienen mayor riesgo de complicaciones severas, como ameritar estancia en la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica invasiva y muerte, en comparación con los pacientes previamente sanos (38 vs 8%). La mortalidad reportada en este grupo ronda entre el 32 y el 40% y parece relacionarse con mayor edad, un estado de la enfermedad hematológica no controlada o sin tratamiento, antecedente de hipertensión arterial y trombocitopenia severa.²⁷⁻³⁰ El tratamiento de la leucemia mieloide aguda en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 queda fuera de los objetivos de este reporte.

Posterior al alivio del cuadro infeccioso respiratorio, habiéndose suspendido la quimioterapia por tres meses, se decidió revaloración de la enfermedad hematológica encontrándose en remisión de la misma, tomando en cuenta la baja tolerancia a la citarabina, incluso a dosis atenuadas, se decidió cambiar el esquema de mantenimiento por un agente alquilante de administración ambulatoria (azacitidina), pues hace algunos años la prevención de recaídas de la enfermedad seguía siendo un reto terapéutico en pacientes en alto riesgo, pues no se había establecido una terapia de mantenimiento eficaz aparte del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas; para el resto de pacientes no aptos para trasplante, el tratamiento de mantenimiento permanecía siendo controvertido; sin embargo, se demostró mejoría en el tiempo libre de enfermedad en pacientes

con leucemia mieloblástica aguda tratados con azacitidina en comparación con los pacientes tratados de otra manera, sin modificar la supervivencia general, justificando así el cambio de esquema del paciente.²⁴

Si bien las terapias actuales han evolucionado y permitido aumento en las tasas de respuesta y supervivencia general, el porcentaje de pacientes que no alcanzan la remisión con el tratamiento convencional sigue siendo importante (30%); sin embargo, el paciente tuvo excelente respuesta hematológica posterior a los ciclos de inducción y a la primera y segunda posremisión. Asimismo, a pesar de la mejoría en las tasas de remisión después de la inducción (70%), la supervivencia general de estos pacientes sigue siendo baja en comparación con otros cánceres, pues tan solo el 21% de ellos permanece con vida a cinco años del diagnóstico y la mitad fallece antes del año; es meritorio mencionar que nuestro paciente ha duplicado actualmente la mediana de supervivencia, con adecuada calidad de vida, no ha mostrado recidiva en los síntomas urinarios y se ha mantenido en remisión a pesar de las múltiples modificaciones u omisiones de tratamiento y de la infección por SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES

Serías complicaciones urológicas pueden ocurrir en condiciones de neutropenia profunda inducida por la enfermedad hematológica *per se* o más frecuentemente por el tratamiento intensivo de quimioterapia.

A falta de guías de práctica clínica, el tratamiento de cada paciente deberá ser individualizado y en consenso entre los servicios de Urología y Hematología, considerando el tipo de malignidad hematológica y su respuesta a la quimioterapia, el tipo de lito, los parámetros hematológicos de coagulación y hemostasia y la valoración de

riesgo-beneficio obtenido con manejo conservador o quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico debe someterse a consenso entre un grupo de expertos debido al alto riesgo de complicaciones y muerte posterior a la cirugía.

REFERENCIAS

- Molica M, Breccia M, Foa R, Jabbour E, Kadia TM. Maintenance therapy in AML: The past, the present and the future. *Am J Hematol* 2019; 94 (11): 1254-65. doi: 10.1002/ajh.25620.
- Sant M, Allemani C, Tereanu C. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: Results of the HAEMACARE project *Blood* 2010; 116 (19): 3724-3734. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
- Patel M, Sachan R, Goel A. Frank hematuria as sole manifestation of acute myeloid leukemia: A case report. *Int J Case Reports Images* 2013; 4 (10): 575. doi: 10.5348/ijcri-2013-10-383-CR-12
- Mirheydar HS, Banapour P, Massoudi R, Palazzi KL, Jabaji R, Reid EG, et al. What is the incidence of kidney stones after chemotherapy in patients with lymphoproliferative or myeloproliferative disorders? *Int Braz J Urol* 2014; 40 (6): 772-80. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.06.08.
- İnözü M, Bajin İY, Aydın Z, Aksoy ÖY, Güneş A, Yaralı HN, et al. Macroscopic hematuria in a patient with leukemia: Answers. *Pediatr Nephrol* 2020; 12-3. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04778-y>.
- Jaing TH, Hung IJ, Lin CJ, Chiu CH, Luo CC, Wang CJ. Acute myeloid leukemia complicated with staghorn calculus. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32 (9): 365-7. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyf077>.
- Ozyilmaz E, Aydogdu M, Sucak G, Aki SZ, Ozkurt ZN, Yegin ZA, et al. Risk factors for fungal pulmonary infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients: The role of iron overload. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45 (10): 1528-33. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.383>.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240 (2): 205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- Al Kalbani N, Weitzman S, Abdelhaleem M, Carcao M, Abala O. Acute lymphoblastic leukemia presenting with gross hematuria. *Paediatr Child Health (Oxford)* 2007; 12 (7): 573-4. doi: 10.1093/pch/12.7.573.
- Nikita-Mehra VR. Tranexamic acid - induced acute renal failure in a pediatric patient with acute myeloid leukemia : A cautionary note. *Cancer Res Stat Treat* 2020; 3 (September): 3-5. DOI: 10.4103/CRST.CRST_158_20.
- Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol* 2016; 69 (3): 468-74. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.040.
- Grasa V, Lainez N, Villafranca E. Manejo urgente de las complicaciones urológicas en el paciente tumoral Emergency treatment of urological complications in cancer patients. *An Sist Sanit Navar*. 2004; 27 (Supl. 3): 125-35.
- Kim SW, Kim SD, Yoo JM, Cho YH, Sohn DW. Urolithiasis in patients suffering from malignant hematologic diseases. *Yonsei Med J* 2010; 51 (2): 244-7. doi: 10.3349/yymj.2010.51.2.244.
- Hori D, Kobayashi R, Suzuki D, Kodama K, Yanagi M, Matsushima S, et al. A survey of hypercalciuria during chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int* 2021; 63 (8): 923-928. doi: 10.1111/ped.14527.
- Kaste SC, Thomas NA, Rai SN, Cheon K, et al. Asymptomatic kidney stones in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009; 23 (1): 1-7. doi: 10.1038/leu.2008.269.
- Shiozawa Y, Sakaguchi S, Sakakibara O, Yagishita K, Saito M, Yamashiro Y. Urolithiasis in an acute lymphoblastic leukemia child during induction chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25 (4): 359-63. doi: 10.1080/08880010802016706.
- Córdova-Chavez NA, Onofre-Castillo JJ, Mancilla-Serrato AA, Santana-Vela I, Valdés-Martínez FJ, et al. Utilidad de las unidades Hounsfield en la predicción de la composición química de los cálculos urinarios. *An Radiol Mex* 2014; 13: 40-4.
- Miceli MH, Dong L, Graziutti ML, Fassas A, Thertulien R, Van Rhee F, et al. Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: A study of 367 myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37 (9): 857-64. doi: 10.1038/sj.bmt.1705340.
- Khan FA, Fisher MA, Khakoo RA. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. *Int J Infect Dis* 2007; 11 (6): 482-7. doi: 10.1016/j.ijid.2007.04.007.
- López M, Alvarez J. Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos. *Med Interna Mex* 2011; 27 (1): 17-22.
- Zheng B, Toarta C, Cheng W, Taljaard M, Reaume N, Perry JJ. Accuracy of the multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 149. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102922.
- World Health Organization. Leukaemia Source: Globocan 2018. *Int Agency Res Cancer* 2019; 1-2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-pakistan-fact-sheets.pdf>.

