

Lactante de 2 meses con bicitopenia y esplenomegalia

Raúl Azibeiro Melchor¹, María Díez Campelo¹, Beatriz Rey Bua¹, Félix López Cadenas¹, Almudena González Prieto², Carlos Romero García³, Pilar Leoz Allegretti¹

¹ Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca; ² Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Salamanca;

³ Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca

› Motivo de consulta

Se trata de un lactante varón de 2 meses de edad que es traído a urgencias por su madre por ictericia cuta-neomucosa evidente y falta de respuesta a estímulos.

› Antecedentes

- Embarazo solo controlado en las últimas semanas. Edad gestacional 37 + 5 semanas. Séptimo hijo, con hermanos sanos. Peso del recién nacido: 3.307 gramos. Serologías negativas.
- Ingreso en neonatología a las 2 horas de vida por hipoglucemia hasta el octavo día de vida.
- A los 17 días de vida acudió a urgencias de nuestro centro por un cuadro de vómitos; la familia se fugó con el paciente sin alta médica ni voluntaria.

› Exploración física

- Mal estado general, color cetrino de piel, palidez de mucosas, ictericia conjuntival y cutánea marcadas. Mal perfundido, hidratado. Desnutrido. Aspecto distrófico. Sin exantemas ni petequias. Edema palpebral.
- Aparato cardiovascular. Auscultación cardíaca: ritmo regular, con soplo sistólico II/VI en foco pulmonar y borde esternal izquierdo alto. Pulsos periféricos conservados y simétricos.
- Aparato respiratorio: taquipneico en reposo al aire, con tiraje a 3 niveles. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos.
- Abdomen: distendido a tensión, con oleada ascítica. Esplenomegalia de 4 traveses de dedo y hepato-

megalia de 3 traveses de dedo. Circulación colateral visible en el abdomen.

- Genitales masculinos normales.
- No se palpan adenopatías.

› Pruebas complementarias

• **Hemograma. Hemoglobina (Hb): 5,5 g/dL;** hematocrito: 15,7%; volumen corpuscular medio (VCM): 73,0 fL; Hb corpuscular media (HCM): 25,6 pg; concentración de HCM (CHCM): 35,0 g/dL; contenido de Hb reticulocitaria: 27,8 pg; amplitud de distribución eritrocitaria (RDW): 21,9%; reticulocitos: 12,5%; **reticulocitos absolutos: 265,40 × 10⁹/L;** leucocitos: 22,44 × 10⁹/L; neutrófilos: 7,97 × 10⁹/L; linfocitos: 9,51 × 10⁹/L; monocitos 4,64 × 10⁹/L; eosinófilos: 0,08 × 10⁹/L; basófilos: 0,24 × 10⁹/L; **plaquetas: 23,0 × 10⁹/L;** fracción de plaquetas inmaduras: 8%.

• **Coagulación.** Tiempo de protrombina: 27 s; actividad de protrombina: 30%; International Normalized Ratio (INR): 2,36; tiempo de tromboplastina parcial activada: 56,6 s; fibrinógeno: 90 mg/dL.

• **Bioquímica.** Glucosa: 117 mg/dL; urea: 26 mg/dL; urato: 3,4 mg/dL; creatinina: 0,24 mg/dL; calcio: 8,2 mg/dL; fosfato inorgánico: 2,2 mg/dL; magnesio: 2,2 mg/dL; **bilirrubina total: 15,91 mg/dL; bilirrubina conjugada: 12,52 mg/dL; bilirrubina indirecta: 3,40 mg/dL;** aspartato aminotransferasa (AST): 449 U/L; alanina aminotransferasa (ALT): 146 U/L; fosfatasa alcalina: 253 U/L; gamma-glutamilttransferasa (GGT): 84 U/L; lactato deshidrogenasa (LDH): 1.858 U/L; proteínas totales: 3,9 g/dL; albúmina suero: 2,9 g/dL; sodio: 127 mmol/L; potasio: 4,5 mmol/L; cloruros: 91 mmol/L; ion amonio: 258 μmol/L.

