



¿Todas las citopenias son leucemias?

Laura González García

Tutora: Olga Gómez Pérez

11 de octubre de 2016

CASO CLÍNICO

Niña de 6 años derivada desde su hospital de referencia para completar estudio ante sospecha de proceso linfoproliferativo:

- Fiebre intermitente de 6 meses de evolución
- Exantema macular en cara y palmas de ambas manos
- Astenia
- Anemia: Hb 8 g/dL, VCM 74,20fL, HCM 23,20pg
- Leucopenia (linfopenia): $3,08 \times 10^3/\text{mcl}$ ($0,76 \times 10^3/\text{mcl}$)
- Ácido úrico 7,1mg/dL

Tabla 1. Valores normales del hemograma

Edad	Hb g/dl	Hto %	Leuc $\times 10^9/l$	Nif $\times 10^9/l$	Linf $\times 10^9/l$	Mon $\times 10^9/l$	Plaq $\times 10^9/l$
RN a término	14,9-23,7	47-75	10-26	2,7-14,4	2,7,3	0,1-9	150-450
2 semanas	13,4-19,8	41-65	6-21	1,5-5,4	2,8-9,1	0,1-1,7	170-500
2 meses	9,4-13,0	28-42	5-15	0,7-4,8	3,3-10,3	0,4-1,2	210-650
6 meses	10,0-13,0	30-38	6-17	1-6	3,3-11,5	0,2-1,3	210-560
1 año	10,1-13,0	30-38	6-16	1-8	3,4-10,5	0,2-0,9	200-500
2-6 años	11,0-13,8	32-40	6-17	1,5-8,5	1,8-8,4	0,15-1,3	210-490
6-12 años	11,1-14,7	32-43	4,5-14,5	1,5-8	1,5-5	0,15-1,3	170-450
12-18 años:							
Mujer	12,1-15,1	35-44	4,5-13	1,5-6	1,5-4,5	0,5-1,3	180-430
Hombre	12,1-16,6	35-49	4,5-13	1,5-6	1,5-4,5	0,5-1,3	180-430

Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; Leuc: leucocitos; Linf: linfocitos; Mon: monocitos; Nif: neutrófilos; Plaq: plaquetas; RN: recién nacido; Adaptado de Sills¹.

ANEMIA Y LEUCOPENIA

PROCESOS ONCO-HEMATOLÓGICOS

Leucemias agudas, metástasis de linfoma, sarcoma, neuroblastoma, aplasia medular, Blackfan-Diamond, Fanconi, Síndrome de Evans, ...etc.

PATOLOGÍAS INFECTO-CONTAGIOSAS

Sepsis , VEB, VIH, parvovirus B19, hepatitis, citomegalovirus, tuberculosis diseminada, leishmaniasis visceral, malaria, brucelosis,...etc.

PATOLOGÍAS AUTOINMUNITARIAS

Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedad de Still,...etc.

YATROGENIA

Quimioterapia, radioterapia, inmunosupresores, anticomiciales, antidepresivos, antiinflamatorios, alopurinol,... etc.

DIAGNÓSTICO

HISTORIA CLÍNICA	Antecedentes personales y familiares, consumo de fármacos, factores de riesgo para enfermedades infecto-contagiosas...
EXPLORACIÓN FÍSICA	Facies, estado nutricional, coloración piel y mucosas, adenopatías, visceromegalias, malformaciones,...

En nuestro caso...

Antecedentes: sin interés

Exploración física: Regular estado general. Exantema macular en cara, y palmar bilateral. Labios edematosos fisurados, mucosa gingival friable, no aftas

- **Auscultación cardíaca:** soplo sistólico II/VI panfocal
- **Auscultación pulmonar:** silencio auscultatorio en base pulmonar izquierda. Ventilación hemitórax derecho normal
- **Abdomen:** hepatomegalia dura de 5cm y esplenomegalia de 3 cm.
- **Linfático:** adenopatías inguinales, axilares, cervicales, supraclaviculares, abdominales y retroauriculares

CASO CLÍNICO

A su llegada, ante sospecha de síndrome linfoproliferativo:

- Hiperhidratación
- Alopurinol
- Concentrado hematíes
- Antibioterapia

Hemograma:

- Leucocitos: $3,08 \times 10^3$ (Linfocitos $0,76 \times 10^3/\text{mcl}$)
- Hemoglobina: 9,6g/dl
- Plaquetas $264 \times 10^3/\text{mcl}$