23. The Global Cancer Observatory. Mexico 2018. World Heal Organ 2020; 283: 1-2.
24. Huls G, Chitu DA, Havelange V, Jongen-Lavrencic M, Van De Loosdrecht AA, Biemond BJ, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood* 2019; 133 (13): 1457-64. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-879866>.
25. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *J Urol* 2016; 196 (4): 1153-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.090>.
26. Shin SH, Cho BS, Park SS, Cho SY, Jeon YW, Yoon JH, et al. Comparison of the modified low-dose cytarabine and etoposide with decitabine therapy for elderly acute myeloid leukemia patients unfit for intensive chemotherapy. *Oncotarget* 2018; 9 (5): 5823-33. doi: 10.18632/oncotarget.23629.
27. García-Suárez J, De La Cruz J, Cedillo   , Llamas P, Duarte R, Jiménez-Yuste V, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: Lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol* 2020; 13 (1): 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00970-7>.
28. Jee J, Foote MB, Lumish M, Stonestrom AJ, Wills B, Narendra V, et al. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients with Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38 (30): 3538-46. doi: 10.1200/JCO.20.01307.
29. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood* 2020; 136 (25): 2881-92. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008824>.
30. Girmenia C, Gentile G, Micozzi A, Petrucci L, Malaspina F, DI Prima A, et al. COVID-19 in patients with hematologic disorders undergoing therapy: Perspective of a large referral hematology center in Rome. *Acta Haematol* 2020; 143 (6): 574-82. <https://doi.org/10.1159/000510769>.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7047

Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides

Blastic neoplasm of plasmacytoid dendritic cells.

Martha Elena Hurtado-Martínez,¹ Luis Eduardo Rodríguez-Pacheco²

Resumen

ANTECEDENTES: La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides (NBCDP) es una malignidad hematológica poco frecuente y altamente agresiva, con una clínica florida por lo que se requiere su reconocimiento temprano.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina en la segunda década de la vida con neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides procedente del estado de Michoacán, de cuyos hallazgos más relevantes destacó la existencia de lesiones cutáneas, dolor abdominal secundario a linfadenitis mesentérica e infiltración de la médula ósea. Inicialmente se hizo diagnóstico diferencial con vasculitis, dengue e incluso con un melanoma debido a la lesión inicial que manifestó la paciente.

CONCLUSIONES: En esta enfermedad es necesario establecer el diagnóstico diferencial con trastornos linfoproliferativos, leucemias linfoides y mieloides agudas; el análisis morfológico de las células neoplásicas es un aspecto importante para la adecuada orientación diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: Células dendríticas plasmocitoides; neoplasias; malignidad hematológica; vasculitis.

Abstract

BACKGROUND: Plasmacytoid dendritic cell blast neoplasia (NBCDP) is a rare and highly aggressive hematological malignancy, with florid symptoms, which requires early recognition.

CLINICAL CASE: A female patient in the second decade of life with plasmacytoid dendritic cell blast neoplasia from the state of Michoacán, Mexico, more relevant findings highlighted the presence of skin lesions, abdominal pain secondary to mesenteric lymphadenitis and infiltration of the bone marrow. Initially, a differential diagnosis was made with vasculitis, dengue and even melanoma due to the initial lesion that the patient presented.

CONCLUSIONS: In this disease, it is necessary to establish the differential diagnosis with lymphoproliferative disorders, lymphoid and acute myeloid leukemias, the morphological analysis of neoplastic cells is an important aspect for an adequate diagnostic orientation.

KEYWORDS: Plasmacytoid dendritic cell; Neoplasms; Hematological malignancy; Vasculitis.

¹ Médico general.

² Médico residente de Medicina Interna.

Recibido: diciembre 2021

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

Martha Elena Hurtado Martínez
mehm.martis@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Hurtado-Martínez ME, Rodríguez-Pacheco LE. Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides. Hematol Méx 2021; 22 (4): 259-265.

