



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2018-2019

CASOS CLÍNICOS DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Ed. Cont. Lab. Clin 40: 86 - 96

VARÓN DE 45 AÑOS CON ASTENIA, FIEBRE Y BICITOPENIA.

Ángel Molina Borrás.

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Laboratorio Core. CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Laura Boldú i Nebot.

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Laboratorio Core. CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente varón de 45 años que acude a Urgencias por síndrome febril y cefalea. Explica un cuadro de sensación distérmica con sudoraciones, mialgias generalizadas y cefalea progresiva que aumenta con la tos.

El paciente es natural de Sudáfrica, vive cerca del Parque Nacional Krüger a 60 km de la frontera con Mozambique. Hace cinco días que viajó a Europa por negocios. Explica que su hermano y sus sobrinos han sido diagnosticados recientemente de malaria.

Como antecedentes clínicos, el paciente comenta que fue diagnosticado de tricoleucemia en 2003 a raíz de una plaquetopenia en contexto de sangrado dentario. Fue tratado con análogos de las purinas, alcanzando una remisión completa. El paciente presentó recidiva en el 2010, necesitando otra vez tratamiento quimioterápico y alcanzando de nuevo la remisión completa. Desde entonces ha estado en seguimiento por Hematología en su país donde tuvo el último control hacía 6 meses, sin signos de recaída.

Exploración física

Tensión Arterial: 126 / 70 mm Hg.

Frecuencia Cardíaca 75 latidos por minuto.

Temperatura: 37,5 °C.

Saturación de O₂: 95% (basal).

A su llegada a Urgencias el paciente presenta un aceptable estado general, normohidratado, normocoloreado y normoperfundido. Está consciente y orientado, sin focalidad neurológica aparente y sin signos meníngeos. Presenta el abdomen globuloso, blando, depresible, no doloroso y sin signos de irritación. No se detectan adenopatías, masas o megalias a la palpación. Niega náuseas, vómitos, alteraciones del hábito intestinal, dolor abdominal, semiología de infección respiratoria y urinaria, así como pérdida de peso. Niega relaciones sexuales de riesgo, no se ha bañado en agua dulce y no presenta lesiones sugestivas de picaduras. El paciente no ha realizado nunca un tratamiento antimalárico, ni presentado nunca malaria.

En base a lo comentado se establecieron las siguientes sospechas diagnósticas: 1) Malaria; 2) Recaída de la tricoleucemia y 3) Otras causas infecciosas.

Pruebas de laboratorio

Pruebas Bioquímicas: la función renal y los iones se encuentran dentro de la normalidad. No se encuentran alteraciones en la bilirrubina ni en la fosfatasa alcalina. Destaca:

ALT:	71 UI/L	(Valores de referencia: 5 - 40 UI/L)
GGT:	79 UI/L	(Valores de referencia: 5 - 40 UI/L)
PCR:	1,71 mg/dL	(Valores de referencia: <1,00 mg/dL)

Pruebas de Coagulación: Sin alteraciones.

Hemograma:

Leucocitos:	2,69 x 10 ⁹ /L	(Valores de referencia: 4 - 11 x 10 ⁹ /L)
Hematíes:	4,63 x 10 ¹² /L	(Valores de referencia: 3,9 - 5,5 x 10 ¹² /L)
Hemoglobina:	143 g/L	(Valores de referencia: 120 - 170 g/L)
Hematocrito:	0,420 L/L	(Valores de referencia: 0,360 - 0,510 L/L)
VCM:	91,4 fL	(Valores de referencia: 80 - 100 fL)
HCM:	30,9 pg	(Valores de referencia: 26,7 - 33,3 pg)
CHCM:	338 g/L	(Valores de referencia: 310 - 350 g/L)
Plaquetas:	86 x 10 ⁹ /L	(Valores de referencia: 130 - 400 x 10 ⁹ /L)

Debido a la leucopenia y plaquetopenia se le realiza un frotis de sangre periférica teñido con May Grünwald-Giemsa (MGG). En la Figura 1, se muestran algunas imágenes de células representativas del frotis tomadas por el sistema CellaVision®DM96:

