

Reunión Clínico-Patológica. Servicios Médicos

PRESENTACIÓN DEL CASO

Datos generales:

Se trata de un hombre, de 32 años de edad, trabajador agrícola, sin hábitos tóxicos conocidos o informados, con antecedentes de salud, dos meses atrás debutó y presentó cuadro respiratorio alto, interpretado de causa alérgica, que le ocasionó epiglotitis aguda por lo que fue valorado, ingresado y tratado por el Servicio de Otorrinolaringología (ORL); se logró, aparentemente, resolver la situación y fue egresado. Tres días antes de su admisión hospitalaria comenzó con fiebre de origen desconocido (FOD) y dolor a la deglución, por lo cual acudió al cuerpo de guardia y el especialista de ORL decidió su ingreso. Se recogieron antecedentes de reacción alérgica a la penicilina, no intervenciones quirúrgicas, no transfusión sanguínea; no existen antecedentes patológicos familiares (APF) de interés.

En examen practicado se informó: mucosa oral con lesiones ulceradas, enrojecidas con excoりaciones, se detectó en la piel rash cutáneo de causa desconocida -en tórax y abdomen-, el tejido celular subcutáneo (TCS) no infiltrado; aparato respiratorio (AR): frecuencia respiratoria FR 20x/min, murmullo vesicular (MV) conservado sin estertores. En aparato cardiovascular (ACV): RCR de buen tono e intensidad, sin soplos, pulsos periféricos palpables PPP sincrónicos, frecuencia cardíaca FC 80x/min, no se recogió tensión arterial (TA); abdomen: negativo sin visceromegalia; sistema nervioso central (SNC): sensorio libre sin signos meníngeos. Se planteó candidiasis oral y rash cutáneo de causa desconocida. Se prescribió: hidrocortisona 100mg endovenosa (EV) c/8hrs; benadrilina, 25mg, 1amp. EV c/12hrs; fluconazol, 100mg, 1tab. c/12hrs; y ranitidina, 1amp. EV c/12hrs. En sala tuvo temperaturas elevadas y se le administró dipirona EV; posteriormente tuvo alergia al medicamento, se suspendió y se le administró esteroides EV. El estado general fue conservado, la fiebre continuó de 38°C y se administró paracetamol 500mg oral y compresas frías. Se realizaron complementarios: hemoglobina (Hb) 114g/l; leucocitos (L) $5.3 \times 10^9/l$; Po 50, Lo 48, Mo 02 (10-1-11); tres días después el leucograma mostró Po 43, Lo 54, Eo 01, células linfomonocitarias 002, con recuento total de $8.7 \times 10^9/l$; plaquetas $190 \times 10^9/l$; glicemia 6.6mmol/l y creatinina 56mmol/l, transaminasa glutámico pirúvica (TGP): 31.9 y transaminasa glutámico oxalacética (TGO): 49.1. Se tomó muestra para exudado micológico.

El 19 de enero la valoración de ORL señaló evolución favorable de las lesiones orales; sin embargo, la fiebre persistió con un carácter intermitente y mostró valores de 38-39°C con respuesta al paracetamol; se quejó de malestar doloroso abdominal y distensión "estomacal", lo que se interpretó como ingesta aguda. Debido a la evolución tórpida del paciente, el clínico lo valoró y decidió su traslado al Servicio de Medicina Interna, enfatizando en que a pesar de aislarse Candida

albicans y recibir terapia adecuada, no ha tenido respuesta óptima, por lo que decidió reclamar test de laboratorio para enfermedades venéreas VDRL, test VIH, antigenemia para virus de hepatitis tipo B Ags.VBH, y anticuerpos contra el virus de la hepatitis tipo C AntiHVC; se consideró síndrome febril prolongado y micosis oral para lo que se recomendó mantener fluconazol por siete días más. El día siguiente, ante la presencia de pico febril, se le suministró 1g de paracetamol y baños tibios corporales y cedió la temperatura. Su estado físico se mantuvo hemodinámicamente estable, no se informaron alteraciones y no impresionó severamente enfermo. Se le detectó un ligero tinte ictérico de escleróticas y un observador señaló constatar taquicardia, adenopatías cervicales posteriores pequeñas, y en neurológico: "alteración en la taxia dinámica dedo-dedo e índice nariz" sin otras alteraciones. Se recibieron resultados de exámenes complementarios: VDRL no reactiva, AgHB_s negativo, células de lupus eritematoso (LE) (I) negativas; glucosa 4.32; creatinina 63; ácido úrico 97, TGP 126.8, TGO 209.3, bilirrubina Bil. 79.6; fosfatasa alcalina FAL 1170; gamma-glutamilo transpeptidasa GGTP 469; colesterol 2.83; triglicéridos TG 1.29; lactato deshidrogenada LDH 1577 proteína C reactiva PCR 3.1; proteínas totales 62.9; albúmina ALB 29.2; y globulina 34. Factor reumatoide negativo No reactivo para flujo sanguíneo Q de inmunoglobulinas Ig; anticoagulante lúpico, C3 y C4. Hematocrito 042; leucocitos 7: Po 65, Lo 33 y Eo 02. Células LE (II) positivas. Urocultivo negativo. Conteo de Addis: Prot 0.49 mg/min; leucocitos 2500/min; cristales de fosfato triple; resto negativo. Radiografía de tórax sin lesiones pleuropulmonares, no derrame pleural, índice cardiotorácico (ICT) normal, no lesiones óseas.