ANTECEDENTES

La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas es una neoplasia hematológica poco frecuente, clínicamente muy agresiva, que puede manifestarse como lesiones cutáneas con o sin afectación de la médula ósea o diseminación leucémica.¹

La nomenclatura de la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides ha cambiado en múltiples ocasiones, anteriormente era conocida como linfoma de células blásticas *natural killer* (NK) y leucemia agnular de células NK.²

La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas afecta principalmente a hombres mayores (edad media, 70 años) y se caracteriza por lesiones cutáneas con o sin afectación de la médula ósea (MO) y diseminación de células leucémicas en órganos linfoides secundarios.³

MARCO TEÓRICO

Historia

El primer caso reportado fue en 1994, desde entonces, 285 casos se han documentado en la bibliografía médica: 120 de origen francés, 100 ingleses, 45 entre estadounidenses y canadienses, 6 holandeses, 5 españoles, 6 chinos y 3 mexicanos. Puede asociarse con otras neoplasias, como el linfoma no Hodgkin y la leucemia mieloide aguda; sin embargo, su verdadera incidencia se desconoce.⁴

Inicialmente se creía que esta enfermedad derivaba de las células NK, denominándolo linfoma blástico de células NK.

Causa

En la actualidad se desconoce la causa; sin embargo, se sigue estudiando, el cariotipo com-

plejo, la afectación de 12p13 y los rearrreglos de MYC son las más comunes.

Los estudios moleculares han demostrado mayor expresión de BCL2, TCL1A/B y MYC en la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, teniendo participación el factor de transcripción TCF4.³

Otras alteraciones incluyen: -5, del (5q), -7, del (7q), del (9q), del(11q) y del(13q), inactivación de supresores de tumores (RB1, TP53, CDKN2A), activación de oncogenes (NRAS, KRAS) y mutaciones en regulares epigenéticos (TET2, TET1, DNMT3A, IHD2).⁵

El diagnóstico generalmente se establece mediante biopsias de piel. Es necesario aplicar inmunohistoquímica adecuada para reconocer esta rara enfermedad.

Se definen varios marcadores IHC (TCL-1, BDCA-2, CD2AP) para la diferenciación de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas de sus imitadores. TCL-1 se expresa en el 90% de los casos de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas y solo en el 17% de los c-AML.⁶

Respuesta al tratamiento

El enfoque estándar para los pacientes elegibles ha sido la quimioterapia de inducción en dosis altas, preferiblemente con regímenes basados en la leucemia linfoblástica aguda, seguida de consolidación con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (aloHSCT).⁷

La respuesta completa se definió como la desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad, con normalidad de todos los valores de laboratorio y radiológicos.

La respuesta parcial se definió como reducción de la enfermedad de más del 50%.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 25 años de edad, originaria y residente de Zacapu, Michoacán, México.

Acudió al servicio de urgencias refiriendo cefalea intensa generalizada, acúfenos, dolor abdominal intenso y vómito posprandial de contenido gástrico, fiebre de 39°. Refiere lesiones dérmicas hipercrómicas de bordes elevados, no dolorosas ni pruriginosas.

Antecedentes heredofamiliares: negó familiares de primera línea con cáncer, alteraciones genéticas, malformaciones o enfermedades crónico-degenerativas.

Antecedentes personales no patológicos: habitaba en vivienda urbana, contaba con todos los servicios, tenía convivencia con animales (un perro), contaba con drenaje, luz y agua potable.

Antecedentes personales patológicos: anemia crónica no clasificada. Cesárea hacía dos años. Dos transfusiones previas. Negó padecimientos alérgicos y traumatismos.

Antecedentes ginecoobstétricos: menarquia a los 11 años de edad, ritmo regular 28 x 4. Inicio de vida sexual activa: 17 años de edad. Parejas sexuales: 3, heterosexual. Método de planificación familiar: anticonceptivos hormonales orales. Número de embarazos: 1, cesárea: 1 hacía dos años secundaria a falta de progresión de trabajo de parto.

La paciente inició el 17 de septiembre de 2019 con lesión hiperpigmentada en la región poplíteo en el miembro inferior derecho de aproximadamente 2 cm de diámetro, de bordes irregulares, sin elevación cutánea, no dolorosa al tacto, valorada por el servicio de medicina interna que solicitó biopsia de la lesión cutánea y estudios de laboratorio.

La paciente refirió iniciar el 9 de septiembre con dolor abdominal intenso difuso, mal localizado, sin atenuantes, así como eventos eméticos, intolerancia a la vía oral e hipertermia no cuantificada.

A la exploración física a su ingreso se encontró con mucosas bien hidratadas, hiposfagmia, ruidos cardíacos rítmicos, buena intensidad y frecuencia cardíaca, ruido respiratorio presente en ambos hemitórax, sin agregados.

En el tórax se observaron pápulas violáceas y placas en el tórax, la espalda y las extremidades.

Figura 1

Se encontró abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación media, peristalsis presente, no se palparon visceromegalias. Se apreciaron lesiones nodulares violáceas que no desaparecían a la digitopresión.

El 17 de septiembre de 2019 se encontró lo siguiente: Hb: 4.40 g/dL, Hto: 13.60%, plaquetas: 155 mil/ μ L, leucocitos: 1.40 mm³; VSG 76 mm/h, TP: 14.1 seg, TPT 28.8 seg, INR 1.09.



Figura 1. Lesiones en tórax posterior que abarcan la totalidad de la piel, lesiones purpúricas y lesiones nodulares.

Se ingresó con diagnóstico de probable vasculitis-dengue hemorrágico.

El 19 de septiembre de 2019 se encontró Hb: 4.80 g/dL, Hto: 14.80%, plaquetas 124 mil/ μ L, leucocitos: 1.32 mm³, TP 15.0 seg, TPT 31.2 seg, INR 1.16, TGP 103 U/L, TGO 226 U/L, FA 299 U/L.

Se transfundieron tres paquetes globulares, se indicó dieta blanda y se realizó ultrasonido de hígado y vías biliares con reporte normal estructural.

Se inició terapia con 150 mg de cloroquina cada 24 horas el 20 de septiembre con mejoría clínica y disminución de las lesiones dérmicas. El resultado de estudio de laboratorio para dengue, Zika y chikunguña fueron negativos.

Se solicitó valoración por reumatología y se solicitó determinación de anticuerpos específicos y panel inmunológico, así como biopsia de la lesión cutánea primaria.

