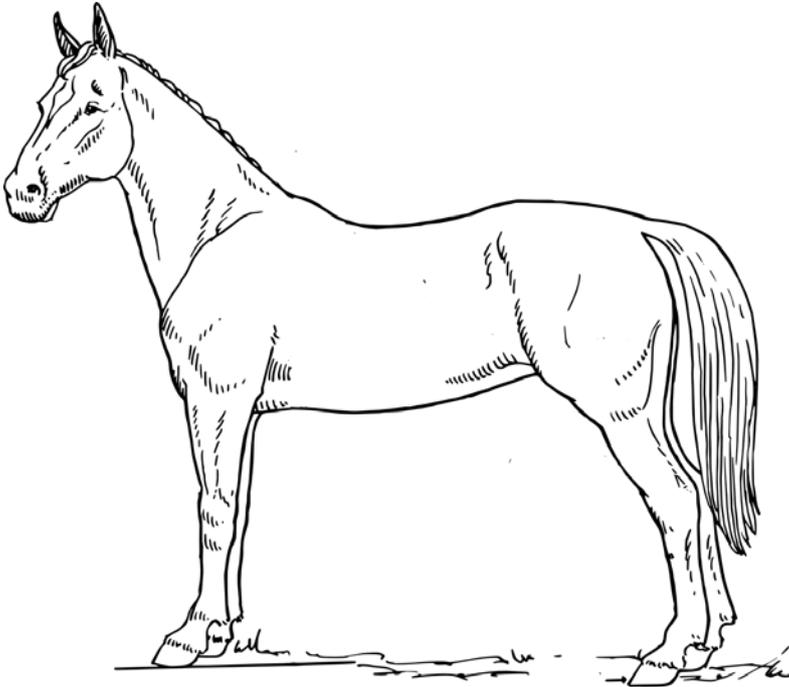


# Pancitopenia y fiebre en cuidador de caballos



Adrián Montaña Martínez  
Medicina Interna  
Hospital Alto Guadalquivir  
Andújar

# Presentación

- Varón 61 años
  - No hábitos tóxicos
  - Adenocarcinoma de próstata Gleason 6 (3+3) diagnosticado en 2016, radioterapia
- 
- Fiebre de 2 semanas de evolución sin respuesta a levofloxacino, mialgias, tos matutina y “asco a la comida”. No otra sintomatología
  - Trabaja en el campo, cuidador de caballo, también contacto con perros gatos y gallinas. En ocasiones picaduras de insectos. Come huevos de granja

# Urgencias

- **Exploración: normal**, salvo leve defensa flanco derecho que mejora con maniobras de despistaje (defensa voluntaria). Incluye exploración neurológica, piel y búsqueda de adenopatías

- 
- Hemograma: **Hb 11.5**, **plaquetas 123.000**, leucocitos 5360 (neutrófilos 2600 y linfocitos 1820)
  - Bioquímica: glucosa 126, Cr 1.17, filtrado 67 ml/min, sodio 133, **PCR 129.4**, **procalcitonina 1.06**, VSG 39, GGT 90. FA, bilirrubina y transaminasas normales
  - Gasometría: pH 7.45, con pCO<sub>2</sub> y bicarbonato normales.
  - Rx tórax: sin condensación ni derrame pleural
  - ECG: taquicardia sinusal a 148 lpm (con fiebre), eje 0 grados, sin alteraciones agudas de la repolarización

# Urgencias

- TC de abdomen y pelvis, se compara con el del 2019, adenopatías retroperitoneales ya visibles y sin cambios (alguna discretamente de mayor tamaño), quistes hepáticos y leve esplenomegalia

## Juicio clínico

Fiebre + bicitopenia + esplenomegalia +  
ambiente epidemiológico

**Día 1**  
**TC normal**

Ceftriaxona + doxiciclina  
Estudio serológico zoonosis  
Controles analíticos

	Ingreso	Día +1
Hemoglobina (g/dl)	11.5	9.2

Plaquetas	123.000	90.000
-----------	---------	--------

Leucocitos	5360	3770
------------	------	------

Neutrófilos	2600	1300
-------------	------	------

Linfocitos	1820	1300
------------	------	------

PCR (mg/L)	125	110
------------	-----	-----

Procalcitonina (ng/mL)	1.01	0.9
------------------------	------	-----

### Síntomas más frecuentes:

- Fiebre (intermitente y con escalofríos)
- Astenia, anorexia, pérdida de peso.
- Esplenomegalia
- Hepatomegalia difusa
- Más infrecuentes: tos y epistaxis.

En los **exámenes complementarios** es frecuente encontrar pancitopenia, eosinopenia, elevación moderada de bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia policlonal (sobre todo con elevación de la IgG).