• **Frotis de sangre periférica.** Serie roja: marcada anisopoiquilocitosis. Se observan 35 eritroblastos circu-

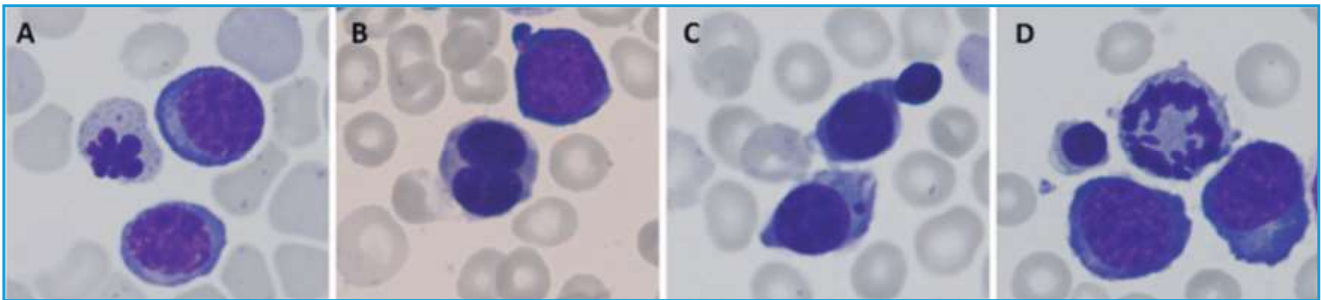


Figura 1. Diseritropoyesis en la médula ósea (MO). A: eritroblasto con núcleo de perfil irregular y punteado basófilo; B: eritroblasto binucleado con asincronismo madurativo núcleo-citoplasmático; C: cuerpo de Howell-Jolly; D: mitosis anómala.

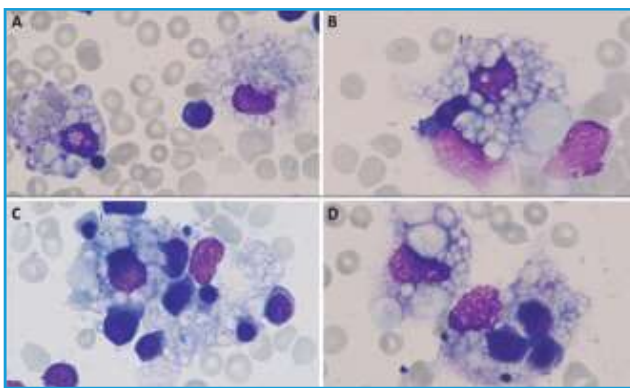


Figura 2. Macrófagos espumosos. Una minoría presentaba fenómenos de hemofagocitosis (C y D).

lantes/100 células blancas. En la serie blanca, neutrófilos segmentados: 40%; mielocitos: 2%; promielocitos: 2%; células inmaduras: 1%; eosinófilos: 1%; linfocitos: 44%; monocitos: 10%. Serie plaquetaria: anisotrombia. No se observan plaquetas agregadas.

• **Mielograma.** Dadas las citopenias no explicadas, la presencia de células inmaduras y el gran número de eritroblastos circulantes en sangre periférica, se decidió realizar un aspirado de médula ósea (MO) mediante punción en la meseta tibial.

Al microscopio nos encontramos una MO sin copo, por lo que la celularidad global no resultó valorable, pero sí llamaba la atención una hiperplasia roja con diseritropoyesis marcada prácticamente universal – más del 70%– (Figura 1).

La celularidad restante de la MO correspondía a macrófagos espumosos con el citoplasma ocupado por grandes vacuolas (Figura 2).

Finalmente, una revisión exhaustiva mostró también la presencia de pequeñas vacuolas en el citoplasma de los linfocitos (Figura 3).

• **Inmunofenotipo de MO.** En la MO se encontró una llamativa desproporción de las células inmaduras en favor de la estirpe mieloide, sin presentar un fenotipo aberrante (99,5% mieloides y 0,5% linfoides). Se confirmó, asimismo, la presencia de hiperplasia eritroide con alteraciones madurativas.