El 20 de septiembre de 2019 se obtuvo lo siguiente: Hb: 7.80 g/dL, Hto: 23.0%, plaquetas 147 mil/ μ L, leucocitos 1.87 mm³, urea 14.69 mg/dL, BUN 7 mg/dL, creatinina 0.45 mg/dL, BD 1.197 mg/dL, BI 1.20 mg/dL, TGP 90 U/L, TGO 172 U/L, FA 299 U/L, DHL 453 U/L.

En espera de resultados de biopsia y estudios inmunológicos se decidió dar de alta por alto riesgo de infección nosocomial.

El 1 de octubre de 2019 la paciente reingresó al servicio de medicina interna al padecer dolor abdominal en el mesogastrio con intensidad 9/10 en escala EVA, acompañado de gingivorragia, hematuria macroscópica, rectorragia, fiebre y malestar general.

A la exploración física se encontró consciente, orientada, letárgica, con edad aparente acorde

a la cronológica, con deshidratación moderada, con equimosis en el rostro, fascies dolorosa y sangrado evidente de encías. **Figura 2**

En el tórax se observaron múltiples lesiones purpúricas, sin afectación cardiorrespiratoria; abdomen blando, depresible, globoso a expensas de panículo adiposo, con equimosis, lesiones purpúricas no dolorosas, sin áreas descamativas, peristalsis presente, dolor a la palpación media y profunda en el mesogastrio, no se palparon visceromegalias, sin datos de irritación peritoneal. **Figura 3**

Las extremidades estaban íntegras con equimosis, reflejos conservados, pulsos periféricos presentes, llenado capilar de 2 segundos.



Figura 2. Lesiones faciales violáceas nodulares de bordes irregulares que no afectan los párpados.

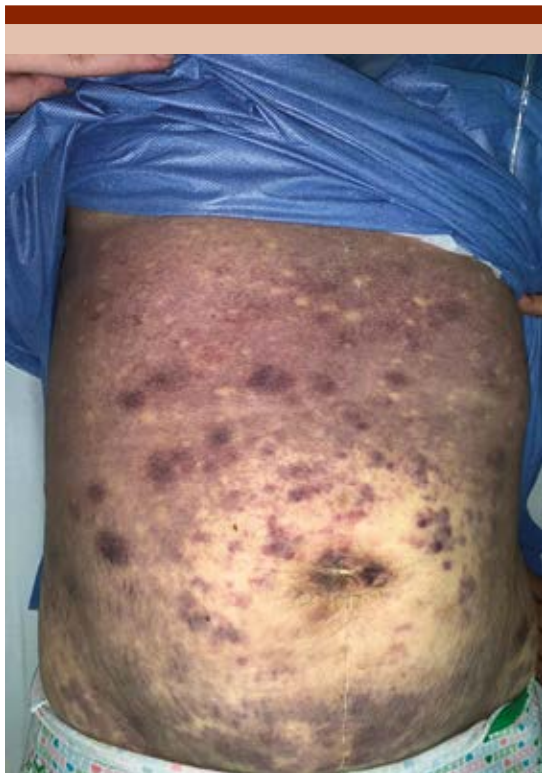


Figura 3. Lesiones nodulares en el abdomen hiperpigmentadas, violáceas no dolorosas.

Se ingresó con el diagnóstico de probable lupus eritematoso en estudio. En espera de resultado de pruebas inmunológicas y biopsia cutánea.

Se iniciaron pulsos de 1 g de metilprednisona en 100 cc de solución salina al 0.9% cada 24 horas, etamsilato 250 mg IV cada 6 horas, vitamina C 1 g cada 6 horas y se solicitaron estudios de laboratorio completos, que arrojaron los siguientes resultados: Hb: 4.8 g/dL, Hto: 14.2%, plaquetas: 120 mil/ μ L, leucocitos: 1.30 mm^3 , urea 16.79 mg/dL, BUN 9 mg/dL, creatinina 2.45 mg/dL, BD: 2.97 mg/dL, BI: 2.20 mg/dL.

El 15 de octubre de 2019 se encontró: urea 26.24 mg/dL, BUN 12 mg/dL, creatinina 0.44 mg/dL, ácido úrico 4.2 mg/dL, coles-

terol total 154 mg/dL, triglicéridos 250 mg/dL, proteína C reactiva 1.21 mg/dL. Complemento C3 129.1 ng/dL, complemento C4 56.3 ng/dL, Anticuerpos anti-Sm 1.20 UR/mL, anticuerpos anti-SSA (RO) 3.72, anticuerpos anti-DNA: 1.38.

El resultado de la biopsia cutánea fue: infiltrado difuso, monomorfo, con células blásticas de tamaño medio, núcleo irregular, cromatina laxa y uno o varios nucléolos.

Citoplasma escaso y sin gránulos. El infiltrado ocupaba la dermis y característicamente no afectaba la epidermis. No se observaron plasmocitos, eosinófilos, angiocentrismo ni destrucción vascular. **Figura 4**

DISCUSIÓN

La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides es una enfermedad poco frecuente. Representa menos del 1% de los casos de leucemias agudas y un 0.7% de los linfomas cutáneos.

La manifestación inicial común son las lesiones cutáneas, la mayor parte de las veces se

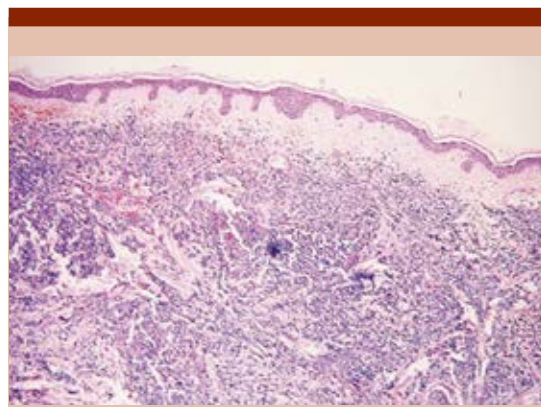


Figura 4. Biopsia de piel que muestra denso infiltrado monomorfo, difuso que ocupa la dermis y no afecta la epidermis.

encuentra que los pacientes tienen afectación multisistémica al momento del diagnóstico.