Día 1  
TC normal

Día +3  
Médula ósea

Estudio medular con presencia de las 3 series hematopoyéticas sin alteraciones citológicas.  
Dudas razonables para cubrir Leishmania



Anfotericina B liposomal + ceftriaxona

	Ingreso	Día +1	Día +7
Hemoglobina (g/dl)	11.5	9.2	<b>7.7</b>

Plaquetas 123.000 90.000 • **64.000**

Leucocitos	5360	3770	• <b>3270</b>
------------	------	------	---------------

Neutrófilos 2600 1300 • **1810**

Linfocitos	1820	1300	• <b>1010</b>
------------	------	------	---------------

PCR (mg/L) 125 110 • **108**

Procalcitonina (ng/mL)	1.01	0.9	• <b>0.75</b>
------------------------	------	-----	---------------

**Hemocultivos** (en dos ocasiones): negativos

**Test Ag SARS COV 2:** negativo

**PCR SARS COV 2:** negativa

**Cultivo de esputo:** negativo

**Serología VIH y estudio de virus hepáticos** negativos

**Antigenuria en orina Legionella y**

**Pneumococo:** negativa

**Día +7:**  
**PCR Leishmania negativa en médula**  
**ósea**

**Día 1**  
**TC normal**

**Día +3**  
**Médula ósea**



**Día +7:  
PCR Leishmania negativa en médula  
ósea**

**Día 1  
TC normal**

**Día +3  
Médula ósea**

**Día +9 TC de abdomen control.**

1. Adenopatías a nivel: supraclavicular bilateral, laterocervicales poco numerosas, región subcardial-hiata y preaórticas superiores y retrocrales.
2. Impresión de ocupación de espacio paravertebral derecho D8 de significado incierto

## I. Enfermedades infecciosas

### Virus

Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr), citomegalovirus, adenovirus, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis infecciosa (VHA, VHB), virus varicela-zoster, virus del herpes simple, virus del herpes humano tipo 6, rubéola, sarampión, parvovirus B19, dengue, virus linfotrópico de células T humano

### Bacterias

Infecciones cutáneas (estafilococos, estreptococos), enfermedad por arañazo de gato, actinomycosis, brucelosis, lúes primaria y secundaria, tularemia, fiebre tifoidea, peste bubónica, fiebre por mordedura de rata, infección por *Pasteurella multocida*, enfermedad de Lyme, leptospirosis, listeriosis, ehrlichiosis, enfermedad de Whipple, tos ferina, carbunco, chancroide, melioidosis, muermo, difteria.

### Hongos

Histoplasmosis, criptococosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, esporotricosis

### Clamidias

Linfogranuloma venéreo, tracoma

### Micobacterias

Leprosia, tuberculosis, micobacterias atípicas

### Protozoos y parásitos

Toxoplasmosis, leishmaniasis, tripanosomiasis, filariasis

### Rickettsias

Fiebre botonosa, tífus de los matorrales, rickettsiosis pustulosa

## II. Enfermedades neoplásicas

### Hematológicas

Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica aguda y crónica, leucemia de células peludas, histiocitosis maligna, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple (infrecuente), mastocitosis sistémica, amiloidosis

### Metástasis de tumores sólidos

Mama, pulmón, riñón, próstata, otros

## III. Enfermedades inmunológicas

Artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, enfermedad del suero, enfermedad injerto contra huésped, postvacunal, asociada a silicona, linfadenopatía angioinmunoblástica, cirrosis biliar primaria, hipersensibilidad a fármacos: difenilhidantoína, hidralazina, carbamacepina, primidona, sales de oro, alopurinol, indometacina, sulfonamidas, otros

## IV. Enfermedades endocrinas

### Hipertirodismo

## V. Enfermedades por depósito de lípidos

### Enfermedad de Gaucher

### Enfermedad de Niemann-Pick

### Enfermedad de Fabry

### Enfermedad de Hunter

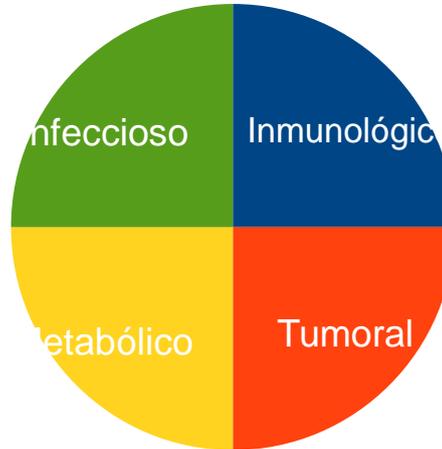
## Serologías

VEB, VHS tipo 1, CMV, VVZ: negativos  
Parvovirus B 19: IgG positiva, IgM negativa  
Borrelia, Toxoplasma y Rickettsia negativas  
Coxiella burnetii IgG fase I y II negativa  
RPR negativa  
Brucella, Salmonella typhi y para typhi negativas  
Listeria, Yersinia, Chlamydia: negativas

Ecocardiograma transtorácico: no  
verrugas sugestivas de endocarditis

ANA negativos  
Anti DNA negativo  
ANCA negativos  
Factor reumatoide negativo  
Anti CCP negativo  
Antifosfolípidos negativos  
Antimieloperoxidasa y anti LKM  
negativos

ECA 119 U/L (x2)  
Consumo C3 (51mg/dl) y C4 (8,7 mg/dl)  
IgA normal, IgG 608 (déficit), IgM 23  
(déficit). Subpoblaciones IgG normales



TSH normal

IC a urología, confirma estabilidad cáncer de  
próstata en revisiones previas  
PSA normal