• **Inmunofenotipo de sangre periférica.** Ante la presencia de bicitopenia y fenómenos de hemofagocitosis en la MO, se decidió ampliar el estudio mediante citometría de flujo en sangre periférica. En la muestra se observó una proporción normal de las diferentes poblaciones linfocitarias y una expresión de perforina citoplasmática adecuada en las células NK, ambos hallazgos poco sugestivos de síndrome hemofagocítico congénito.

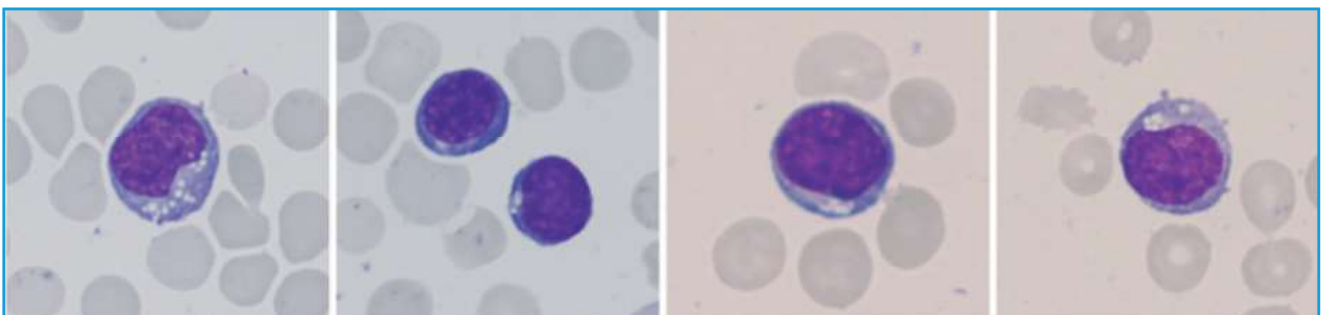


Figura 3. Linfocitos con vacuolas citoplasmáticas.



Figura 4. Radiografía de tórax y abdomen. Se observa la calcificación de ambas suprarrenales.

• Otras pruebas:

- Perfil lipídico: colesterol total de 64 mg/dL, triglicéridos 99 mg/dL.
- Perfil férrico: hierro de 74 µg/dL, ferritina de 5.900 ng/mL, transferrina de 55 mg/dL, capacidad total de fijación del hierro de 70 µg/dL, índice de saturación de la transferrina del 105,9%.
- CD25 soluble: 100 UI/mL (normal < 2.400 U/mL).
- Actividad de la lipasa ácida lisosomal en leucocitos de sangre periférica: 0 pmol/h (rango: 40-600 pmol/h).

Finalmente, antes del ingreso del paciente se realizó una radiografía de tórax y abdomen, y una ecografía abdominal, donde se confirmó la hepatoesplenomegalia con ascitis, como ya sugería la exploración física. Curiosamente, la radiografía de tórax y abdomen mostró como hallazgo llamativo la presencia de calcificación en ambas glándulas suprarrenales (Figura 4).

› Diagnóstico

Enfermedad de Wolman asociada a síndrome hemofagocítico.

› Tratamiento y evolución

Se inició el tratamiento sustitutivo de la enfermedad de Wolman mediante lipasa ácida lisosomal humana recombinante (sebelipasa alfa) y tratamiento del síndrome hemofagocítico según el protocolo para esta enfermedad con dexametasona. Además, dada la presencia de ascitis, se realizó paracentesis evacuadora.

Bajo dicho tratamiento, las citopenias mejoraron de manera progresiva durante los 10 días siguientes; sin embargo, el tratamiento sustitutivo no logró mejorar los datos de fallo hepático, manteniéndose prácticamente estables las transaminasas, la hiperbilirrubinemia y la coagulopatía, y requiriendo la realización de nuevas paracentesis ante el empeoramiento de la ascitis.

Finalmente, durante la última semana de ingreso, el paciente empeoró clínicamente con datos de inestabilidad hemodinámica y síndrome de distrés respiratorio agudo que no respondieron a ventilación mecánica invasiva e inotrópicos, produciéndose el *exitus* tras 24 días de ingreso.