Bioquímica:

- Glucemia normal
- Función renal normal
- Enzimas hepáticas normales
- Bilirrubina total normal
- **Hierro*30,3mcg/dL**
- **Ferritina 153mcg/L**
- **Transferrina* 138mg/dL**
- **Saturación hierro 17,57%**
- PCR: normal

Coagulación:

- APTT 0,86
- INR 1,06
- Índice de Quick 90%
- Tiempo de trombina 20,70seg

Estudio de sangre periférica:

Anemia, linfopenia. Anisocitosis. No blastos. No evidencia de hemoparásitos. No linfocitos atípicos

Estudio médula ósea:

Celularidad normal

CASO CLÍNICO

TAC de tórax:

Derrame pleural izquierdo, espesor máximo 3cm

Estudio líquido cefalorraquídeo:

Sin hallazgos reseñables

Drenaje torácico y estudio de líquido pleural:

Sin hallazgos reseñables

Mantoux:

0mm de induración

Microbiología:

- Serología: no concluyente
- PCR Leishmania: negativa
- Cultivo de sangre, orina, aspirado traqueobronquial, esputo, líquido cefalorraquídeo y heces: negativos
- Cargas virales: negativas

En este punto del proceso diagnóstico la paciente presenta empeoramiento clínico

ANEMIA Y
LEUCOPENIA

PROCESOS ONCO-~~H~~ATOLÓGICOS

PATOLOGÍA ~~I~~NFECTO-CONTAGIOSAS

PATOLOGÍAS AUTOINMUNITARIAS

YATP ~~E~~ENIA

CASO CLÍNICO

Ampliamos estudio...

Análisis de orina 24 horas:

- Densidad*1015.
- Proteinuria***18,1mg/m2/h**
- Albuminuria*30mg/24h
- Cociente albúmina/creatinina
86mg/gCr

Ecografía tobillo:

Edema difuso del tejido celular subcutáneo y pie. Líquido intraarticular

Ecografía abdominal:

Ascitis
Adenopatías mesentéricas.
Hepatoesplenomegalia

CASO CLÍNICO

Ampliamos estudio...

Bioquímica especial:

- CK normales
- **Pre-albúmina:5mg/dl. Albúmina 2.053mg/dl**
- PCR y VSG normales
- **Coombs directo:+**
- **Vitamina D: 15,8ng/mL**
- **Hipergammaglobulinemia : IgG:*2420mg/dL**
- **Hipocomplementemia: c3*16,1mg/dL c4*4,4mg/dL**
- **ANA 1/1280**
- **Anti DNA*>667UI/mL**
- FR <10UI/mL
- **Ac antifosfolipidos:** (Ac anticardiolipina, aticoagulante lúpico y anti b₂-glicopoteína) positivo con significado clínico

Anticuerpos ENA Anti-Ro, Anti-La, Anti DNA-sm, Anti DNA-ds, Anti histona, Anti RNP

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO(LES)

Enfermedad inflamatoria crónica, autoinmunitaria y multisistémica que se caracteriza por una gran variabilidad en sus manifestaciones y un curso clínico impredecible

ETIOLOGÍA

91/100.000 todas las razas
0,3-0,9/100.000 infancia

15-20%
diagnostico
pediátrico

FACTORES GENÉTICOS

- HLA-DR3 HLA-DR2
- Alelo defectuoso clase III, C4AQO
- Déficit factores C2 y C4
- Raza negra

FACTORES AMBIENTALES

- Virus
- Luz UVB
- Fármacos (procaïnamida, hidralazina)
- Hormonas (♀ edad fértil)

Alteración de inmunidad humoral , celular, sistema mononuclear-fagocítico y disminución del complemento :

- Hiperactividad LB
- Supresión funcional LT y macrófagos

LESIÓN TISULAR POR **DEPÓSITO DE AUTOANTICUERPOS
E INMUNOCOMPLEJOS**

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO(LES)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS



SÍNDROME CONSTITUCIONAL: astenia, anorexia y pérdida de peso

OFTALMOLÓGICAS: vasculopatía retiniana

NEUROPSIQUIÁTRICAS: cefalea, psicosis , convulsiones, enfermedad cerebrovascular, neuropatías periféricas...

CARDIOVASCULARES: pericarditis, endocarditis aséptica, disfunción valvular, dislipoproteinemia, aterosclerosis...