Ultrasonido abdominal: Bazo aumentado de tamaño (18x4.7cm), imagen nodular en polo inferior, aspecto heterogéneo a predominio ecogénico de alto flujo en su interior (4.4cm) de contornos imprecisos; presencia de líquido subfrénico bilateral con grosor de 1cm, así como espacio esplenorenal de 5mm; hígado con ecogenicidad grado III, no hepatomegalia, vesícula y vías biliares normales; páncreas normal, no adenomegalias retroperitoneales.

El enfermo continuó evolucionando con fiebre ocasional, el 27 de enero presentó episodio febril asociado a temblores intensos, por lo que se sospecha bacteriemia; se recibió, entonces, el dato de que trabajó en cochiqueras y que había presentado cuadro de leptospirosis en varias ocasiones precedentes, se gestiona test rápido de leptospira, considerándose posibilidades diagnósticas adicionales acorde a su evolución y cuadro clínico: fiebre tifoidea y leptospirosis, y se decidió tratamiento con rocephin, 2g en 24 horas, y se instaló venoclisis con dextrosa al 5% con suplemento de cloro, sodio y potasio. En la tarde de ese día, y mientras se le realizaba ecocardiograma, tuvo paro cardiorrespiratorio para lo que se le realizaron maniobras de reanimación cardiopulmonar y, a pesar de todo el intento, el paciente no logra rebasar y fallece.

DISCUSIÓN CLÍNICA

Dr. Leonel Valdés Leiva

Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de 1er Año en Medicina Interna

La discusión debe centrarse en causas de fiebre, rash y síndrome adenoespánico. Como causas más probables procede dividirlos en 2 grandes grupos: infecciosas y no infecciosas. Dentro de las infecciosas, sospecho como causa más probable, en primer lugar, de la fiebre tifoidea, pues aunque no existe genio epidemiológico, el cuadro clínico de instalación gradual, cefalea laringitis, diarreas, esplenomegalias, distensión abdominal y leucopenia en el leucograma apoyan este diagnóstico. En segundo lugar, considero la brucelosis, por la epidemiología, el inicio insidioso, la cefalea, la anorexia, la fiebre y el síndrome adenoespánico.

Dentro de las etiologías no infecciosas pienso que la de más probabilidad diagnóstica pudiera ser un linfoma, específicamente la enfermedad de Hodgking, por la edad y las manifestaciones clínicas del paciente. Tampoco se puede descartar la posibilidad de una leucosis aguda, aunque es menor la posibilidad de plantearse, debido a la ausencia de leucocitosis importante y de blastos en periferia.

Como causa directa de muerte planteo dos posibilidades: en primera instancia perforación intestinal en una fiebre tifoidea; y en segundo lugar, una arritmia cardíaca en el curso de una miocarditis de etiología infecciosa.

Dra. Rosa Oliday Ríos Jiménez

Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I y II Grados en Hematología. Profesora Instructora de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara

No impresiona que el paciente presentara un linfoma como causa básica de muerte, ya que el mismo muestra un cuadro de inmunodepresión adquirida, lo cual justifica el cuadro séptico, y considero que la causa directa de la muerte está en relación con un shock séptico.