› Discusión

Durante el primer contacto clínico, la sospecha diagnóstica del equipo de urgencias pediátricas fue la presencia de una atresia de vía biliar intrahepática dado el cuadro clínico del paciente (falta de medro, vómitos y diarrea), la hepatoesplenomegalia y la ictericia marcada.

Sin embargo, el hemograma mostró una anemia regenerativa y plaquetopenia graves no congruentes con dicho cuadro, por lo que a la primera sospecha diagnóstica se sumó la de una hemopatía aguda. Además, la presencia de hepatoesplenomegalia hizo pensar que podría tratarse de un síndrome hemofagocítico congénito.

Posteriormente, se amplió el estudio con un frotis de sangre periférica donde llamaba la atención la presencia de 35 eritroblastos circulantes por cada 100 células blancas sin poder establecer un diagnóstico claro, por lo que se realizó un aspirado medular.

En el aspirado medular encontramos una displasia prácticamente universal de la serie eritroide y abundantes vacuolas en el citoplasma de linfocitos y macrófagos, así como fenómenos de hemofagocitosis, por lo que se informó al Servicio de Pediatría de que cumplía

criterios de síndrome hemofagocítico (según HLH-04) asociado a algún tipo de enfermedad de depósito.

Entre las diversas enfermedades de depósito que aparecen en lactantes y que se asocian a hepatopatía y presencia de inclusiones citoplasmáticas destacan fundamentalmente 4: la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Gaucher, las mucopolisacaridoses y la enfermedad de Wolman.

Actualmente, la prueba diagnóstica fundamental es la determinación específica de cada enzima. Sin embargo, estas entidades presentan diferencias a nivel citológico y clínico que pueden ayudar a hacer una aproximación diagnóstica (Tabla 1). En la más similar a la enfermedad de Wolman, la enfermedad de Niemann-Pick, también es posible encontrar macrófagos espumosos y linfocitos vacuolados, aunque las vacuolas son pequeñas y se encuentran dispersas, mientras que en la enfermedad de Wolman suelen encontrarse agrupadas en racimo. En las células de la enfermedad de Gaucher las inclusiones macrofágicas presentan un aspecto característico en "papel arrugado" y la presencia de vacuolas en los linfocitos es más rara. Por último, en las mucopolisacaridoses son típicos los linfocitos de Gasser, donde dichas vacuolas son llamativamente más numerosas y de mayor tamaño y presentan granulación morada en su interior, a diferencia de las demás entidades.

En nuestro caso, el hallazgo de la calcificación bilateral de ambas glándulas suprarrenales, considerado por algunos autores patognomónico de la enfermedad de Wolman, nos orientó a dicho diagnóstico, que se confirmó mediante la determinación de la enzima lipasa ácida lisosomal.

que se acompaña de alteraciones gastrointestinales (vómitos y esteatorrea) que causan desnutrición progresiva, hepatoesplenomegalia con fallo hepático y citopenias (fundamentalmente anemia y trombocitopenia). Las calcificaciones suprarrenales bilaterales producidas por la atrofia secundaria a la incapacidad para producir ésteres de colesterol son claves para el diagnóstico, hasta el punto de que muchos autores las consideran patognomónicas⁽²⁾. La enfermedad se confirma bien mediante la secuenciación del gen afectado (*LIPA*) o bien midiendo la actividad de la lipasa ácida lisosomal⁽³⁾, como en nuestro caso.

En el estudio de la MO se puede observar la presencia de macrófagos con abundantes vacuolas en su interior⁽⁴⁾ (macrófagos espumosos). En sangre periférica pueden identificarse, en algunas ocasiones, linfocitos con pequeñas vacuolas que se disponen en racimo⁽⁵⁾.

La aparición de un síndrome hemofagocítico asociado al síndrome de Wolman ya ha sido descrita en la bibliografía^(2,4,6). Aunque por el momento no existe una explicación etiopatogénica clara, la activación del fagolisosoma podría ser consecuencia de los cristales producidos por los ésteres de colesterol, de manera similar a como se produce en las placas de ateroma⁽²⁾. Tampoco existen unas directrices claras de tratamiento del mismo debido a la baja incidencia de casos y a los malos resultados que proporciona el tratamiento de la enfermedad de Wolman con terapia sustitutiva recombinante, falleciendo los pacientes habitualmente durante el primer año de vida⁽⁷⁾.