PULMONARES: pleuritis , infecciones, pruebas funcionales alteradas (patrón restrictivo),...

GASTROINTESTINALES: enteritis isquémica aguda, enteropatía con pérdida de proteínas, hepatomegalia, ascitis,...

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO(LES)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS



RENALES: nefritis lúpica: 6 formas anatomopatológicas (tipo IV nefritis lúpica difusa) glomerulonefritis, síndrome nefrotico, hipertensión arterial,...

OSTEOMUCULAR: poliartritis simétrica no erosiva no deformante, mialgias, tenosinovitis,...

HEMATOLÓGICAS: anemia multicausal, leucopenia con linfopenia característica, trombocitopenia. Fenómenos trombóticos (S.Antifosfolipido),...

MUCOCUTÁNEAS: eritema malar, fotosensibilidad, lesiones vasculíticas (úlceras no dolorosas, nódulos, púrpura palpable),...

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

DIAGNÓSTICO

PARA DIAGNÓSTICO SE NECESITAN **4 DE 11** CRITERIOS.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico. (American Rheumatism Association, 1982)

- 1) Eritema malar ←
- 2) Eritema discoide
- 3) Fotosensibilidad
- 4) Úlceras orales
- 5) Artritis ←
- 6) Serositis ←
 - Pleuritis
 - Pericarditis
- 7) Nefropatía ←
 - Proteinuria > 0,5 g/día y/o cilindros celulares
- 8) Encefalopatía
 - Convulsiones
 - Sicosis
- 9) Alteraciones hematológicas ←
 - Anemia hemolítica
 - Leucopenia < 4,000 elementos/mm³
 - Linfopenia < 1.500 elementos/mm³
 - Trombopenia < 100.000 elementos/mm³
- 10) Alteraciones inmunológicas ←
 - Células LE o
 - Ac anti DNA nativo o
 - Ac anti Sm o
 - VDRL falso positivo
- 11) Anticuerpos antinucleares ←

← En nuestra paciente

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

DIAGNÓSTICO

Otras datos a favor de diagnóstico de LES:	
CLÍNICO	LABORATORIO
Fiebre Pérdida de peso Ascitis Hepatomegalia Esplenomegalia Adenomegalias	Hipocomplementemia Niveles bajos VitD Test Coombs directo + Hipergammaglobulinemia

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

TRATAMIENTO

Objetivos

Aumentar la supervivencia a largo plazo

Disminuir la actividad de la enfermedad

Prevenir el daño de los órganos afectados

Informar a padres y pacientes sobre el manejo de la enfermedad

MEDIDAS GENERALES

- Fotoprotección
- Vacunación evitando vacunas de virus vivos
- Tratamiento precoz de las infecciones

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

AINEs: fiebre, artralgias, artritis y serositis

Glucocorticoides:

- A dosis bajas: artritis y serositis.
- A dosis altas: GMN proliferativa, afectación SNC, anemia hemolítica autoinmune, citopenia grave,...

Antipalúdicos(hidroxicloroquina):

manifestaciones menores y prevención de brotes

Inmunosupresores: metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetil, inmunoglobulinas,...

Fármacos biológicos:

- Rituximab: anti CD20

Aumenta supervivencia

Transplante autólogo de células madres ¿?

CASO CLÍNICO

- Servicio de Reumatología
- Metilprednisolona (1mg/kg/día) ➔ (6mg/kg/día)
 - Hidroxicloroquina
- Servicio de Hematología
- Profilaxis antitrombótica

Una vez iniciado el tratamiento se contacta con Reumatología Pediátrica del Hospital La Fe y se decide traslado para completar estudio por su parte y valoración por Nefrología Infantil.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

ACTIVIDAD CLÍNICA Y DAÑO ORGÁNICO
(ECLAM, SLEDAI, BILAG, SLAM)

MORTALIDAD

TEMPRANA

- Infecciones
- Nefritis lúpica**

TARDÍA

- Eventos cardiovasculares

CONCLUSIONES

- Las enfermedades reumatológicas son entidades poco frecuentes en edad pediátrica
- Las manifestaciones iniciales pueden ser compartidas con otras patologías
- El diagnóstico y tratamiento precoz mejora el pronóstico a largo plazo

“No se diagnostica lo que no se conoce o aquello en lo que no se piensa, que casi siempre es por conocerse poco y se diagnostica con dificultad aquello que se ha visto en contadas ocasiones “ (M. A. Moreno)