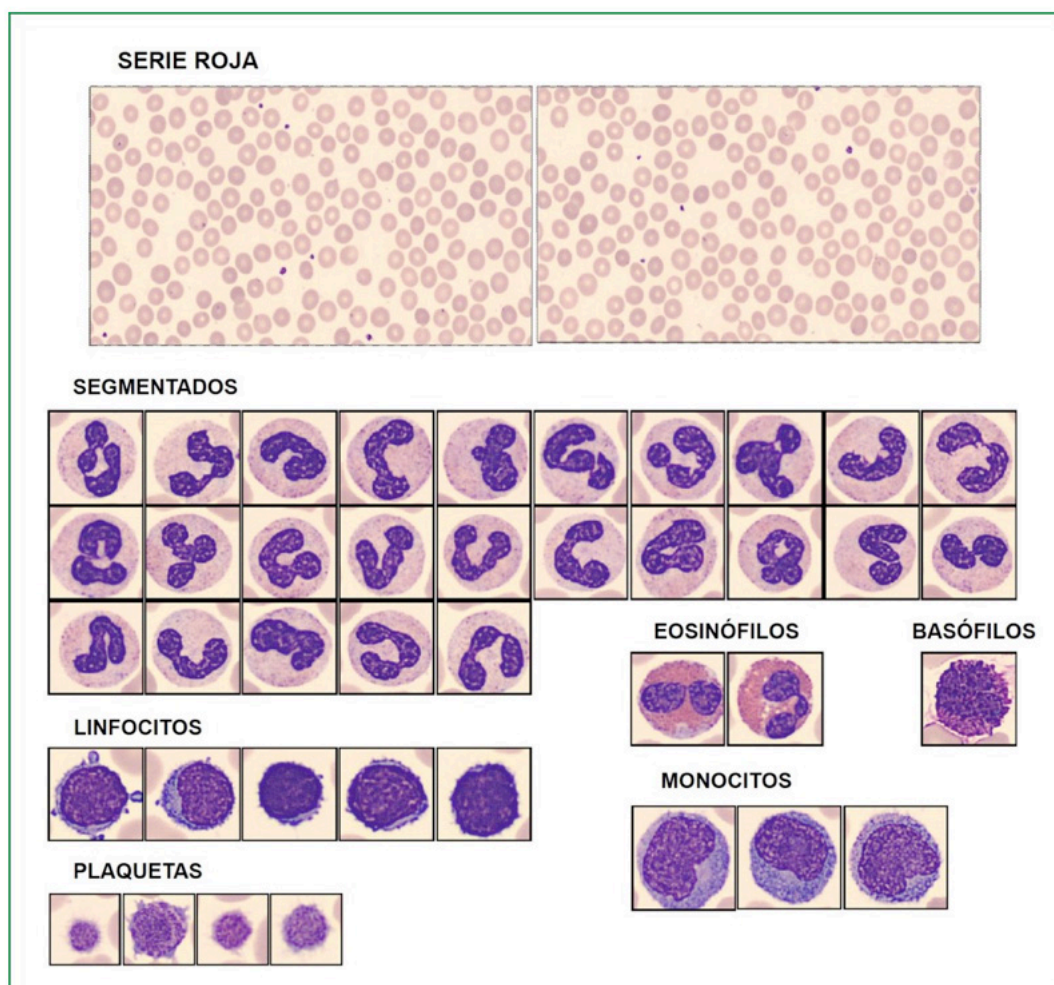


Figura 1: Representación de la extensión de sangre periférica.

