

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



Vol. 23 No. 2, 1994 [ver índice]

PACIENTE CON UN SINDROME MIELOPROLIFERATIVO CRONICO Y TRASTORNOS HEMORRAGIOPAROS

Editor: Dr. Ricardo Gazitua H.

Participantes: Drs. Gonzalo Grebe B., Helmar Rosenberg G., Pablo Lira V.
Pontificia Universidad Católica de Chile

Paciente de 68 años, de sexo masculino, que consulta por un aumento de volumen del muslo izquierdo, de una semana de evolución, debido a un golpe en la zona, y que posteriormente se extendió a la pierna y el pie del mismo lado, junto a equimosis y dolor a la movilización. En un comienzo fue visto por un médico, que le indicó naproxeno (1 g al día) y clorizanona (400 mg/día), junto a kinesiterapia, obteniéndose sólo una mejoría parcial. Por esta razón es traído al Servicio de Urgencia y hospitalizado. Dentro de su historia destacaba un compromiso del estado general de 6 meses de evolución, y una baja de peso estimada en 14 kilos.

El paciente presentaba una hipertensión arterial por más de 10 años, en tratamiento irregular con propranolol 40 mg/día. Era bebedor ocasional, y había dejado de fumar 6 años antes (fumó 2 cigarrillos diarios por 30 años).

Al ingreso estaba orientado en tiempo y espacio, moderadamente enflaquecido e intensamente pálido, junto a leve ictericia de piel y mucosas. No había adenopatías. En el examen segmentario destacaba un hígado a 3 cm bajo el reborde costal. No había esplenomegalia. El muslo izquierdo estaba aumentado de volumen, con edema y equimosis; la extremidad presentaba impotencia funcional, debido a dolor. El examen neurológico era normal al ingreso. Fue evaluado por traumatólogos, quienes atribuyeron el aumento de volumen al traumatismo descrito, con formación de un gran hematoma, el cual fue disminuyendo progresivamente, al igual que la impotencia funcional. El estudio radiológico no mostró foco de fractura ni evidencias de hueso patológico.

Ingresó con una intensa anemia. Después de transfundir 3 U de glóbulos rojos, el hematócrito era sólo 26,5%. Considerando que esta anemia era bien tolerada, es muy probable que viniera desarrollándose de bastante tiempo antes, aunque el hematoma del muslo contribuyó a acentuarla. El recuento de plaquetas era de 179.000/dl y de leucocitos 15.600/dl, con 62% de linfocitos; la VHS fue de 162 mm/h. La evaluación de la hemostasia al ingreso mostró un tiempo de protrombina (TP) de 69% y un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) de 45 seg. Por el trastorno hematológico se realizó un mielograma y una biopsia de médula ósea, que mostraron una extensa infiltración por un proceso linfoproliferativo de tipo leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma no Hodgkin (LNH), linfocítico.

Dentro del estudio efectuado se constató una Rx de tórax sin masas ni sombras patológicas; una TAC de abdomen mostró el bazo difusamente aumentado de tamaño y adenopatías retroperitoneales de hasta 1,8 cm (Figura 1). Una electroforesis de proteínas plasmáticas mostró un aumento monoclonal en gamma de 4,2 g/dl; una inmunofijación sérica presentaba

un componente monoclonal tipo IgM lambda; la cuantificación de inmunoglobulinas reveló una IgM de 3700 mg/dl (VN 50-200).

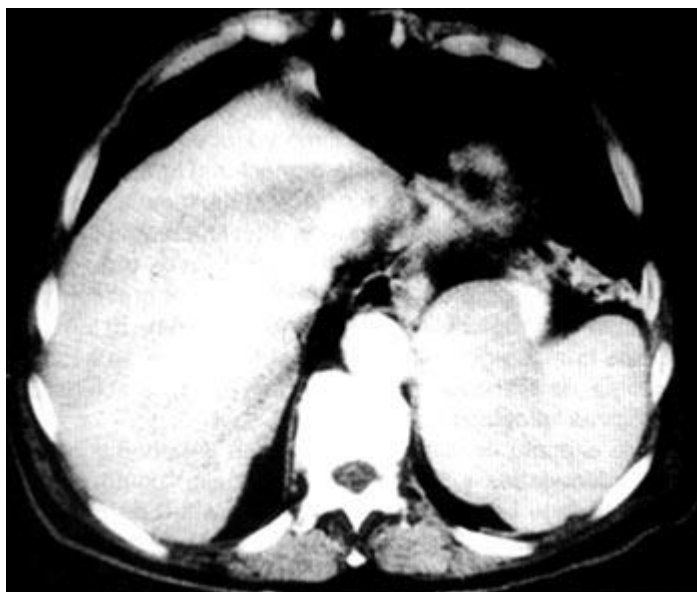


Figura 1. Tomografía axial computada de abdomen que muestra el bazo claramente aumentado de tamaño.