Se trata de un tumor agresivo, derivado de precursores de las células dendríticas plasmocitoides (también conocidas como células productoras de interferón de tipo 1 o monocitos plasmocitoides), con predilección por la piel y la médula ósea.

Es una enfermedad quimiorresistente; sin embargo, respecto a la elección de la inducción basada en régimen contra la leucemia, todos los regímenes como ciclo hiperfraccionado fosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametuno que se alterna con dosis altas de metotrexato y citarabina (hyperCVAD) han mostrado más éxito que los regímenes basados en leucemia mieloide aguda; sin embargo, el pronóstico sigue siendo malo, con mediana de supervivencia típicamente menor de dos años.

Aunque esta enfermedad afecta predominantemente a hombres con una relación 3:1, con un promedio de edad de 67 a 70 años de edad, nuestra paciente era mujer, joven, que inició con una lesión primaria en el hueso poplíteo, que inicialmente medía 2 cm y en menos de dos semanas las lesiones invadieron gran parte de la piel.

La afectación cutánea ocurre en el 100% de los casos y se manifiesta con lesiones tipo pápulas, nódulos o placas eritemato-violáceas, que infiltran la dermis; las lesiones pueden ser mixtas en las diferentes regiones de la piel.

El daño sistémico generalmente afecta sangre periférica y médula ósea con trombocitopenia marcada, existencia de blastos en el frotis sanguíneo, contra lo cual puede ofrecerse la opción terapéutica de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH); sin embargo, la respuesta al tratamiento es transitoria con recaída a los 6-9 meses.

No obstante, hay que tener en cuenta que la NCDP se diagnostica a menudo en pacientes de edad avanzada con comorbilidades, no aptos a aloTPH o de terapia intensiva. La radioterapia puede ser eficaz en la enfermedad localizada, pero la recaída es muy habitual, por lo que se reserva para pacientes de edad avanzada no aptos a tratamiento intensivo.

Puede haber infiltración mesentérica con firme adherencia ganglionar a la raíz del mesenterio, causando dolor abdominal intenso, difuso, que no cede ante analgésicos.

CONCLUSIONES

Se comunicó el caso de una paciente con diagnóstico tardío de neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides por ser una afección poco frecuente con pocos casos publicados en la bibliografía científica, ya que su diagnóstico implica un reto médico pues se asemeja a diferentes afecciones autoinmunitarias, como el lupus eritematoso o la púrpura trombocitopénica idiopática.

Esta enfermedad ha mostrado un pronóstico adverso con escasas alternativas de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Contreras L, Mercado L, Delgado C, Cabezas C, et al. Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas con respuesta inicial a quimioterapia y recaída en sistema nervioso central: Caso clínico. *Revista Médica de Chile* 2017; 145 (1). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000100015>.
2. Contreras-Ruiz F, Esparza-Sandoval A, Aguilar-Del Ángel S, Pezina-Cantú C, et al. Leucemia de células dendríticas plasmocitoides. *Rev Hematol Mexico* 2020; 21 (1).
3. Serio B, Giudice V, D'Addona M, Guariglia R, et al. A case series of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia. *Translational Medicine UniSa* 2020; 23.
4. Jácome-Sánchez E, CSNHDP. Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides blásticas. *Revista Médica Vozandes*. 2019; 30(2).

5. Flores-Angulo C, Chona Z, Sánchez M, Salazar M, Hennig H. Neoplasia blástica de células dendríticas. *Revi Perú Med Exp Salud Publica* 2019; 36 (2). <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.3779>.
6. Demiröz AS, Demirkesen C, Salihoglu A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia: A single center experience. *Turk J Haematol* 2020; 37 (1): 48-52. doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0195.
7. Kerr D, Zhang L, Sokol L. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20 (1): 9. doi: 10.1007/s11864-019-0605-x.
8. Suzuki Y, Kato S, Kohno K, Satou A, et al. Clinicopathological analysis of 46 cases with CD4 + and/or CD56 + immature haematolymphoid malignancy: reappraisal of blastic plasmacytoid dendritic cell and related neoplasms. *Histopathology*. 2017; 71 (6): 972-984. doi: 10.1111/his.13340.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7276

Acquired hemophilia A secondary to Epstein-Barr virus infection.

Hemofilia A adquirida secundaria a infección por virus de Epstein-Barr

Ana Lilia Peralta-Amaro,^{1,3} Adriana Vázquez-Hernández,^{1,3} Claudia Hernández-Martínez,^{1,3} Eniel Alonso Oliva-Pérez,¹ Arturo Olvera-Acevedo,^{1,3} Olga Lidia Vera-Lastra,^{1,3} Jaime García-Chávez,^{2,3} Abihai Lucas-Hernández^{1,3}

Abstract

BACKGROUND: Acquired hemophilia A is a bleeding disorder that is usually presented as an idiopathic entity; nevertheless, it has been attributed to other factors, such as autoimmune, malignancy, infections, among others. The diagnosis is made when autoantibodies against epitopes of factor VIII (FVIII) are evidenced, causing the neutralization of the FVIII coagulant activity.

CLINICAL CASE: A 34-year-old female patient that presented with coagulopathy after Epstein-Barr virus (EBV) infection verified by IgG against the nuclear antigen of EBV, secondary causes, like autoimmune, pregnancy, drugs, and others were ruled out. This patient improved after receiving treatment with factor VIII, and complete remission was obtained with rituximab and steroids. After a three-year follow up there has not been any new episode of coagulopathy.

CONCLUSIONS: Acquired hemophilia A is a life-threatening entity, if not diagnosed and treated promptly it can be fatal. To the best of our knowledge, this is the first case of Epstein-Barr virus-associated acquired hemophilia A.

KEYWORDS: Hemophilia A; Epstein-Barr virus; Factor VIII.