Ante la bicitopenia, y con los antecedentes clínicos del paciente, no se puede descartar que se trate de una recaída de la tricoleucemia. No obstante, debido a los antecedentes personales y el síndrome febril con discreta elevación del perfil hepático no se descarta un paludismo u otro posible origen infeccioso. Para descartar que se trate de la tricoleucemia se solicita un mielograma y un estudio inmunofenotípico, y para el estudio de la malaria o de otras etiologías infecciosas se solicita la gota gruesa y la extensión de sangre periférica, así como diferentes pruebas microbiológicas, serológicas y moleculares: hemocultivos, VIH, rickettsia, arbovirus (Chikungunya, Zika y Dengue) y leptospira. Los resultados de la malaria (tanto la gota gruesa como la extensión de sangre periférica y la detección de antígeno) y del VIH resultaron ser negativos. Debido a la alta sospecha de origen infeccioso se decide iniciar tratamiento empírico con doxiciclina y ceftriaxona.

El paciente se mantuvo estable hasta el tercer día, en el que volvió a presentar un pico febril. Se aprovechó esta ocasión para extraer una nueva analítica, hemocultivos y solicitar una nueva gota gruesa y frotis de sangre periférica.

De las *pruebas bioquímicas* destacó un aumento de la PCR y un empeoramiento del perfil hepático:

ALT:	120 UI/L	(Valores de referencia: 5 - 40 UI/L)
AST:	88 UI/L	(Valores de referencia: 5 - 40 UI/L)
LDH:	791 UI/L	(Valores de referencia: 250 - 450 UI/L)
GGT:	118 UI/L	(Valores de referencia: 5 - 40 UI/L)
PCR:	7,4 mg/dL	(Valores de referencia: <1,00 mg/dL)

Respecto al **hemograma** destacaron leucopenia y plaquetopenia, más acentuada:

Leucocitos:	1,73 x 10 ⁹ /L	(Valores de referencia: 4 - 11 x 10 ⁹ /L)
Plaquetas:	43 x 10 ⁹ /L	(Valores de referencia: 130 - 400 x 10 ⁹ /L)

Debido al agravamiento en los resultados de las pruebas hepáticas se decide solicitar diferentes pruebas para descartar otros parásitos y otras infecciones hepatotropas (Hepatitis, CVM, EBV, etc.).

En las imágenes obtenidas del CellaVision®DM96 del **frotis de sangre periférica** se observa lo siguiente (ver Figura 2):