Dra. Martha Pérez de Alejo Rodríguez

Especialista de I y II Grados en Medicina Interna. Master en Educación Médica Superior. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara

Después de haber escuchado el comentario acertado del resto de mis colegas sobre este paciente de 32 años, me gustaría discutirlo como un síndrome mononucleósico, y dentro de este, aquellas enfermedades como la toxoplasmosis,

el virus del VIH, el virus de Epstein Barr, los linfomas, y sobre todo, el citomegalovirus, lo cual explicaría las adenopatías, la fiebre, las aftas orales, la pericarditis y las manifestaciones hematológicas. No obstante, los linfomas Hodgking y no Hodgking en los últimos tiempos nos han sorprendido en el diagnóstico de casos un poco inexplicables como este, teniendo en cuenta el alza de esta enfermedad, lo que debe constituir un alerta para la búsqueda de los factores predisponentes, no solo de la comunidad médica mundial, sino de nuestro entorno. Por último, me gustaría plantear que el síndrome hemofagocítico maligno no debe dejar de plantearse porque, aunque un poco raro, puede asociarse a algunos virus como los planteados y a medicamentos como el fluconazol, y puede dar respuesta a este cuadro de adenopatías, fiebre, anemia y esplenomegalia con esta tórpida evolución.

Dr. Pedro Omar Casuso
Especialista de I y II Grados en Medicina Interna

Por los datos aportados como el cuadro febril, esplenomegalia, íctero que fue incrementándose, varios cuadros diarreicos días antes de fallecer, dolor abdominal difuso y constatándose trastornos hematológicos del tipo de anemia, trombocitopenia, debemos tener en cuenta una fiebre tifoidea a forma gastroentérica o de depresión medular.

También se debe tener presente en este paciente la posibilidad de un linfoma que explicaría la toma del estado general, la fiebre, esplenomegalia, y otras. Dentro de estos se pudiera plantear una variedad muy agresiva como el angioinmunoblástico de linfocitos T, que provoca toma sistémica y fallo de varios órganos, lo que pudo haber dado al traste con la vida del paciente.

Finalmente, me gustaría plantear la posibilidad de que se trate de una insuficiencia hepática aguda por medicamentos, pues existen antecedentes del uso de paracetamol a altas dosis, así como fluconazol, ambos medicamentos son hepatotóxicos, ya sea por idiosincrasia del paciente, o por las altas dosis de los medicamentos.

INFORME FINAL. DEPARTAMENTO ANATOMÍA PATOLÓGICA

- 1. Dr. Noel Ernesto Pedraza Alonso**
Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara
- 2. Dra. Isabel González Alemán**
Especialista de I y II Grados en Anatomía Patológica. Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara
- 3. Dra. Lumey Hernández Niebla. Residente de Anatomía Patológica**
- 4. Lic. Yuneisy Ulasia Sánchez. Licenciada en Citohistopatología**

Síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica (SLH)

Aunque infrecuente en la práctica clínica, resulta de extraordinario interés dado su comportamiento agresivo y mal pronóstico. Denominado también reticulohistiocitosis histiocítica medular, fue descrito por primera vez en 1939; se refería a un agrupamiento inusual de manifestaciones clínicas caracterizadas por fiebre, esplenomegalia, artralgias, citopenia y hallazgo patológico de hemofagocitosis expresada por macrófagos que fagocitan eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Puede aparecer de manera primaria, aunque es más frecuente la forma secundaria; se señalan las infecciones como causa primordial.

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud OMS de las histiocitosis

d · eHistiocytosis (D76.0, 277.89)	
WHO-I/ Langerhans cell histiocytosis	Letterer-Siwe disease · Hand-Schüller-Christian disease · Eosinophilic granuloma
WHO-II/ non-Langerhans cell histiocytosis	Juvenile xanthogranuloma · Hemophagocytic lymphohistiocytosis · Erdheim-Chester disease · Niemann-Pick disease · Sea-blue histiocyte syndrome
WHO-III/ malignant histiocytosis	Histiocytic sarcoma · Langerhans cell sarcoma · Interdigitating dendritic cell sarcoma · Follicular dendritic cell sarcoma
Ungrouped	X-type histiocytosis: Congenital self-healing reticulohistiocytosis Non-X histiocytosis: Benign cephalic histiocytosis · Generalized eruptive histiocytoma · Xanthoma disseminatum · Progressive nodular histiocytosis · Papular xanthoma · Hereditary progressive mucinous histiocytosis · Reticulohistiocytosis (Multicentric reticulohistiocytosis) · Reticulohistiocytoma · Indeterminate cell histiocytosis

Etiopatogenia

El SLH puede presentarse en todas las edades, aunque la forma primaria es mucho más frecuente en niños. El mecanismo patogénico, ya sea de forma primaria, (condicionado por alteraciones genéticas y mutaciones en el gen del factor liberador de prolactina PRF 1); o secundaria, por el cual (virus, bacterias, hongos, parásitos o neoplasias hematológicas) desencadenan el fenómeno de hemofagocitosis, no está bien aclarado. Se supone sea mediante una hiperactivación de macrófagos, los cuales comienzan a englobar células

sanguíneas a partir de una inapropiada respuesta de los linfocitos de célula T colaboradora 1 TH1 a patógenos intracelulares.