Resumen

ANTECEDENTES: La hemofilia A adquirida es un trastorno hemorrágico que suele manifestarse como una enfermedad idiopática; sin embargo, se ha atribuido a otros factores, como autoinmunitario, malignidad, infecciones, entre otros. El diagnóstico se establece cuando se evidencian autoanticuerpos contra epítomos del factor VIII (FVIII), que provocan la neutralización de la actividad coagulante del FVIII.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 34 años que tuvo coagulopatía posterior a infección por virus de Epstein-Barr (EBV) comprobada por IgG contra el antígeno nuclear de EBV; se descartaron causas secundarias, como autoinmunitaria, embarazo, fármacos, entre otras. La paciente mejoró tras recibir tratamiento con factor VIII y se obtuvo remisión completa con rituximab y esteroides. Tras tres años de seguimiento no ha habido ningún nuevo episodio de coagulopatía.

CONCLUSIONES: La hemofilia A adquirida es una afección que amenaza la vida, si no se diagnostica y trata oportunamente puede ser mortal. Hasta donde sabemos, éste es el primer caso de hemofilia A adquirida asociada con el virus de Epstein-Barr.

PALABRAS CLAVE: Hemofilia A; virus de Epstein-Barr; factor VIII.

¹ Department of Internal Medicine.

² Department of Hematology.
Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City, Mexico.

³ Division of Post-graduate Studies, Faculty of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico.

Received: January 2022

Accepted: March 2022

Correspondence

Abihai Lucas Hernández
abihai.lucas1991@gmail.com

This article must be quoted: Peralta-Amaro AL, Vázquez-Hernández A, Hernández-Martínez C, Oliva-Pérez EA, Olvera-Acevedo A, Vera-Lastra OL, García-Chávez J, Lucas-Hernández A. Acquired hemophilia A secondary to Epstein-Barr virus infection. Hematol Méx 2021; 22 (4): 266-270.

BACKGROUND

Acquired hemophilia A is a rare, acquired bleeding disorder due to the development of autoantibodies directed against epitopes of Factor VIII (FVIII), causing the neutralization of the FVIII coagulant activity. The autoantibodies against FVIII differ from alloantibodies against FVIII of hemophilia A (HA). In the general population, the incidence of acquired hemophilia A is 1 to 4 cases per million inhabitants and 80% of cases occur in people over 65 years of age.^{1,2}

Regarding the etiology, 50% of the cases are idiopathic and the rest is distributed between autoimmune, malignancy, pregnancy, infections, drugs, monoclonal gammopathy of undetermined significance, rheumatic polymyalgia, dermatological diseases, blood products transfusion, and other disorders.^{1,2}

In acquired hemophilia A pathophysiology neutralizing antibodies, IgG1 and IgG4 subclasses, are developed. These autoantibodies are mainly directed against the A2 and C2 epitopes of the FVIII molecule. It seems that global coagulation is more suppressed in acquired hemophilia A than in severe HA due to the inhibition of Factor IX activated (FIXa)-dependent factor X (FX) activation in the presence of anti-C2 autoantibodies against FVIII.¹

The clinical picture of acquired hemophilia A is an abnormal bleeding that can be life threatening in a person without a history of coagulopathy. The bleeding predominates in the skin, muscles, soft tissues, mucosa, retroperitoneum, genitourinary system, and lung, while hemarthrosis are rare.² Acquired hemophilia A is suspected when a prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT) is evidenced and that does not correct with plasma, followed by demonstration of diminished FVIII activity and the presence of autoantibodies with neutralizing activity against FVIII measured with the Bethesda Nijmegen

modified assay, which allows the titration of the autoantibody in Bethesda Units/mL (BU/mL).^{1,3} A Bethesda Unit (BU) is the antibody potency required to inactivate 50% of normal FVIII activity; however, antibody titers do not correlate with prognosis, differing from congenital hemophilia.⁴

Once the diagnosis of acquired hemophilia A has been made, treatment aims to control and prevent bleeding, eradicate the inhibitor through immunosuppressive treatment (IST), and treat the underlying disease when it exists.^{2,5} Herein we present the case of a middle-aged woman with acquired hemophilia A that began after Epstein-Barr virus infection.

CASE REPORT

A 34-year-old female patient with odynophagia history treated as bacterial pharyngitis with tetracycline, azithromycin, ceftriaxone, and dexamethasone for two weeks. At which time edema and ecchymosis were added in the pelvic limbs, vasculitis was suspected, and azathioprine and steroid were administered at unspecified doses without response. Two weeks later, she was admitted to the intensive care unit due to hemorrhagic hypovolemic shock, mechanical ventilation was required. She had extensive ecchymosis in limbs with secondary edema (**Figure 1**), without evidence of gastrointestinal, lung, or urinary bleeding. She presented bleed-



Figure 1. Ecchymosis on the patient's left arm.

ing at radial arterial puncture sites; with control of bleeding with physical means which subsequently ulcerated and healed (**Figure 2**). Her laboratory tests showed prolonged aPTT, anemia, and high levels of creatinine kinase without kidney damage (**Table 1**). Erythrocytes packs and a single dose of 3000 U of factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA) were administered. Once hemodynamic stability was achieved and mechanical ventilation was withdrawn, a coagulopathy approach was started. A decrease in FVIII activity and inhibitor against FVIII were found (**Table 1**), concluding the diagnosis of



Figure 2. Scars in radial artery puncture sites with bleeding history and control of it with physical means.

acquired hemophilia A. Soft tissue ultrasound demonstrated intramuscular and subcutaneous hematomas (**Figure 3**). Underlying immunological and neoplastic diseases were ruled out. Due to upper respiratory infection history, antibodies against the Epstein-Barr virus (EBV) were requested with a report of IgG 60.43 (positive > 1.0), IgM 0.38 (positive > 1.0), and IgG against the nuclear antigen of EBV 20.67 (positive > 1.0), negative heterophile antibodies, indicative of EBV infection history. We concluded EBV-associated acquired hemophilia A.

