

# Caso Clínico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza\_2007-02.

Clinical case at the Hospital Nacional Arzobispo Loayza\_2007-02.

**Editor:** Dr. Enrique Cipriani Thorne<sup>1</sup>

**Colaboradores:** Dra. Silvia Pintado<sup>2</sup>, Dr. Félix Yarleque<sup>2</sup>

**Discusión Clínica:** Dr. José Gálvez D.<sup>3</sup>

**Discusión anatómopatológica:** Dra. Lucía Llosa I.<sup>4</sup>

## *Caso clínico*

Mujer de 32 años, natural de Tumbes y procedente de Chorrillos, casada; ocupación su casa, raza mestiza, pertenece a la religión "Testigos de Jehová".

La paciente refiere que desde un mes antes del ingreso al hospital se siente cansada y débil, no refiere mareos. Se cansaba al caminar una cuadra y al subir las escaleras; además notó que las piernas se le hinchaban cuando realizaba muchas actividades. Una semana antes del ingreso presenta sangrado vaginal con coágulos con un volumen aproximado de 100 cc, hasta dos veces por día, hecho que ha ido remitiendo en los últimos días. Niega parestesias, agitación psico-motriz, así como otra sintomatología. Funciones biológicas: Apetito: conservado. Sueño: normal. Sed: normal. Orina: normal. Heces: de consistencia normal, de color amarillento, dos veces al día. Peso: conservado.

## Antecedentes personales:

Menarquia: a los 17 años. Primera relación sexual en 1999. PARA: G3P1021. Embarazo ectópico en 1999, fué intervenida quirúrgicamente en Hospital de Tumbes; no aceptó transfusiones por ser Testigo de Jehová. En 2004 aborto espontáneo con legrado uterino.

Alérgica a penicilina. No refiere otras alergias.

Medicación habitual: ácido fólico y suplemento de hierro por espacio de un mes; además ha recibido cuatro ampollas de hierro de depósito intramusculares. Viaje a Tumbes en Dic-2005.

## Antecedentes familiares:

Una de sus hermanas tiene los mismos síntomas que ella, pero no recuerda el nombre de la enfermedad con exactitud. Padre con artritis reumatoide.

## Examen físico:

Presión arterial : 100/60 mm/Hg. Frecuencia cardiaca: 72/minuto. Frecuencia respiratoria: 20/minuto. Temperatura: 37°C.

Paciente en regular estado general, buen estado de hidratación y nutrición, comunicativa y colaboradora. Piel y mucosas con palidez marcada. Llenado capilar < 2 segundos. Tejido celular subcutáneo con adecuada distribución, no hay edemas. Ojos: normales. Cavidad Oral: normal. Cuello: no hay bocio. Aparato cardiovascular: no hay ingurgitación yugular; pulsos periféricos normales; ruidos cardiacos rítmicos regulares, soplo sistólico II/IV que se ausculta en todos los focos. Aparato respiratorio: el murmullo vesicular pasa bien en ambos campos pulmonares, no hay estertores. Abdomen: blando, depresible, ruidos gastro intestinales de caracteres normales, no hay dolor a la palpación super-

<sup>1</sup> Profesor Principal de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Médicos Residentes del Departamento de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Profesor Auxiliar de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>4</sup> Jefe del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Profesora Principal del Departamento de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

ficial; el hígado se palpa a 2 cm. por debajo del reborde costal derecho; se palpa bazo de una dimensión aproximada de 20 x 15 cm, blando y discretamente doloroso, espacio de Traube ocupado. Sistema génito urinario: no hay dolor a la puño percusión lumbar. Examen neurológico: Glasgow 15; no hay déficit motor ni sensitivo; no hay signos meningeos; los reflejos osteotendinosos son normales.

Los resultados de los exámenes auxiliares se muestran en la tabla N°1.

La ecografía abdominal mostró presencia de

colecistitis crónica calculosa y esplenomegalia, y la ecografía pélvica útero y ovarios normales.