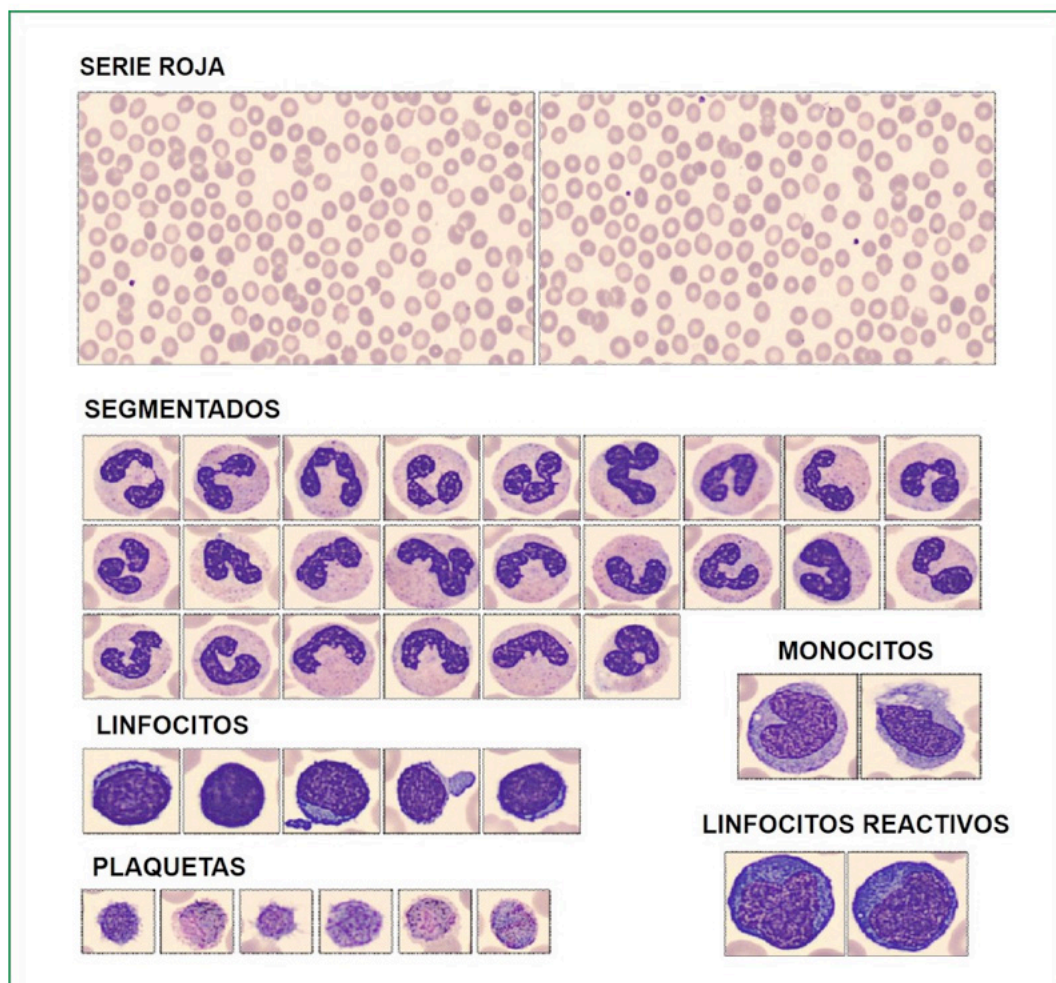


Figura 2: Representación del frotis de sangre periférica.

Observando en detalle las imágenes clasificadas como plaquetas se detectan elementos que no corresponderían con esta categoría. Es por eso que se decide observar la preparación directamente al microscopio óptico a x1000 aumentos, encontrándose las siguientes formas que ayudaron a establecer el diagnóstico definitivo:

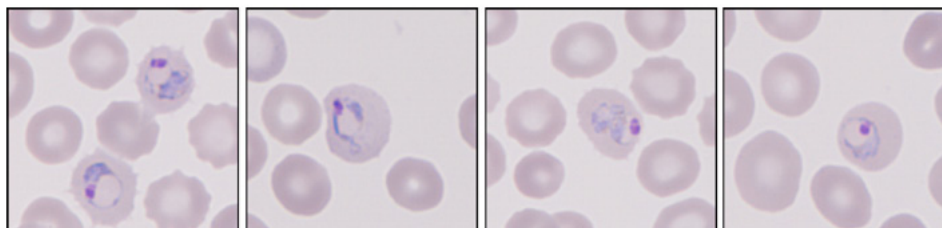


Figura 3: Representación de las células representativas del frotis de sangre periférica observadas al microscopio.

Los resultados de algunas de las pruebas solicitadas fueron:

Las pruebas de rickettsia, arbovirus y leptospira, virus hepatotropos, cultivos y de parásitos en heces resultaron ser negativos.

El **aspirado de médula ósea** puso de manifiesto una médula normocelular con presencia de las tres series hematopoyéticas. Se observó una ligera diseritropoyesis y un 8 % de linfocitos sin morfología sugestiva de tricoleucocitos.

El resultado del **inmunofenotipado** fue:

LINFOCITOS T

CD3:	82	CD2:	92	CD5:	83	CD7:	78
CD4:	61	CD8:	15	TCRγδ:	6	TCRαβ:	
CD3+CD56+:	3						

LINFOCITOS NK

CD3-CD56+:	11	CD16:	9	CD57:	7	CD94:	
CD158a:		CD158b:		CD158e:		CD158i:	

LINFOCITOS B

CD19:	5	CD22:	6++	CD79b:	6++	CD20:	6++
CD5:	5	CD23:	82	CD43:	0	CD200:	73
CD10:	0	FMC7:	88	Kappa:	67	Lambda:	33
CD11C:	3	CD25:	0	CD103:	0	CD123:	0
CD38:	25+++	CD49d:		ZAP70:		ROR1:	

BIBLIOGRAFÍA

Becerril Flores MA, Romero Cabello R. Parasitología médica. México; Mc Graw Hill, 2ª ed; 2008.