Treatment was given with four weekly doses of rituximab 375 mg/m² body surface plus prednisone 1 mg/kg/day (four weeks with subsequent gradual dose reduction). The patient achieved complete remission at 9 months of follow-up. During the three-year medical follow-up, there was no evidence of relapse or development of autoimmune or neoplastic disease.

DISCUSSION

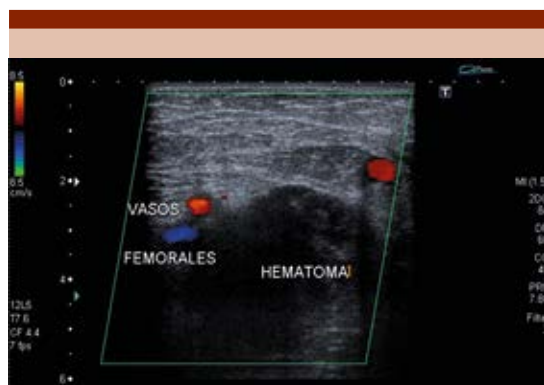
We present the case of a woman, without personal or family history of bleeding disorders, with unexplained severe bleeding and aPTT prolongation in which acquired hemophilia A was concluded. The initial diagnostic approach consists of ruling out the presence of heparin and lupus anticoagulant; subsequently, mixing studies must be performed with dilution in plasma and if there is no correction of aPTT, the presence of an acquired inhibitor against any of the coagulation factors should be considered.⁴ Once the diagnosis of acquired hemophilia A has been made, it should be investigated whether there is an associated cause.³ This case, to our knowledge, could correspond to the first case of Epstein-Barr virus-associated acquired hemophilia A.

The treatment is aimed to control and prevent bleeding, avoid any invasive procedure, eradicate the inhibitor by IST, and treat the underlying

Table 1. Blood tests

	Before immunosuppressive treatment	After immunosuppressive treatment	Reference parameters
Hemoglobin, g/dL	6.7	14.2	12-18
Leucocytes, K/mL	29.4	7.6	4.5-10.0
Platelets, K/mL	259	400	150-450
Reticulocytes, %	25	1	0.5-2.5
Creatinine kinase, U/L	7250	80	50-150
Creatinine, mg/dL	1.07	0.8	0.7-1.3
PT, seconds	14	13	11-15
aPTT, seconds	80	32	25-35
Factor VIII, %	2	52	50 -150
FVIII inhibitor, BU/mL	53	0	0

PT: prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time; BU: Bethesda unit.

**Figure 3.** Soft tissue ultrasound demonstrating subcutaneous bruising.

disease.^{5,6,7} We controlled acute bleeding with bridging therapy or bypassing the inhibitor activity using activated prothrombin complex concentrates (APCC). The FEIBA is the most used among the APCC.^{3,7,8} In the case of our patient, we used a single dose of 3000 U FEIBA.

First-line IST includes steroids and cyclophosphamide, whereas rituximab, azathioprine, cyclosporine, mycophenolate, vincristine, immunoadsorption, and plasmapheresis are

second-line IST.⁷ Aggarwal et al. proposed an algorithm that incorporates rituximab based on inhibitor titers: 1) for patients with mild bleeding and inhibitor titers of <5 BU, monotherapy with steroids is warranted; 2) for patients with severe bleeding and low to intermediate titers (< 30 BU) or an inadequate response to prednisone as monotherapy, rituximab is added. 3) For patients with titers ≥ 30 BU, multiple approaches including rituximab, cyclophosphamide, and prednisone are used.⁸ Nowadays, there are three accepted IST regimens: steroids alone, steroids plus cyclophosphamide, and rituximab with or without steroids.⁵

With IST, patients are expected to achieve a partial remission (PR) or complete remission (CR). The PR is defined as restored FVIII > 50 IU/dL and the absence of active bleeding after stopping any hemostatic treatment for more than 24 hours. CR involves PR associated with the absence of inhibitor detection, use of prednisone < 15 mg/day, and discontinuation of any other immunosuppressive drug. Good prognostic factors to achieve PR are FVIII > 1 IU/dL and inhibitor titers < 20 BU/mL. Poor prognostic factors to achieve PR are FVIII < 1 IU/dL, inhibitor titers > 20 BU/

mL, and anti-FVIII autoantibodies type IgA.⁶ Furthermore, a score of ≥ 2 on the World Health Organization scale, presence of neoplasms, and age > 65 years are associated with low survival.⁵

The acquired hemophilia A remission is expected in 60-80% of patients in 5-6 weeks with IST. A PR is expected in less than three weeks with steroid monotherapy if exist good prognostic factors, although this response may be faster and in high percentage, if they are combined with cyclophosphamide (50% vs 80%). If there is no response (inhibitor does not decrease or FVIII does not increase) after 3-5 weeks with first-line IST, a second-line treatment may be considered; the most widely used is rituximab. Initial monotherapy with rituximab achieves CR in 42% of cases and when is combined with a steroid, or with cyclophosphamide plus steroid, this remission rises to 67%. The rituximab can achieve CR in patients who have not responded to first-line treatment, especially in those with high inhibitor titers (> 100 -200 BU/mL).⁵⁻¹¹

After achieving remission, relapses have been reported in 18% of patients treated with steroids, 12% of those treated with steroids plus cyclophosphamide, and $< 3\%$ of those treated with rituximab-based regimens. There are no specific treatment regimens for relapses; however, rituximab has been proposed as maintenance therapy.^{6,8,11} The estimated mortality of acquired hemophilia is $> 20\%$ in patients older than 65 years and in those with underlying malignancy.⁵

CONCLUSIONS

Our patient had not only life-threatening bleeding but also had high levels of inhibitors, which is why management with rituximab and steroids was considered from the beginning, according to the scheme proposed by Aggarwal et al. Our patient achieved a complete response at the 9-month follow-up. Acquired hemophilia A is

a life-threatening entity if not diagnosed and treated promptly it can be fatal. To the best of our knowledge, this is the first case of Epstein-Barr virus-associated acquired hemophilia A.