Discusión clínica

**Dr. José Gálvez D<sup>3</sup>.**

Paciente de 32 años, mestiza, casada, testigo de Jehová que refiere un cuadro de inicio insidioso de aproximadamente un mes de duración; caracterizado por cansancio y ginecorragia. Tiene una hermana con el mismo padecimiento. Como tratamiento ha tomado ácido fólico y hierro. Como antecedentes ha tenido un

**Tabla N°1. Resultado de exámenes auxiliares.**

HEMATOLOGICOS						
FECHA	28-2	28-2	3-3	4-3	6-3	9-3
Hematies x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>		1.61		1.63		1.54
Hematocrito	16%	14.8	16%	15%		15%
Hemoglobina gm/dL		4,9 gm		5 gm		4,9 gm
Reticulocitos			0.6%			
VCM		92.9		94		95
HCM		30.6		30		31.8
CHCM		33.2		32		33.6
Macrocitosis		1+	1+	1+		
Microcitosis		1+				
Anisocitosis	1+	2+	2+			
Poiquilocitosis			2+	1+	1+	
Hipocromía	2+	2+	1+	2+		
VSG 1° hora		45 mm				
2° hora		84 mm				
Leucocitos/mm <sup>3</sup>		3.850		4.000		4.100
Abastionados		2%				
Neutrófilos		38%				
Eosinófilos		2%				1%
Basófilos						
Monocitos		3%		2%		2%
Linfocitos		55%		57%		60%
Segmentados				41%		37%
Normoblastos				1%		1%
Plaquetas/mm <sup>3</sup>		N 128 000		N 117 000		116 000
Tiempo de Protrombina					16,6"	
Tiempo Parcial de Tromboplastina					52"	
INR					64.6	
Concent. Prot.						
Fibrinógeno						
Haptoglobina				<5,0		
Gota Gruesa		Negativo				

BIOQUIMICA		
FECHA	28-2	3-3
Glucosa mg/dL		112
Urea mg/dL		29
Creatinina mg/dL		0.79
TGO (ALT) U/L		189
TGP (AST) U/L		180
DHL U/L		472

ORINA	
FECHA	28-2
Cel. Epiteliales	
Leucocitos	1-2xc
L. Deg./Aglut.	
Hematies	18-20
Cilindros	Neg.
Cristales	Neg.
Bacterias	Neg.
Levaduras	Neg.
Densidad	1005
Nitritos	Neg.
Ph	6
Proteínas	Trazas
Albumina	Neg.
Glucosa	Neg.
C. Cetónicos	2+
Urobilinógeno	
Bilirrubinas	
Sangre	2+

INMUNOLÓGICOS		
FECHA	28-2	3-3
Ag. Hbs		
Tífico"	1/40	
Tífico"	1/40	
Parat. "	Neg	
Parat. "	Neg	
Brucella	Neg	
PCR	0.86	
ANA	Neg	

TEST DE HAM: Positivo

embarazo ectópico y aborto espontáneo.

En el examen físico destacan una palidez marcada con anemia severa pero a pesar de ello no se encontró taquicardia ni pulso diferencial elevado; estos hallazgos indican una anemia crónica con una duración probable de más de 30 días, según sugiere la historia de la paciente.

La presencia de un soplo cardíaco sistólico multifocal es común en anemias severas y se debe a la presencia de un aumento marcado de flujo sanguíneo; por lo tanto no refleja generalmente la presencia de lesión valvular. El hallazgo palpatorio en el examen del abdomen de un borde hepático a 2 cm debajo de la parrilla costal puede ser un hallazgo normal dependiendo del peso y talla de la paciente. Además el bazo está aumentado de tamaño de manera significativa (mide entre 15 y 20 cm); sin embargo no se le puede catalogar como una esplenomegalia masiva.

Los exámenes de laboratorio muestran una pancitopenia donde lo más saltante es la anemia severa; con características de ser normocítica, normocrómica y con marcada reticulocitopenia; es decir con disminución de la proliferación medular.

La paciente presenta además leucopenia y trombocitopenia, ambas son leves, lo que sería discordante con una hipoplasia medular severa (1).