Etiología

Primario: Trastorno genético-familiar

Secundario o reactivo:

- Infecciones:
 - Virales: VEB - CMV - Parvovirus - Herpes simple - Varicela Zoster - VIH - VH8
 - Bacterianas: Brucella - TBC - Gram (-)
 - Parásitos: Leishmaniasis
- Neoplasias: Leucemias agudas y crónicas - linfomas - Síndrome mielodisplásicos
- Enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide juvenil (ARJ) sistémica - LES
- Inmunodeficiencias: Síndrome linfoproliferativo ligado X - Síndrome linfoproliferativo secundario a trasplantes
- Asociado a drogas: quimioterapia (QMT)

Medicamentos informados en asociación con el síndrome:

Etopósido	Clindamicina
Ciclosporina	Doxiciclina
Inmunoglobulinas Intravenosas	Cefotaxima
Cefalosporinas	Citosina
Ciprofloxacino	Amoxicilina
Aciclovir	Fluconazol
Anticuerpos antivirales	Cefalexina
Gentamicinas	Fluoroquinolonas
Cefazolina	Cefamandol
Ampicilina	Eritromicina
Acetamidas	Ceftriaxona
Anfotericina B	

Criterios para el diagnóstico del síndrome

El diagnóstico es complicado, y establecer la diferencia entre primario y secundario lo es aún más, por lo que en 1991 la Sociedad de Histiocitosis publicó las guías diagnósticas para este síndrome. (Con dos de los criterios se realiza el diagnóstico).

Elementos clínicos:

- Fiebre 38.5°C por siete ó más días
- Esplenomegalia de 3cm ó más por debajo del reborde costal
- Hepatomegalia, linfadenopatía, artralgia, íctero y rash.

Elementos de laboratorio:

- Citopenias, neutropenia, trombopenia, elevación de la LDH, hipertrigliceridemia, descenso del fibrinógeno, anemia, demostración en médula ósea del fenómeno de hemofagocitosis.

Elementos histopatológicos:

- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, hígado y nódulos linfáticos.

CONCLUSIONES FINALES

Al realizar la necropsia los hallazgos más importantes para el diagnóstico fueron: tromboembolismo pulmonar de ramas medianas y finas, miocarditis linfocitaria intersticial residual en fase de fibrosis de probable causa viral, célula de Kuffer del hígado con fagocitosis de hematíes. En ganglios linfáticos y bazo: fenómeno de EMPERIPOLESIS (presencia de una célula intacta en el citoplasma de otra célula), eritrofagocitosis. Médula ósea hipercelular con hiperplasia de las tres series de aspecto reactivo. No existían signos de infección micótica en el momento de la muerte. Como causa del fallecimiento se encontró un hemoperitoneo de gran cuantía secundario a la rotura espontánea de bazo con esplenomegalia gigante.

CONCLUSIONES ANATOMO-PATOLÓGICAS

- Causa directa de muerte: Shock hipovolémico
- Causa intermedia de muerte: Hemoperitoneo de gran cuantía por rotura esplénica espontánea
- Causa intermedia de muerte: Esplenomegalia gigante
- Causa básica de muerte: Síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica

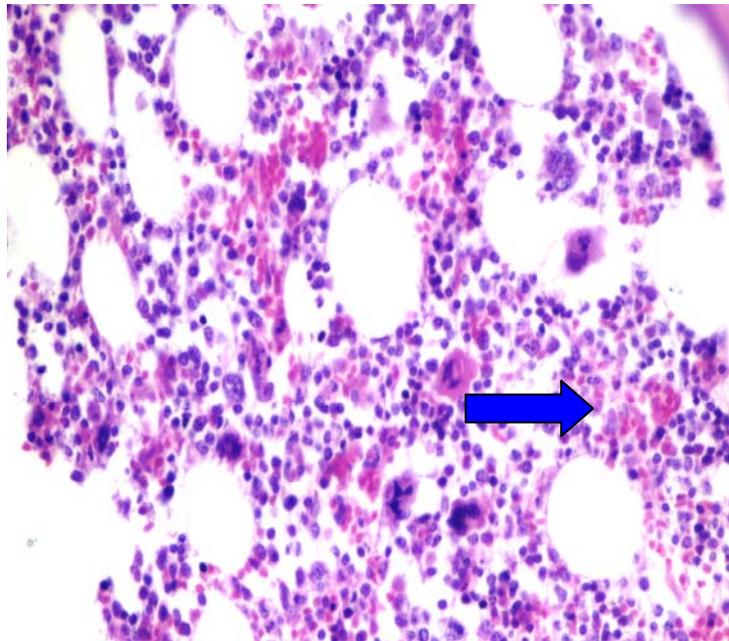


Figura 1. Médula ósea: Hipercelular con hiperplasia reactiva. Aumento de los histiocitos de forma difusa y fenómeno de hemofagocitosis.

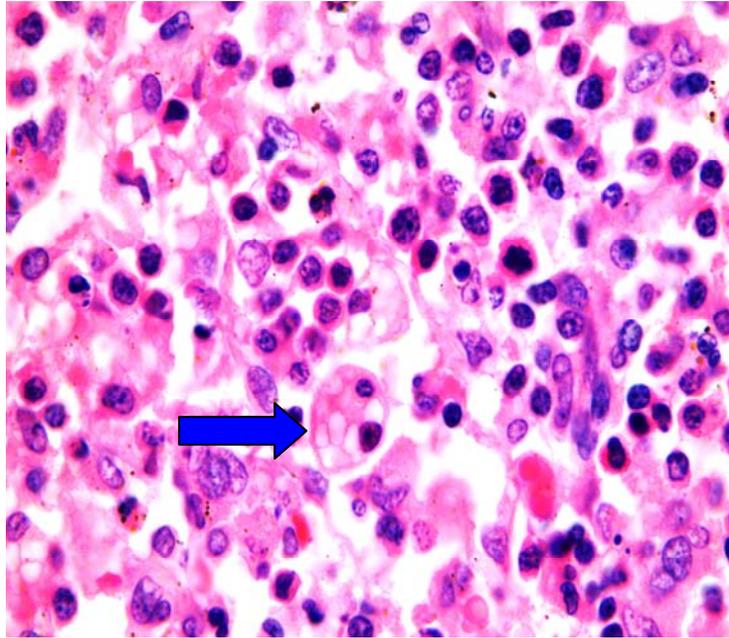


Figura 2. Ganglio linfático con eritrofagocitosis y emperipolesis.



Figura 3. Esplenomegalia gigante.

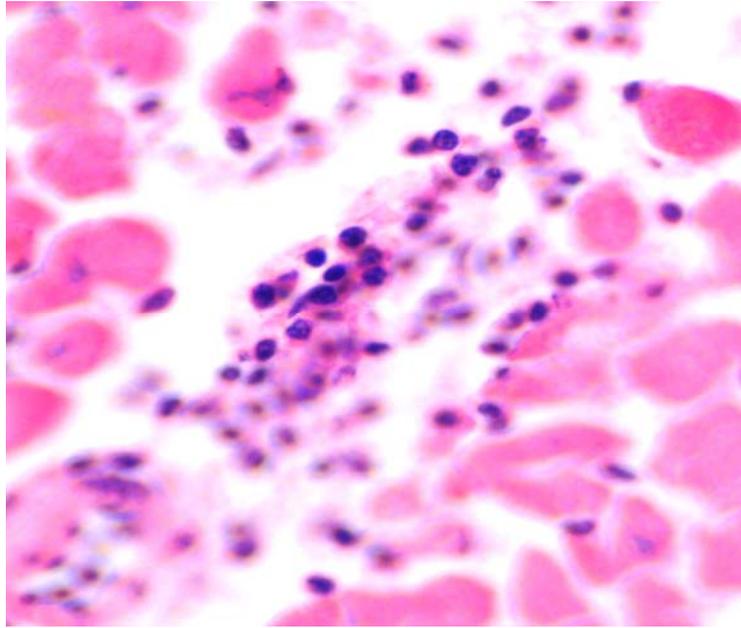


Figura 4. Miocarditis linfocitaria intersticial residual en fase de fibrosis de probable causa viral.