REFERENCES

1. Mazzucconi MG, Baldacci E, Ferretti A, Santoro C. Acquired haemophilia A: An intriguing disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020; 12 (1): e2020045. doi: 10.4084/MJHID.2020.045.
2. Franchini M, Vaglio S, Marano G, Mengoli C, Gentili S, Pupella S, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology* 2017; 22 (9): 514-20. doi: 10.1080/10245332.2017.1319115.
3. W Collins P, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013; 162 (6): 758-73. doi: 10.1111/bjh.12463.
4. García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Acquired hemophilia. *Gac Med Mex* 2020; 156 (1): 67-77. doi: 10.24875/GMM.19005469.
5. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017; 92 (7): 695-705. doi: 10.1002/ajh.24777.
6. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015; 125 (7): 1091-97. doi: 10.1182/blood-2014-07-587089.
7. Sborov DW, Rodgers GM. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2013; 161 (2): 157-65. doi: 10.1111/bjh.12228.
8. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, Boggio L, Green D, Weksler BB, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia* 2005; 11 (1): 13-19. doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.01060.x.
9. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109 (2): 546-51. doi: 10.1182/blood-2006-04-017988.
10. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012; 120 (1): 47-55. doi:10.1182/blood-2012-02-409185.
11. Loloi J, Moroi MK, Songdej N, Al-Mondhiry HA. Long-term outcomes in the treatment of acquired hemophilia A: a 16-year single institution prospective cohort experience. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31(1):43-47. doi: 10.1097/MBC.0000000000000874.

Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista de Hematología, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Sólo debe ingresar a <https://www.revisionporpares.com/index.php/RHematol/login>, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Luis Villela a: luisvillela@yahoo.com

En el enlace <https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/> podrá encontrar una guía para hacer uso del sistema.

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, descripciones, dirección para envío de correspondencia al editor.
2. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los casos *clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.

Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución, el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.
3. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración enseguida de las referencias bibliográficas.
4. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo de texto.
5. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
6. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
7. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen se proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
8. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
9. **Texto.** Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se trata de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Introducción.** Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos

los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
- d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias, para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.
- e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, se agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:26-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma: Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

10. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Revista de Hematología se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido.

Si tiene dudas puede dirigirse al editor, Dr. Luis Villela, al correo: luisvillela@yahoo.com

Articles must be sent electronically through the management system OJS (Open Journal System) Nieto Editores of the Journal of Hematology, together with the copyright transfer format (signed by all the authors) and confirm that it is an article unpublished. You just have to enter: <https://www.revisionporpares.com/index.php/RHematol/login>, register and follow step by step to upload your files, which will be evaluated by pairs. The works not accepted will be returned to the main author by adding a copy to the editor Luis Vilella to: luisvillela@yahoo.com

In the link <https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/> you can find a guide to use the system.

Manuscripts should be made following recommendations of the International Committee de Medical Journal Editors (N Engl J Med 1997;336:309-15) and adjusted to the following guidelines.

1. Sections are ordered in the following form: page title, structures abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.
2. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.
The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors' identification should be done superscript Arabic numbers.
3. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.
4. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined, in the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.
5. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.
6. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.
7. **Type or articles:** the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research. Editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.
8. **Summary.** The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results and conclusions. Following this, an abstract written in English will be provided.
9. **Abstract.** This is the right translation of the summary to English.
10. **Text.** Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.
 - a) **Introduction.** Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.
 - b) **Material and methods.** Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated

in the experiments (patients or laboratory animals, including controls). Identify methods, devices (name and address of the manufacturer in parentheses) and detailed procedures for others to reproduce the results. Briefly explain formerly published methods which are not widely known, describe new or substantially modified methods, manifesting the reasons why you used them and assessing their limitations. Identify every single medication and chemical product used, with generic name, dose and route of administration.

- c) **Results.** Present them following in a logical sentence. Do not repeat data from tables or figures within the text; just emphasize or summarize the pertinent observations.
- d) **Discussion.** Emphasize new and important aspects of the study. Do not repeat details in the data or other information previously mentioned in other sections. Explain the meaning of the results and their limitations, including their consequences for future research. Establish the connection of the conclusions with the study objectives and refrain from making general statements and making conclusions without support. Suggest a new hypothesis when it is justified.
- e) **References.** Number the references consecutively following the appearance order in the text (identify the references within the text with superscript numbers without parentheses). When the text need punctuation, the reference will be annotated after the pertinent signs. To refer the name of a journal use abbreviations listed every year in the January number of the Index Medicus. The term "personal communication" should not be used. On the other hand, it is allowed to use the expression "in press" when it refers to an already accepted text by some journal, but when the information comes from texts sent to a journal which has not accepted yet, it should be referred to as "non-published observations". All authors should be mentioned when there are six or less, when there are more, add the words *and cols.* (in the case of national authors) or *et al.* (if foreigners). If the cited article is located in a supplement, add suppl X between the volume and the initial page.

In the case of a journal, bibliographic citations will be ordered in this way:

Torres BG, García RE, Robles DG et al. Late complications of diabetes mellitus of pancreatic origin. *Rev Gastroenterol Mex* 1992;57:226-229.

In the case of books or monographs, reference will be:

Hernández RF. *Anatomy manual*. 2nd edition. Mexico: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

In the case of a book chapter, indicate the author(s) in the chapter, the name of the chapter, city of publishing house, the book's editor, year and pages.

11. **Transfer-of-copyright.** Along with the manuscript, deliver a letter signed by all the authors, with the following paragraph: "The undersigned author(s) transfer all copyrights to the journal, which will be the holder of all submitted material for publication". This transfer will be valid only in the case that the journal publishes the paper. No material can be reproduced without the journal's authorization.
12. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

Hematología reserves the right to make changes or include modifications in the study in order of better understanding of such, without modifying its content.

If you have any questions, you can contact the editor, Dr. Luis Vilella, at the email: luisvillela@yahoo.com

Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN REVISTA DE HEMATOLOGÍA, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE

FIRMA

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE

FIRMA

LUGAR: _____ FECHA: _____