> Enfermedad de Wolman

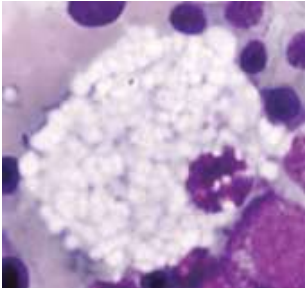
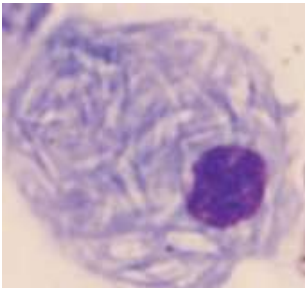
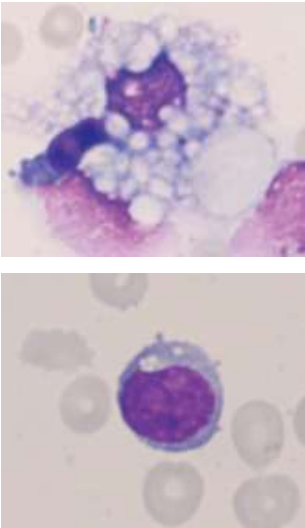
La enfermedad de Wolman es una alteración congénita del metabolismo de los lípidos que se transmite de forma autosómica recesiva. Se caracteriza por el acúmulo de ésteres de colesterol y triglicéridos en la mayoría de los órganos y tejidos (especialmente hígado e intestino delgado en el interior de los macrófagos), debido a un déficit de la actividad de la lipasa ácida lisosomal⁽¹⁾.

Dicho depósito es el causante del cuadro clínico, que aparece en las primeras semanas de vida y

> Para recordar

- Resulta capital no detenerse en describir únicamente la hemofagocitosis medular, pues pueden encontrarse hallazgos que orienten al origen de la misma.
- El papel del estudio medular en el diagnóstico de sospecha de las enfermedades de depósito y en su diagnóstico diferencial.
- La importancia del trabajo multidisciplinar para lograr el diagnóstico de enfermedades raras como lo es la enfermedad de Wolman.

Tabla 1. Características clínico-morfológicas de las enfermedades de depósito

Enfermedad	Enzima afectada	Célula representativa	Otros hallazgos
Enfermedad de Niemann-Pick	Esfingomielinasa ácida		Linfocitos con vacuolas pequeñas dispersas
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa		Pueden aparecer linfocitos vacuolados, pero es más raro
Mucopolisacaridosis	Enzimas variables según el subtipo		Aparición de cataratas
Enfermedad de Wolman	Lipasa ácida lisosomal		Calcificación de glándulas suprarrenales

► Bibliografía

1. Pericleous M, Kelly C, Wang T, Livingstone C, Ala A. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(9):670-9.
2. Taurisano R, Maiorana A, De Benedetti F, Dionisi-Vici C, Boldrini R, Deodato F. Wolman disease associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: attempts for an explanation. *Eur J Pediatr*. 2014;173(10):1391-4.
3. Porto AF. Lysosomal acid lipase deficiency: diagnosis and treatment of Wolman and cholesteryl ester storage diseases. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014 Sep 1;12:125-32.
4. Rabah F, Al-Hashmi N, Beshlawi I. Wolman's disease with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31(6):576-8.
5. Sadhukhan M, Saha A, Vara R, Bhaduri B. Infant case of lysosomal acid lipase deficiency: Wolman's disease. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013202652.
6. Elsayed S, Elsobky E, Tantawy A, Ragab E, Gil M, Lambert N, et al. Wolman disease in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) negative mutations Wolman disease presenting as FHL. *Egypt J Med Hum Genet*. 2016;17(3):277-80.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sebelipasa alfa (Kanuma®) en pacientes con déficit de lipasa ácida lisosomal. AEMPS; 2018. pp. 1-7. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sebelipasa-alfa-Kanuma-DLAL.pdf>.