Seis días después del ingreso presentó bruscamente un episodio de hemiparesia braquiocrural derecha, sin compromiso de conciencia, cefalea, vómitos ni convulsiones. Evaluado en ese momento por neurólogo, lo encontró lúcido, con paresia braquial y plejia crural derechas, con esbozo de Babinski, junto a hipoestesia ipsilateral; pares craneanos normales y sin signos cerebelosos ni meníngeos. El TAC de cerebro reveló un hematoma en centro semioval izquierdo que comprometía hasta corteza (Figura 2.). Aproximadamente 6 horas después del accidente vascular encefálico, el paciente se encontraba en sopor mediano y con anisocoria, signos que no estaban presentes en las horas previas. Se indicó un segundo TAC cerebral para evaluar la necesidad de cirugía. Este mostró un crecimiento del hematoma, pero se decidió seguir tratamiento médico. Se trasladó a la unidad de cuidados intensivos médicos, donde se trató con dexametasona, fenitoína y medidas de soporte general. Los exámenes de ese momento mostraban un TTPA >100 seg, TP 70%, productos de degradación del fibrinógeno >10 - <40 \hat{E} g/ml, fibrinógeno 295 mg/dl, hematócrito 29,9%, recuentos de leucocitos 139.000/dl, recuento de plaquetas 289.000/dl. Evolucionó con profundización del compromiso de conciencia, llegando al coma. Fue reevaluado con neurocirujanos, y estando de acuerdo con la familia, se decidió no tomar una conducta invasiva, falleciendo al día siguiente. Alcanzó a estar 8 días hospitalizado.



Figura 2. Tomografía axial computada de cerebro que muestra un hematoma parietal izquierdo.

Hipotesis diagnósticas

1. AVE hemorrágico de hemisferio izquierdo
2. Síndrome linfoproliferativo tipo LLC-LNH linfocítico, gamopatía monoclonal secundaria.
®Alteración secundaria de la coagulación?
3. Hipertensión arterial crónica.

Comentario preneecropsia

Dr. Gonzalo Grebe. En resumen, se trataba de un paciente de 68 años, hipertenso antiguo con compromiso del estado general, baja de peso importante, que a raíz de traumatismo moderado presentó un gran hematoma en extremidad inferior. Al ingreso se demostró una anemia importante, linfocitosis absoluta, VHS >100 mm/h, infiltración de la médula ósea por elementos linfoides pequeños, esplenomegalia, adenopatías retroperitoneales y gamopatía monoclonal IgM lambda (sobre 3.000 mg/dl).

Durante su hospitalización presentó hemiparesia braquiocrural derecha, hipoestesia, Babinski y compromiso de conciencia, que progresó al coma profundo, demostrándose un hematoma en centro semioval izquierdo, hasta corteza, que progresó paralelamente a la profundización del compromiso neurológico. Los parámetros de hemostasia no eran significativamente anormales, salvo en una oportunidad el TTPA >100 seg, siendo anteriormente normal y sin otras manifestaciones sistémicas de sangramiento.

El comentario comprenderá en primer lugar el diagnóstico de su enfermedad basal de tipo linfoproliferativa, asociada a una paraproteína de tipo macroglobulinemia monoclonal, y en segundo lugar el accidente hemorrágico intracerebral y su eventual relación con la afección neoplásica.

Las características citológicas e histológicas de la infiltración de la médula son propias de un proceso linfoproliferativo crónico en el terreno del LNH linfocítico o de la LLC asociado a linfocitosis absoluta en sangre periférica (>5.000) y a una gamopatía monoclonal IgM lambda.