Proteinograma sin componente M  
Cadenas Kappa 1,74 mg/dl (normal)  
Cadenas Lambda 1,78 mg/dl (normal)  
Ratio cadenas libres 0,83, normal  
B 2 microglobulina elevada 6.61 mg/L

	Ingreso	Día +1	Día +7	• Día + 12
Hemoglobina (g/dl)	11.5	9.2	7.7	<b>7.2 (concentrado)</b>
Plaquetas	123.000	90.000	• 64.000	<b>32.000</b>
Leucocitos	5360	3770	• 3270	<b>3300</b>
Neutrófilos	2600	1300	• 1810	<b>1840</b>
Linfocitos	1820	1300	• 1010	<b>990</b>
PCR (mg/L)	125	110	• 108	<b>225</b>
Procalcitonina (ng/mL)	1.01	0.9	• 0.75	<b>1.1</b>



Imipenem  
Vancomicina  
¿Corticoide?

Día +7:  
PCR Leishmania negativa en médula  
ósea



Día 1  
TC normal

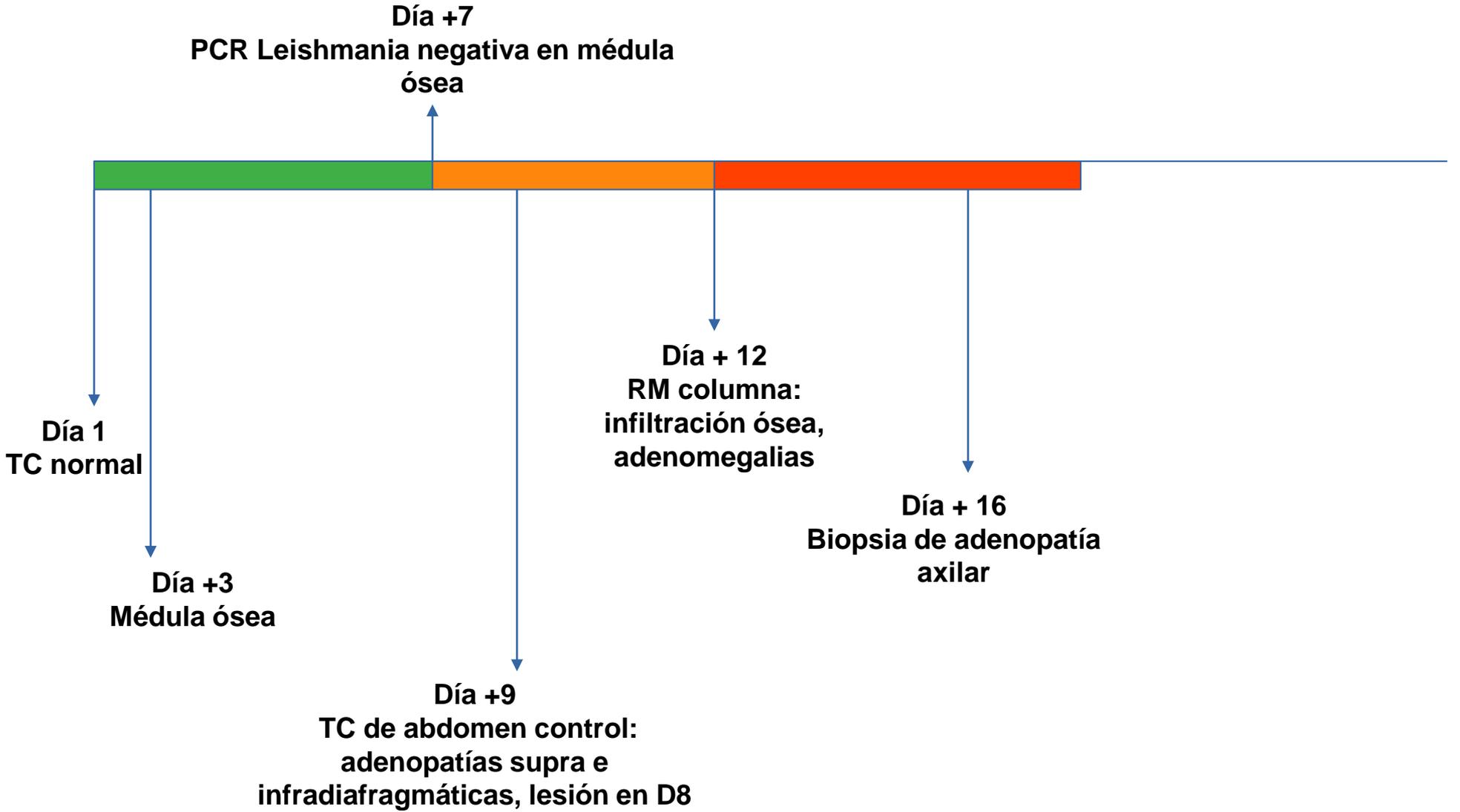
Día +3  
Médula ósea

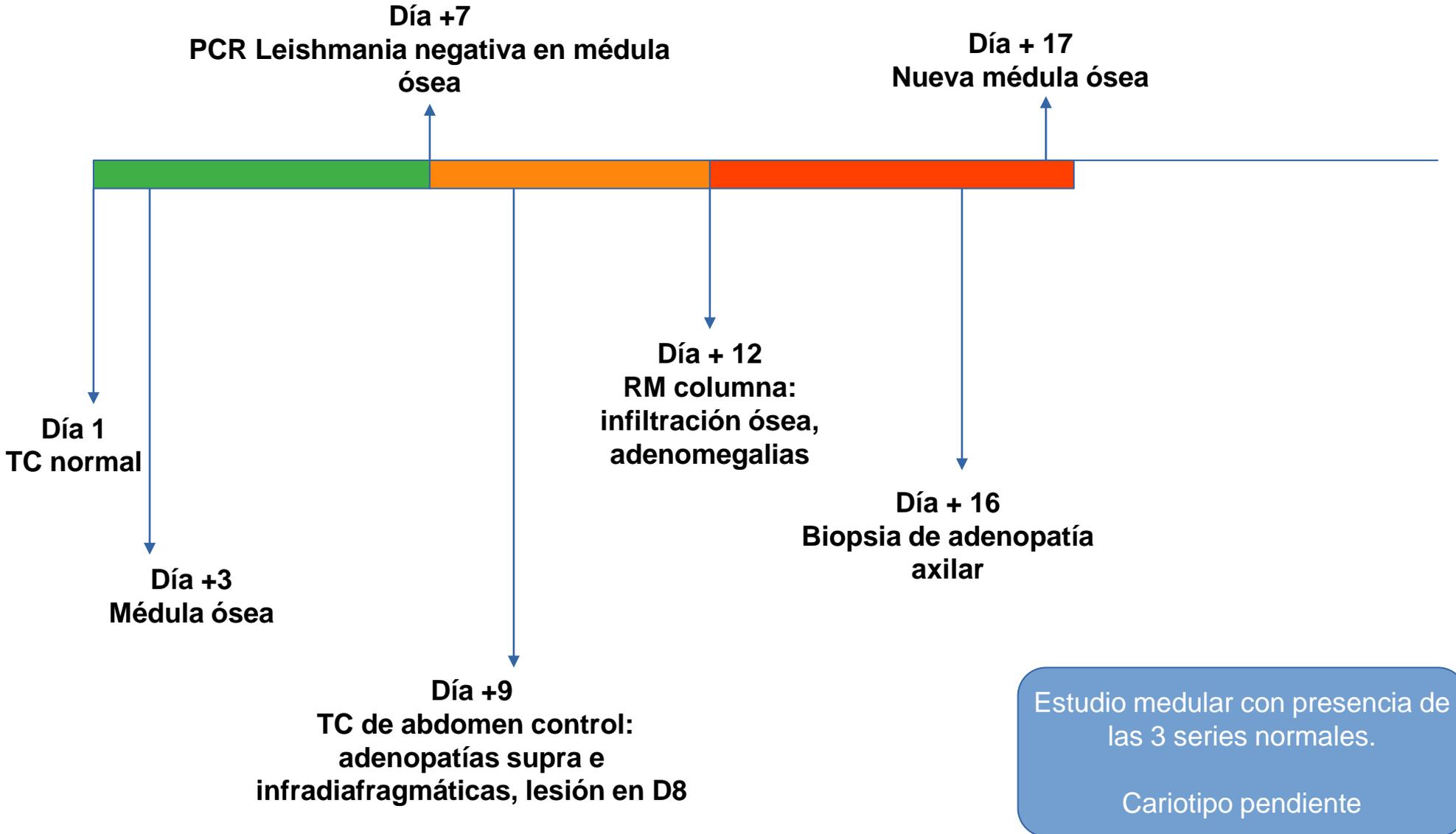
Día +9 TC de abdomen control:  
adenopatías supra e  
infradiafragmáticas, lesión en D8