Greenwood, BM., Bojang, K., Whitty, CJM., Targett, GAT. Malaria. Lancet 2005; 365:1487–98.

Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. Nature 2002; 415: 673-9.

Muñoz, J., Rojo-Marcos, G., Ramírez-Olivencia, G., Salas-Coronas, J., Treviño, B. et al. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones de SEMTSI. Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica.

Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el tratamiento de la malaria, 2ª ed. Washington, D. C.: OPS; 2011.

White, NJ. Plasmodium knowlesi: the fifth human malaria parasite. Clin Infect Dis 2008; 46:172.

WHO 2005. Malaria control in complex emergencies. An inter-agency handbook.

COMISIÓN DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Anna Merino (Presidenta), Mª José Alcaide, Eduardo Arellano, Laura Bigorra, Ángel Molina, Cristian Morales, Javier Nieto, Mª Elena Redin, Maite Serrando, María Sanz de Pedro, Xavier Tejedor, Eloisa Urre-chaga, Teresa Villalba.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, N. Giménez, A. Merino, A. Peña, N. Rico (*Presidenta*), M. Rodríguez, T. Rodríguez, P. Rodríguez, C. Sánchez, M. Serrando, MC. Villà, JA. Wong.

ISBN 978-84-697-4015-6 – Octubre 2018 (recibido para publicación Junio 2018)

RESOLUCIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un varón de 45 años con bicitopenia (leucopenia y plaquetopenia) y fiebre en paciente con antecedentes de tricoleucemia, diagnosticada en 2003 y en recaída en el 2010, con remisión completa en ambas ocasiones.

Dado los antecedentes clínicos del paciente se hace necesario completar el estudio para determinar si hay actividad de la tricoleucemia. Sin embargo, si tenemos en cuenta el entorno epidemiológico y debido a la gravedad que puede suponer que no se diagnostique a tiempo (especialmente en la infección por *P. falciparum*), se debería adoptar de entrada el siguiente criterio: **un cuadro febril con antecedentes epidemiológicos compatibles debe dar sospecha de paludismo siempre que no se demuestre lo contrario.**

Respecto la sospecha de una infiltración medular por una tricoleucemia, en las imágenes de ambas analíticas que nos aporta el CellaVision®DM96 correspondientes a los diferentes leucocitos no se observan alteraciones en la morfología linfocitaria más allá de la presencia de linfocitos de aspecto reactivo que puede ir a favor de un origen infeccioso (ver Figura 4):

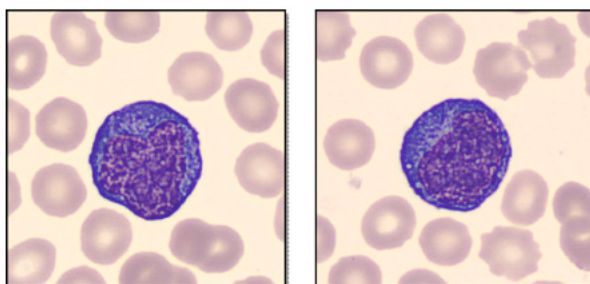


Figura 4: Imágenes de linfocitos de aspecto reactivo.

De todas maneras, para poder confirmar que no nos encontramos ante una recaída de la tricoleucemia hay que realizar pruebas más específicas como el mielograma y el inmunofenotipado. En ambos estudios no se identificaron linfocitos de morfología anormal o con inmunofenotipo sugestivo de tricoleucocitos, ya que el fenotipo clásico de la tricoleucemia presenta positividad para CD20, CD22, CD11c, CD25, CD103, inmunoglobulinas de superficie y CD123.