La macroglobulinemia es un término general que se asocia a patología del sistema linfoide de células B derivadas de la médula ósea, que se caracteriza por una cantidad anormal de IgM monoclonal. No hay consenso en cuanto al límite de la IgM en circulación. En 1965 Waldenström, antes que se incorporaran a los laboratorios los métodos actuales de determinación de concentración de inmunoglobulinas, sugirió el valor de 2 g/dl como el nivel apropiado para definir el diagnóstico de macroglobulinemia. En 1972 Mac Kenzie sugirió el nivel de 1 g/dl, en razón que esta cifra se encontraba aproximadamente 5 veces sobre el límite superior de la normalidad. En las revisiones iniciales se destacó que esta patología comprende un espectro de enfermedades, que incluye linfoma, LLC y enfermedad de Hodgkin. Esta visión ha sido discutida y se piensa que la mayoría de los enfermos con componente monoclonal M debieran ser catalogados en una sola entidad.

En el presente, gracias a un mayor refinamiento en la clasificación de los linfomas, es posible encuadrar mejor los procesos linfoproliferativos asociados a IgM monoclonal, aun cuando persisten divergencias de opinión y situaciones patológicas ambiguas. Desde 1970 los autores han dividido los pacientes con componente monoclonal IgM en aquellos con:

- a) macroglobulinemia de Waldenström,
- b) linfoma,
- c) LLC,
- d) IgM mieloma,
- e) gamopatía monoclonal de causa indeterminada IgM.

La macroglobulinemia se caracteriza por extensa infiltración de la médula y de ganglios linfático por linfocitos, linfocitos plasmocitoides y células plasmáticas. El diagnóstico de linfoma se plantea en pacientes en cuya biopsia ganglionar se encuentra infiltración con un predominio de elementos linfáticos, destrucción de la arquitectura ganglionar, extensión de la infiltración fuera de la cápsula y gran predominio de un tipo celular, con mínima expresión de células linfoplasmocitoides y células plasmáticas. Las LLC generalmente se caracterizan por infiltración en médula por elementos linfocitos maduros, y en sangre periférica por linfocitos sobre 7.500/dl, aunque algunos autores han empleado valores de 6.000/dl. En el mieloma IgM se presentan lesiones osteolíticas junto a infiltración por elementos plasmocitoides. La IgM monoclonal de causa indeterminada corresponde a IgM monoclonal sin evidencias de compromiso de sangre periférica, infiltración de la médula o de otro

órgano.

Por otro lado, Lennert ha preferido clasificar estas patologías en:

a) linfomas malignos linfoplasmocíticos,

b) inmunocitomas linfoplasmocitoides, reconociendo tres subcategorías:

- el linfoma linfoplasmocítico que corresponde más frecuentemente a la macroglobulinemia de Waldenström;

- el linfoma linfoplasmocitoide, que comprende a linfocitos pequeños, células linfoplasmocitoides y algunos inmunoblastos;

- variante polimorfa, en que, junto a linfocitos y células linfoplasmocitoides, existen células linfoides de mediano a gran tamaño (que se asimilan a centroblastos, centrocitos).

Sin duda el aporte de los estudios de anticuerpos monoclonales o de biología molecular simplifican y aclaran hoy estos diagnósticos diferenciales.

En resumen, de acuerdo a los elementos citohistológicos descritos en este paciente, es claro que era portador de un proceso linfoproliferativo con extenso compromiso en la médula ósea a expensas de elementos linfoides pequeños, sin aparente diferenciación plasmocitaria y leucemización. En virtud de la asociación a gamopatía monoclonal IgM, el paciente cumple con los atributos de una macroglobulinemia. Desde la vertiente de los LNH, correspondería a un linfoma de linfocitos pequeños, la mayoría de los cuales son difusos y de stirpe B, que cuando secretan IgM monoclonal, generalmente se denominan macroglobulinemia de Waldenström. El 80% de los casos la macroglobulinemia de Waldenström se asocia a un linfoma de linfocitos pequeños que tiene características morfológicas linfoplasmocitoides.

Desde el punto de vista clínico, esta enfermedad tiene modestas adenopatías y hepatoesplenomegalia, como el caso presentado, que además concuerda en la edad de presentación (sobre 60 años) y los síntomas generales de compromiso del estado general, baja de peso secundario a la progresión del proceso neoplásico y síndrome anémico por desplazamiento medular y expansión del volumen plasmático.