La presencia del test de HAM positivo es un dato de laboratorio muy importante que se observa principalmente en dos entidades clínicas:

- 1.- Hemoglobinuria paroxística nocturna (1,2,3,4).
- 2.- HEMPAS (Hereditary eritroblastic multinuclearity associated with positive acidified-serum test)(4)

La Hemoglobinuria paroxística nocturna se puede presentar como un cuadro de hipoplasia medular (1,3), o, en la minoría de pacientes como una Hemoglobinuria nocturna (1,3). No se conoce la razón de su presentación nocturna, aunque se podría argumentar que es debida a una disminución de pH durante el sueño pero esto no ha sido demostrado. (1,3,5). Se ha sugerido que la hemólisis se deba a una producción aumentada de células anormales más que un incremento del proceso hemolítico (1,3,5), es decir se trataría de un desorden clonal (células madre) en las tres series. En el eritrocito existe una alteración en la membrana que lo hace sensible a la lisis por complemento (1-5).

En la Hemoglobinuria paroxística nocturna existen varios factores conocidos que desencadenan las crisis hemolíticas entre ellos: la cirugía y el ejercicio violento;

además favorecen la hemólisis la transfusión de sangre total o de plasma, así como el uso de medios de contraste endovenoso (1,3,5).

¿Cuál sería la explicación de la esplenomegalia en esta paciente?

El diagnóstico de esplenomegalia congestiva lo podemos descartar por ausencia de signos de insuficiencia cardíaca derecha, así como de hipertensión portal (cirrosis hepática) y el resultado negativo en el estudio de gota gruesa descarta la posibilidad de malaria

La histiocitosis maligna es una enfermedad que se presenta con pancitopenia, esplenomegalia, y fiebre además del compromiso del sensorio importante; no es el caso de la paciente. El linfoma esplénico puede producir un cuadro parecido al de esta paciente; pero la ausencia de linfocitos anormales en sangre periférica con linfocitosis absoluta descarta esta entidad. También aleja la leucemia de células velludas.

El Síndrome mielodisplásico es difícil de diagnosticar sin un estudio de médula ósea pero no se asocia a una prueba de Ham positiva.

Las enfermedades mieloproliferativas no se pueden diagnosticar sin un estudio de médula ósea; aun así los datos hematológicos de sangre periférica en esta paciente no están de acuerdo con esta posibilidad ya que no hay trombocitosis ni leucocitosis o macrocitosis.

Las enfermedades por acumulo de sustancias en el bazo se suelen diagnosticar viendo las diferentes células típicas en la médula ósea.

La mejor explicación de esplenomegalia en este caso es el de una esplenomegalia asociada a exceso de función; este proceso es muy común en las enfermedades que tienen una enfermedad hemolítica crónica importante. Bazos de volúmenes muy grandes se observan en talasemia mayor, así como en homocigotes con trastornos de la membrana del hematíe, como son: la eliptocitosis, esferocitosis y otras; esto se observa en pacientes en edad pediátrica.

En conclusión:

Mi impresión diagnóstica es que esta paciente podría tener una hemoglobinuria paroxística nocturna con un componente de hiperesplenismo. No me parece que haya una hipoplasia medular porque la leucopenia y trombocitopenia son muy leves. El estudio de médula ósea es de mucha importancia para poder descartar una Diseritropoyesis Congénita II. (H.E.M.P.A.S.)

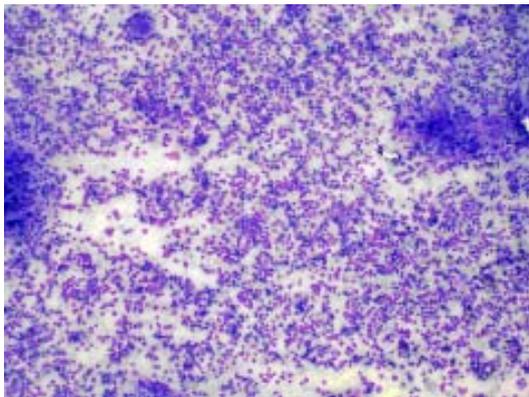
Discusión patológica:

**Dra. Lucía Llosa I<sup>4</sup>.**

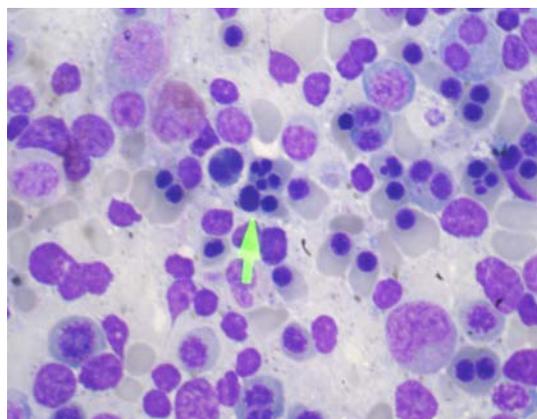
Cuando entrevistamos a esta mujer de 32 años, nos refirió que ella tenía anemia desde hace varios años, por lo que toma tabletas de hierro ocasionalmente y que tiene una hermana mayor con una "enfermedad a la sangre" diagnosticada cuando era joven.

Al encontrar en esta paciente esplenomegalia, pancitopenia anemia severa con índice de producción bajo, leucopenia y trombocitopenia leves; además de anisocitosis, leve macrocitosis y poiquilocitosis en el frotis de sangre periférica, las cuales se asociaron a ictericia con hiperbilirrubinemia indirecta, test de Coombs directo negativo, haptoglobina baja y electroforesis de hemoglobina normal encontrados, hicieron considerar el estudio de médula ósea como un examen auxiliar necesario para el diagnóstico.

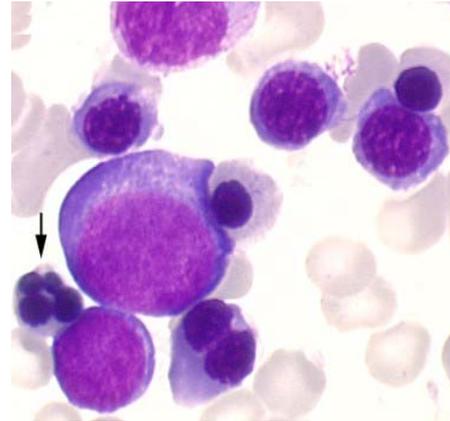
La médula ósea fue marcadamente hiper celular (Figura N°1), con una gran hiperplasia eritroide (Figura N°2) y



**Figura N° 1. Aspirado de médula ósea que muestra gran hiper celularidad.**



**Figura N°2. En la médula ósea se halló una gran hiperplasia eritroide, en la médula ósea.**



**Figura N°3. Presencia de un eritroblasto multinucleado (flecha).**

eritroblastos multinucleados (Figura N°3). Las series mieloide y megacariocítica estaban levemente hiperplásicas. El depósito de hierro marcadamente incrementado (6+), no se encontraron sideroblastos en anillo. Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de Anemia Diseritropoyética Congénita (6,8)

Las Anemias Diseritropoyéticas Congénitas (ADC) son desórdenes hereditarios raros de la eritropoyesis, que generalmente se transmiten en forma autonómica recesiva, y se caracterizan por eritropoyesis ineficaz y alteraciones morfológicas de los precursores eritroides. El grado de anemia suele ser leve a moderado, aunque hay pacientes que tienen anemia severa. El mecanismo principal de la disminución de la hemoglobina es la eritropoyesis ineficaz, pero puede haber contribución por hemólisis, principalmente en el tipo II.

Los criterios para el diagnóstico de anemia diseritropoyética congénita son (6,8):

- Evidencia de anemia o ictericia hereditaria o congénita,
- Evidencia de eritropoyesis ineficaz,
- Morfología típica de eritroblastos en la médula ósea y;
- Exclusión de otras anemias hereditarias: especialmente Talasemias y Anemia Sideroblástica, o adquiridas: especialmente Anemia Megaloblástica y Síndrome Mielodisplásico.

Heimpel y Wendt en 1960 describieron 3 tipos de Anemia Diseritropoyética Congénita (8). Luego se han descrito algunos tipos y subtipos más. Las características de cada uno de los tipos principales se aprecian en la tabla N°2 (6,8).