Para descartar la malaria se solicitó la realización de una gota gruesa y una extensión de sangre periférica, siendo ambas negativas. Sin embargo, es importante tener en cuenta que **una sola muestra no es suficiente para confirmar con seguridad que no se trata de una parasitación por paludismo.** Siempre que sea posible, es preferible hacer la extracción en el pico febril, pero si no puede llevarse a cabo, se recomienda hacerlas cada 6 horas si el paciente está hospitalizado o cada 24 horas, por un mínimo de 3 días en el caso de un paciente en régimen ambulatorio.

Mientras tanto, sin diagnóstico confirmado se solicitaron otras pruebas microbiológicas, serológicas y moleculares para la detección de otros posibles agentes infecciosos: hemocul-

tivo, urinocultivo, virus hepatotropos (hepatitis B y C), virus Epstein-Bar, VIH, CMV, parvovirus, rickettsia, leptospira, arbovirus, estrongiloides, zika, toxoplasma y parásitos en heces. Todas estas pruebas resultaron negativas.

Al tercer día de ingreso del paciente, coincidiendo con un pico febril, se observan las siguientes imágenes adquiridas en el CellaVision®DM96 que el analizador clasificó dentro de la sección de plaquetas:

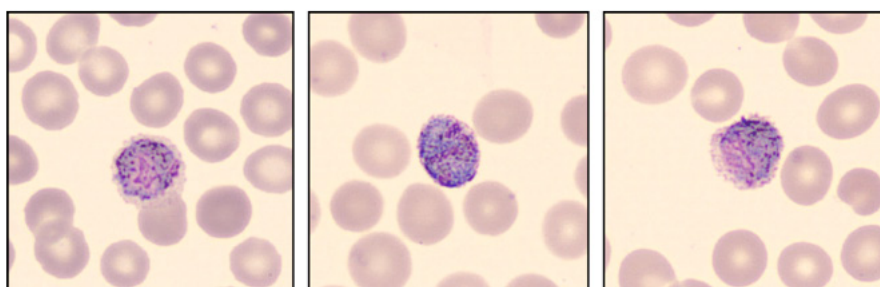


Figura 5: Presencia de parásitos intraeritrocitarios tipo *Plasmodium*.

Y en la revisión manual del frotis se visualizaron las siguientes imágenes:

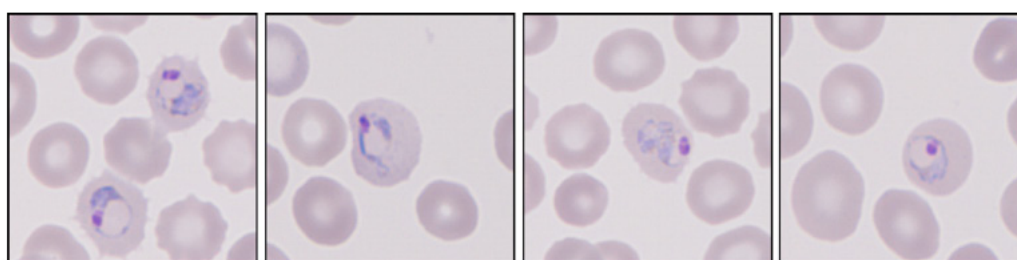


Figura 6: Trofozoitos intraeritrocitarios de *Plasmodium*.

Se confirma la presencia de parásitos intraeritrocitarios del tipo *Plasmodium ovale*.

La malaria es una de las enfermedades parasitarias más importante del mundo. El parásito es transmitido por la picadura de mosquitos hembras del género *Anopheles*, aunque existen otras formas de transmisión mucho menos frecuentes como a través de las transfusiones sanguíneas y por vía transplacentaria. De las más de 150 especies de *Plasmodium* que parasitan a diferentes vertebrados, solamente cinco infectan al hombre: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*. La infección por *P. knowlesi*, muy similar morfológicamente a *P. malariae*, se considera una malaria zoonótica ya que se desconoce si se transmite de humano a humano a través de mosquitos sin el hospedador intermediario natural que son los macacos.