Otro elemento clínico de la enfermedad de base tiene relación con el incremento de IgM; dado su alto peso molecular, el 80% de ella se acumula en el intravascular, a diferencia de la IgG, que se encuentra sólo en el 40% en este espacio. Estas altas concentraciones de IgM derivan en mayor viscosidad sanguínea, lo que constituye el llamado síndrome de hiperviscosidad. En este caso, prácticamente no se supo de las alteraciones proteicas en la hospitalización, por lo que no se cuantificó la viscosidad sérica. En general, pacientes con valores superiores a 4 g/dl de IgM tienen una viscosidad aumentada significativamente, que se asocia al síndrome de hiperviscosidad, cuyas manifestaciones centrales son compromiso de funciones neurológicas y sangramiento, relacionado a anormalidades de la coagulación producidas por el incremento de macroglobulina. La fisiopatología de este último trastorno se relaciona a defectos de función plaquetaria, fundamentalmente alteración de la formación del tapón plaquetario por disminución de la adhesividad de las plaquetas, así como con alteraciones de la cascada de la coagulación, por interacción proteína-proteína entre IgM y variados factores de la coagulación. Los pacientes presentan generalmente sangramiento persistente de mucosas y de otros sistemas u órganos, como SNC, y hematomas y equimosis

por traumatismos. Como factor asociado a la macroglobulinemia se ha descrito amiloidosis en aproximadamente el 10% de los casos, que favorecen también el sangramiento, si bien no contamos en este caso con otros elementos clínicos que sugieran una amiloidosis sistémica.

De lo anterior se desprende que las alteraciones de laboratorio de hemostasia pueden ser variadas y no asociadas a trombopenia. En este paciente no hubo elementos claros de alteración de la hemostasia en laboratorio; si bien en una oportunidad el TTPA estuvo aumentado, no existe una clara certeza que corresponda a un defecto, ya que previamente era normal.

Por lo tanto, en este enfermo es atractivo postular la unidad diagnóstica en cuanto a la IgM monoclonal producida por el proceso linfoproliferativo. Este sería responsable del compromiso del estado general, del compromiso de la médula ósea con anemia secundaria, y de un síndrome de hiperviscosidad, con defecto del sistema hemostático, que podría haber favorecido el sangramiento en la extremidad inferior y posteriormente el hematoma intracerebral responsable de la evolución final del paciente. En ausencia de los elementos clínicos señalados y considerando que no hubo mayor oportunidad de estudio, las anteriores sólo aparecen como explicaciones atractivas pero no definitivas, considerando que, además, el paciente era portador de una enfermedad hipertensiva crónica, que secundariamente favorece el daño vascular que puede haber influido en el sangramiento intracerebral.

Diagnósticos clínicos

1. Proceso linfoproliferativo con extenso compromiso de la médula ósea a expensas de elementos linfoides pequeños, asociado a gamopatía monoclonal IgM, sugerente de macroglobulinemia de Waldenström
2. Alteración de la coagulación secundaria al incremento de macroglobulina.
3. Hematoma intracerebral, parietal izquierdo

Resultado de la autopsia

Dr. Helmar Rosenberg. Se encontró un linfoma linfocítico con predominio de PAN B, y 70% de las células linfoides. Presentaba un extenso compromiso de médula ósea, bazo (444 g), ganglios linfáticos, predominantemente periaórticos abdominales, hígado (1782 g), próstata y pulmones; en menor intensidad estaba comprometido el tejido adiposo perisuprarrenal, peripancreático y pericárdico. También había infiltración en riñones y serosa peritoneal. En meninges había un microfoco aislado y en el tejido celular subcutáneo del muslo izquierdo se encontró una infiltración perivascular focal.

También había un estado séptico agudo, con una bronconeumonía aguda leucocitaria hemorrágica, predominantemente izquierda, con abundantes colonias bacterianas, junto a una angeítis de tipo séptico en vasos meníngeos, encéfalo, pulmones y capilares del tejido celular subcutáneo del muslo izquierdo.

En el encéfalo se encontró un hemorragia frontoparietal izquierda, con inundación cuadventricular, reciente (aproximadamente 2 días de evolución). Además, había

tumefacción encefálica, hernia del giro cingulado y uncus temporal izquierdos, hemorragias de Duret, endoangeitis leucocitaria de tipo séptico, leptomeningitis focal leucocitaria leve, y una infiltración meníngea por linfoma linfocítico.

En el muslo izquierdo había un hematoma, sin signos de organización.

Otros hallazgos de la autopsia fueron una hipertrofia cardíaca leve de predominio izquierdo (406 g), atrofia cianótica centrolobulillar hepática, hiperplasia folicular coloídea multinodular de la glándula tiroides, diverticulosis del colon, leve hiperplasia nodular de la próstata y litiasis de la vesícula biliar.