Día + 12: RM  
columna

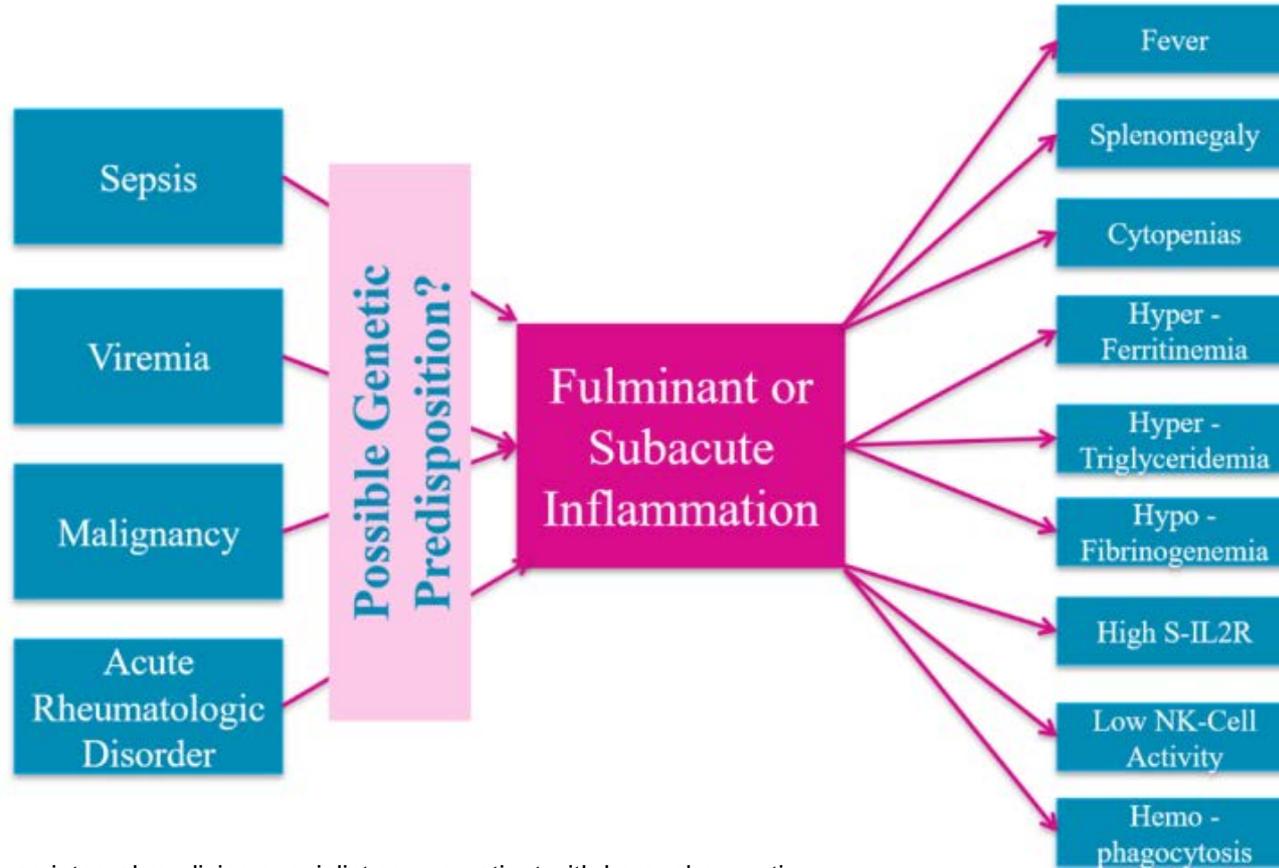
Lesiones en múltiples cuerpos vertebrales  
dorsolumbares sugerente de **infiltración medular**  
**Adenomegalias** mediastínicas y retroperitoneales

Triglicéridos: 450 mg/dL  
Ferritina: 14021 ng/mL





# Linfohistiocitosis hemofagocítica



# Linfohistiocitosis hemofagocítica

Tabla 2 . Los criterios diagnósticos de HLH-2004

A Diagnóstico molecular compatible con HLH

B 5 de los 8 criterios siguientes

- Fiebre
- esplenomegalia
- Citopenia de  $\geq 2$  de 3 linajes: neutrófilos  $< 1,0 \times 10^9 /l$ ; Hb  $< 9$  g/dl; PLT  $< 100 \times 10^9 /l$
- Hipofibrinogenemia y/o hipertrigliceridemia: fibrinógeno  $\leq 1,5$  g/l (150 mg/dl); triglicéridos  $\geq 3$  mmol/l (265 mg/dl)
- hemofagocitosis
- Ferritina  $\geq 500$  ng/ml
- Baja actividad de células NK
- sCD25 (sIL-2R)  $\geq 2400$  U/ml



Abreviaturas: Hb, hemoglobina; HLH, linfohistiocitosis hemofagocítica; NK, asesino natural; PLT: recuento de plaquetas; sCD25, grupo soluble de diferenciación 25; sIL-2R, receptor de interleucina 2 soluble