Por las características morfológicas de los precursores eritroides en la médula ósea y la esplenomegalia se consideró que la paciente tenía Anemia Diseritropoyética

**Tabla N°2. Características de cada uno de los tipos principales.**

Tipos	I	II	III
Herencia	Autonómica Recesiva	Autonómica recesiva	Autonómica dominante
Casos reportados	150	>300	3 familias
Morfología en MO	Puentes de cromatina internucleares	Eritroblastos multinucleados	Eritroblastos multinucleados gigantes
Eritrocitos sangre periférica	Macroцитosis	VCM normal o leve aumento	Macroцитosis marcada
Test de Ham	Negativo	Usualmente positivo	Negativo
Genética	15q(15.1.3)	20q(11.2)	15q(21-25)
Otras alteraciones	Esqueléticas Piel y anexos	Esplenomegalia 75%	retina, cel B retardo mental
Tratamiento	Interferón	Esplenectomía	No

Congénita tipo II, que es la de mayor frecuencia. Este diagnóstico se certificó cuando se solicitó el Test de Ham que resultó positivo. La positividad para esta prueba confiere a la ADC tipo II el nombre de HEMPAS, siglas en inglés de Hereditary Eritroblastic Multinuclearity with a Positive Acidified Serum test.

Las anomalías de los eritrocitos en este tipo de anemia se deben a un procesamiento anormal de los N-glicanos. Las bandas 3 y 4.5 de la membrana celular de los eritrocitos tienen una glicosilación defectuosa. La banda 3 es más delgada y migra más rápido en la electroforesis. Además los glóbulos rojos de los pacientes con esta entidad presentan una gran capacidad de autoaglutinarse con suero anti-i; por estas razones la anemia es causada por eritropoyesis ineficaz y hemólisis (7).

Las siguientes pueden ser complicaciones de las Anemias Diseritropoyéticas Congénitas (ADC):

- Pancitopenia por hiperesplenismo, cuando hay esplenomegalia,
- Litiasis biliar antes de los 40 años; esta fué detectada por ecografía en la paciente y;
- Hemocromatosis.

La hemocromatosis suele ser más severa en hombres con compromiso hepático y cardíaco principalmente. El valor de la ferritina sérica de la paciente fue de 580 ug/L, nivel bastante alto para una mujer.

El tratamiento de la anemia con sales de hierro está contraindicado; más bien deben usarse quelantes de hierro cuando la ferritina sérica está en valores cercanos a 1000 ug/L y solamente indicar transfusiones de glóbulos rojos cuando la anemia es severa, o cuando existe una moderada o marcada disminución de la hemoglobina asociadas a infecciones severas o embarazo.

Para la ADC tipo II la alternativa terapéutica de elección es la esplenectomía, de esta manera la mayoría de los pacientes logran un incremento sustancial de la hemoglobina y disminuyen su dependencia de transfusiones sanguíneas. Es recomendable que los enfermos reciban también quelantes de hierro, ya que la esplenectomía no reduce la posibilidad de sobrecarga de hierro. Si la enfermedad es muy severa se debe intentar trasplante de médula ósea. Con el control y el tratamiento adecuados los pacientes pueden llevar una vida normal (7).

Diagnostico final: Anemia diseritropoyetica congénita

Tipo II.

PALABRAS CLAVE: Diseritropoyesis familiar.

KEYWORDS: Congenital dyserythropoietic anaemia.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Williams WE, Beutler A. Hematology. Fourth edition. United States of America: Editorial McGraw-Hill; 1991. p. 188.
2. Ham TH. Studies on destruction of red blood cells I. Chronic hemolytic anemia with Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an investigation of the mechanism of hemolysis. Arch Intern Med 1939; 64: 1271.
3. Dacie JV. The haemolytic anaemias part 4. 2nd ed. New York: Grune y Stratton; 1967. p. 1220.
4. Crookston JH, Crookston Mc, Burnie KL, et al. Hereditary eritroblastic multinuclearity associated with positive acidified serum test. Br J Haematol 1969;17: 11.
5. Crosby WH. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms. Blood 1953;8 (9):769-812.
6. Wickramasinghe S. Congenital dyserythropoietic anemias. Current Opinion in Hematology 2000; 7:71-8.
7. Heimpel H, Anselstetter V, Chrobak L, Denecke J, Einsiedler B, Gallmeier K. Congenital dyserythropoietic anemia type II: epidemiology, clinical appearance and prognosis base on long term observation. Blood 2003;102:4576- 81.
8. Wickramasinghe S, Wood W. Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. Brit J Haematol 2005; 131:431-46.

Recibido: 20/11/06  
Aceptado para publicación: 24/05/07