Comentario postnecropsia

Dr. Pablo Lira. Las evidencias clínicas asociadas al estudio histopatológico confirman la existencia de un síndrome linfoproliferativo crónico. Se trataba de un paciente de 63 años que al ingreso presentaba una marcada anemia con hematócrito menor de 20%, leucocitosis leve, linfocitosis alrededor de 10.000/dl, plaquetas normales, y en cuya biopsia de médula ósea se encontró evidencias de un síndrome linfoproliferativo con las características de un linfoma linfocítico o el equivalente a una leucemia linfática crónica. Además, en la autopsia fue evidente la presencia de adenopatías generalizadas, esplenomegalia e infiltración difusa de tejidos, incluyendo regiones perivasculares.

El paciente ingresó por aumento de volumen del muslo, con características de un hematoma en relación a un traumatismo. Si analizamos las características clínicas del cuadro que orientaron en vida hacia una leucemia linfática crónica, llaman la atención los siguientes hechos: en primer lugar una anemia intensa y desproporcionada a la observada habitualmente en una leucemia linfática crónica, la que tenía características de ser bien tolerada, lo que es raro en una patología como la mencionada, salvo que se interprete como relacionada a una anemia autoinmune hemolítica, ya que hubo evidencias de un test de Coombs levemente positivo. Otro hecho curioso para una leucemia linfática es la asociación del cuadro a una baja de peso importante, mayor de 14 kg. El tercer hecho es la existencia confirmada en vida de una gamopatía monoclonal de tipo IgM, con 3.700 mg/dl, lo que es raro observar en la leucemia linfática crónica (no más de 5%).

Asociada a estos hechos, fue evidente la presencia de dos episodios de hemorragia, una en el muslo relacionada a traumatismo y otra en el sistema nervioso central, sin una explicación clara en ausencia de alteración de hemostasia, ya que por un lado el tiempo de sangría fue normal, y por otro lado los tiempos de protrombina y TTPA estuvieron dentro de los límites normales.

Todos estos hechos nos llevan a plantear la posibilidad que se tratara de una macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad con las características de un síndrome linfoproliferativo crónico asociado a la secreción de una proteína monoclonal, y que se asocia a anemia importante por disminución de la eritropoyesis, por hemodilución y en ocasiones por presencia de anticuerpos, hechos que pudieron haber estado presentes en este enfermo.

Además, en la macroglobulinemia de Waldenström es también notorio el compromiso del estado general y la asociación a síndrome hemorragíparo, no debido a un trastorno evidente

de la hemostasia, sino que probablemente a una interacción entre la proteína monoclonal y los factores de coagulación, que estando normales pueden no funcionar adecuadamente. Otros hechos de esta enfermedad son su curso lento y las evidencias en la citología de médula ósea de un síndrome linfoproliferativo, pero con las características de infiltración linfocitaria linfoplasmocitoide y de células plasmáticas, con la presencia de basófilos tisulares, hechos que estaban presentes en el mielograma de este paciente, al analizarlo con posterioridad. Por otra parte, el estudio histopatológico de médula ósea permitió apreciar que había infiltración linfocitaria y plasmocitoide, así como también en los ganglios, hecho concordante con el diagnóstico de una macroglobulinemia de Waldenström.

Por estos hechos, y analizado el cuadro desde el punto de vista clínico, junto a los hallazgos en Anatomía Patológica, creemos que el paciente tenía una macroglobulinemia de Waldenström, si bien esta enfermedad forma parte de los síndromes linfoproliferativos con características a veces similares a una leucemia linfática crónica.

Como hechos asociados, el estudio histopatológico demostró angéitis séptica y bronconeumonía, los que no fueron observados clínicamente, ya que no se manifestaron por un cuadro séptico ni por alteraciones en la semiología pulmonar; la explicación de esto no es clara, ya que no había aspiración y no se puede hablar de inmunodeficiencia, puesto que había más de 2.000 neutrófilos por decilitro y, por otro lado, los valores de IgG estaban dentro de límites normales.

En conclusión, el paciente tenía un síndrome linfoproliferativo crónico con las características clínicas e histopatológicas de una macroglobulinemia de Waldenström, a pesar de la falta de demostración de positividad al PAS en el estudio de médula ósea y ganglio. El hecho que desencadenó la muerte a este paciente fue la hemorragia cerebral.

Diagnóstico final

Síndrome linfoproliferativo crónico con las características clínicas e histopatológicas de una macroglobulinemia de Waldenström.