# Linfocitosis hemofagocítica

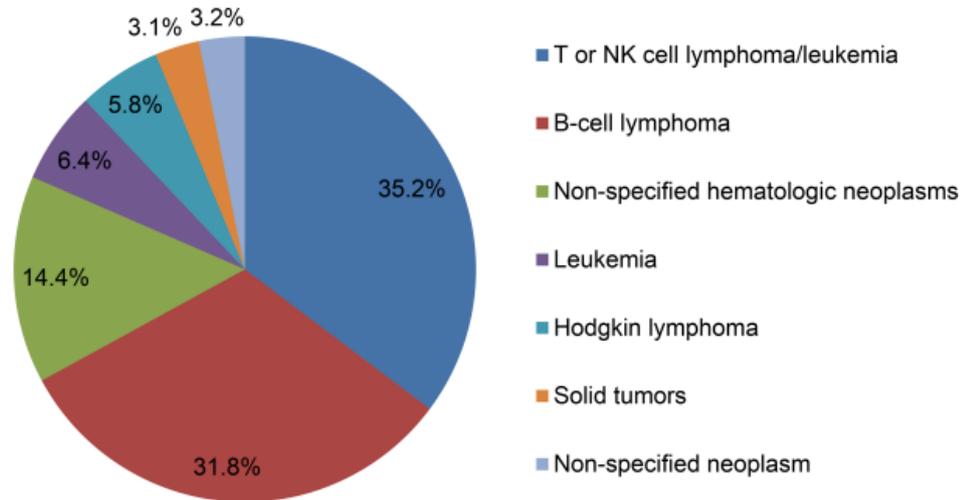
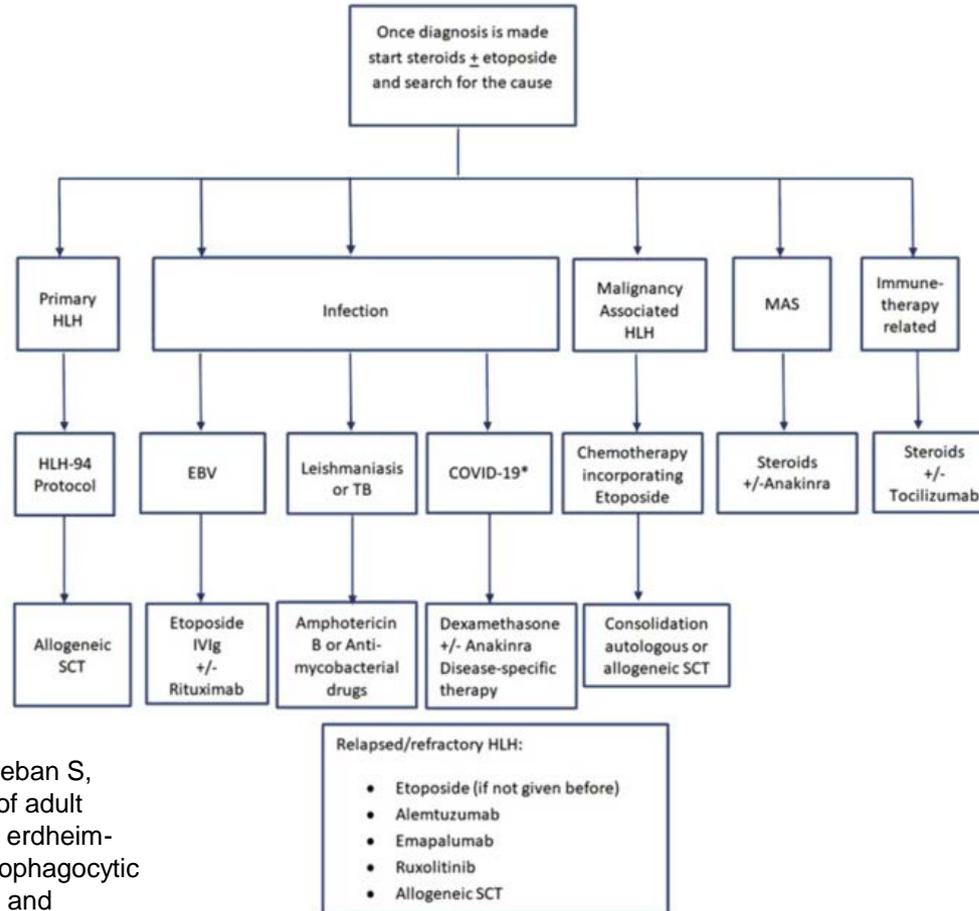


Figure 1: The tumor types of malignancy-associated HLH.

**¿Linfocitosis hemofagocítica o aplasia infiltrativa con cuadro séptico?**

# Linfohistiocitosis hemofagocítica



Salama HA, Jazieh AR, Alhejazi AY, Absi A, Alshieban S, Alzahrani M, et al. Highlights of the management of adult histiocytic disorders: langerhans cell histiocytosis, erdheim-chester disease, rosai-dorfman disease, and hemophagocytic lymphohistiocytosis. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. Enero de 2021;21(1):e66-75.

**Tabla 3 . Comparación de regímenes de tratamiento para la linfohistiocitosis hemofagocítica**

Semana	1-2	3-4	5-6	7-8
<b>HLH-94</b>				
VP-16	2 × 150 mg/m <sup>2</sup> /semana	<----- 1 × 150 mg/m <sup>2</sup> /semana ----->		
Dex	10 mg/m <sup>2</sup> /día	5 mg/m <sup>2</sup> /día	2,5 mg/m <sup>2</sup> /día	1,25 mg/m <sup>2</sup> /día
CSA	Después de 8 semanas			

<b>HLH-2004</b>				
VP-16	2 × 150 mg/m <sup>2</sup> /semana	<----- 1 × 150 mg/m <sup>2</sup> /semana ----->		
Dex	Igual que HLH-94			
CSA	<----- Concentración 200 µg/l ----->			

**HLH-94 ajustado para adultos**

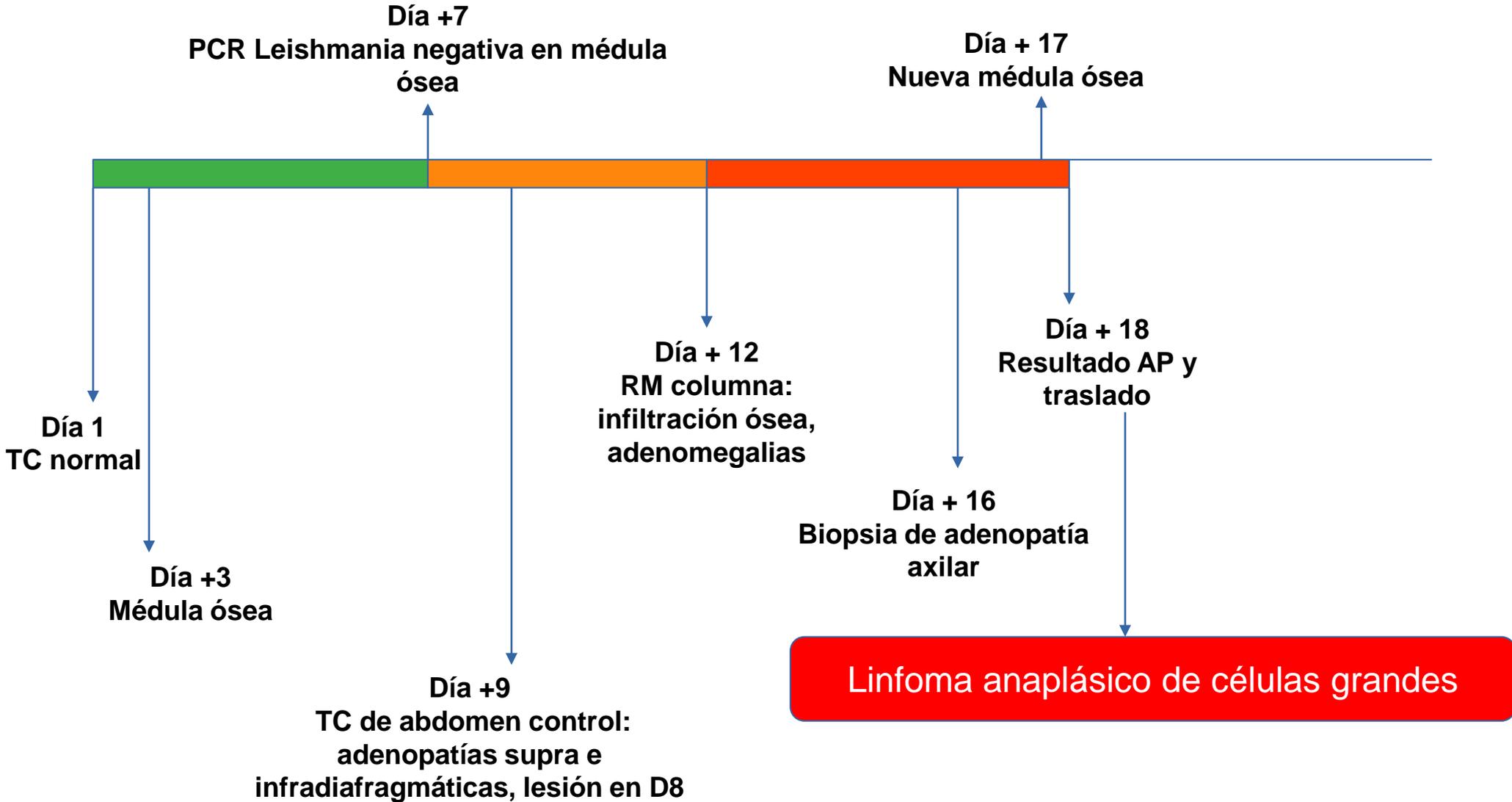
VP-16 <----- 1 × 50-100 mg/m<sup>2</sup> /semana ----->

Dex Igual que HLH-94

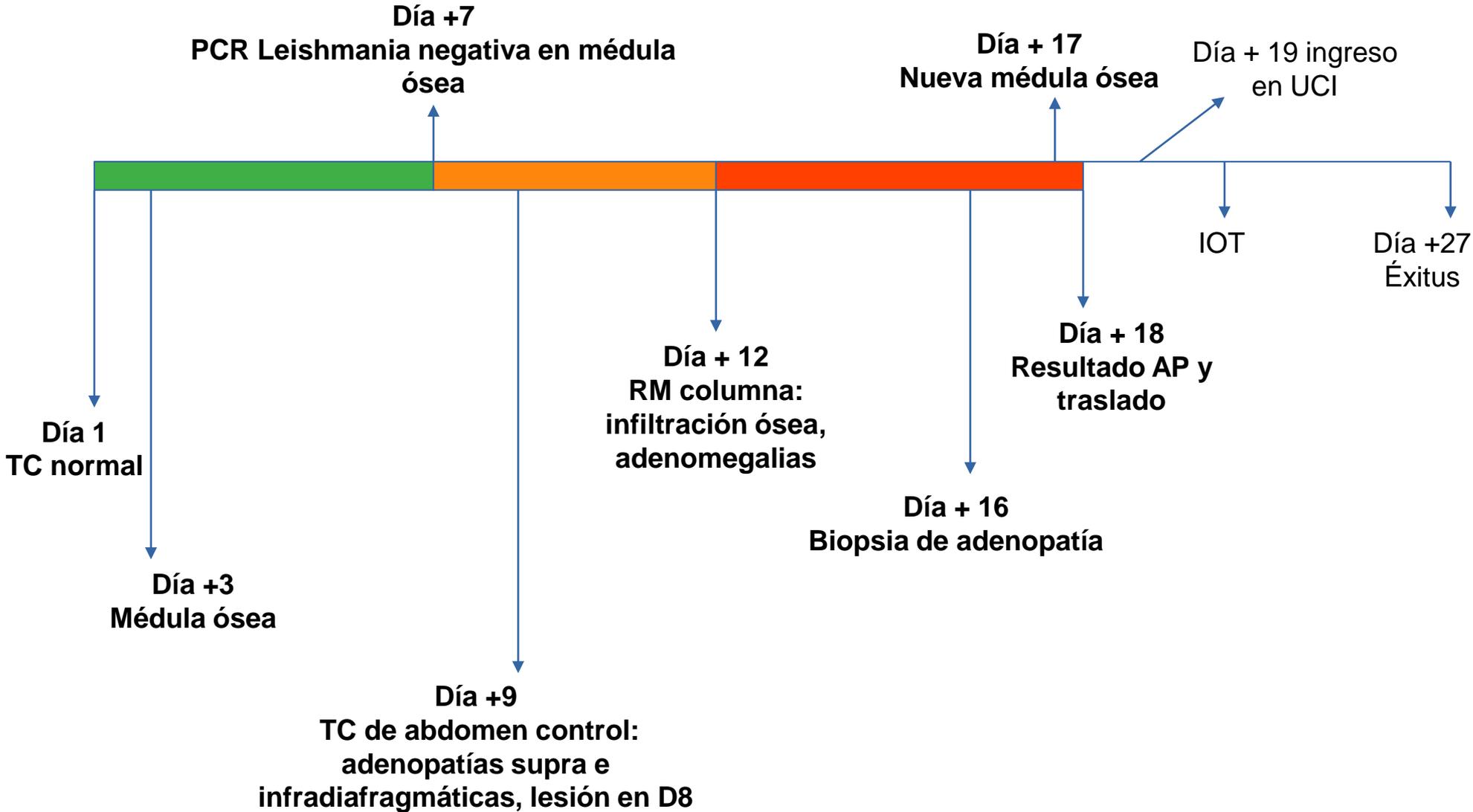
CSA Posible después de 8 semanas

Abreviaturas: CsA, ciclosporina A; Dex, dexametasona; VP-16, etopósido; otros, ver [Tabla 2](#)

La HLH asociada a malignidad puede requerir inicialmente un enfoque específico de HLH para detener la tormenta de citoquinas, pero finalmente, la terapia debe dirigirse contra la neoplasia desencadenante. En el linfoma, se pueden elegir regímenes de tratamiento que contengan etopósido (p. ej., CHOEP [ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, etopósido, prednisona], DA-EPOCH [dosis ajustada: etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorrubicina])



	Ingreso	Día +1	Día +7	• Día + 12	Día + 17
Hemoglobina (g/dl)	11.5	9.2	7.7	7.2 (concentrado)	<b>9</b>
Plaquetas	123.000	90.000	• 64.000	32.000	<b>19000</b>
Leucocitos	5360	3770	• 3270	3300	<b>3760</b>
Neutrófilos	2600	1300	• 1810	1840	<b>1860</b>
Linfocitos	1820	1300	• 1010	990	<b>1320</b>
PCR (mg/L)	125	110	• 108	225	<b>253</b>
Procalcitonina (ng/mL)	1.01	0.9	• 0.75	1.1	<b>1</b>
LDH (U/L)	332				<b>625</b>
Ferritina (ng/mL)				14021	<b>20103</b>
Triglicéridos			430		



# Linfoma anaplásico de células grandes

- 2% de linfomas no Hodgkin en adultos
- EEUU: 0,25 casos por cada 100.000 personas
- **Síntomas:**
  - Linfoma agresivo
  - La mayoría de los pacientes presentan estadio avanzado (III-IV)
  - Principales: linfadenopatías periféricas o abdominales, síntomas B: fiebre, pérdida de peso, sudoración
  - Afectación extraganglionar: piel, hígado, pulmón y ósea
  - Los casos ocasionales pueden presentarse con neutrofilia extrema que puede ser causada por la secreción de interleucina (IL)-17 y podría estar asociada con un curso de enfermedad más agresivo
- Las formas de infiltración de la médula ósea varían desde una afectación extensa por células grandes anaplásicas hasta solo células grandes anaplásicas dispersas raras que pueden eludir la detección
- En casos de infiltración de MO, los pacientes pueden presentar anemia o pancitopenia, eosinofilia y LDH elevada. Puede mostrar una presentación leucémica con afectación de la sangre periférica.

# Linfoma anaplásico de células grandes

- Diagnóstico: anatomopatológico con estudio inmunohistoquímico (ALK; CD 30)
- Tratamiento:
  - El régimen de quimioterapia basado en antraciclinas CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) con o sin etopósido es el enfoque de tratamiento estándar. Los pacientes menores de 60 años deben recibir seis ciclos de CHOEP para la inducción y los pacientes mayores de 60 años deben recibir seis ciclos de CHOP para la inducción. Luego, evaluar la respuesta y valorar trasplante autólogo.

# Linfoma anaplásico de células grandes

## **Pronóstico:**

- Multifactorial
- Principales factores
  - Edad mayor de 40 años
  - Expresión de traslocación ALK (positiva en jóvenes)

Nuestro paciente Ki67: 80% ... edad ... complicaciones...