Diagnosticar a tiempo un caso de paludismo puede ser vital para el paciente, ya que la aparición de complicaciones está muy relacionada con la demora del tratamiento. El diagnóstico de elección es la gota gruesa y una extensión simple. La gota gruesa es una técnica que permite concentrar los plasmodios entre 20 - 40 veces en relación a la extensión, por

lo tanto, no tiene tanta importancia en las parasitaciones moderadas o altas, pero sí que es muy importante en aquellas parasitaciones que son bajas y que pueden pasar desapercibidas en la extensión. La identificación de especie debe realizarse en frotis de sangre periférica ya que la gota gruesa distorsiona parcialmente la morfología del parásito.

En la Figura 7 se muestra el esquema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) puede servir de guía para diferenciar entre las distintas especies de malaria.

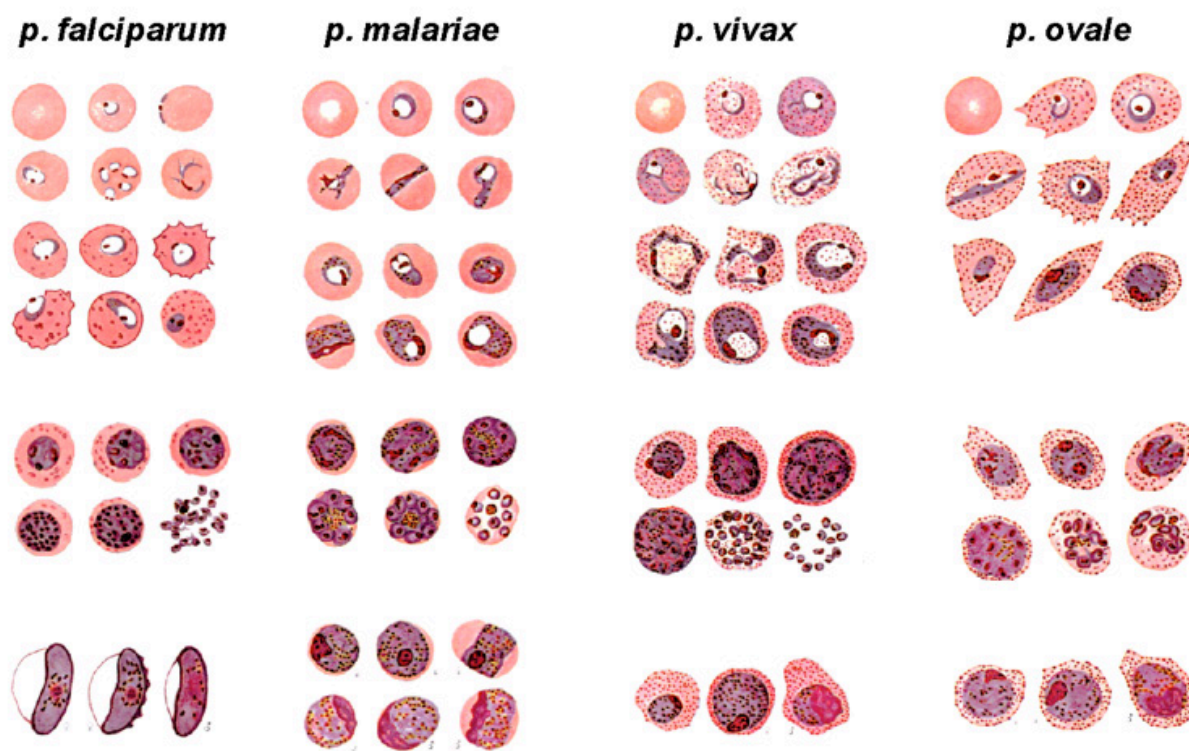


Figura 7: Esquema de la OMS para la diferenciación de las diferentes especies de malaria.

En este caso, la morfología del Plasmodium es muy sugestiva de Plasmodium ovale.

Otras características importantes a tener en cuenta que pueden ayudar a diferenciar la especie se resumen en la Tabla 1.

La parasitemia es un factor determinante en la selección del tratamiento y en la posterior evaluación de la respuesta terapéutica y debería estar presente en el informe analítico junto a la identificación del parásito. La parasitemia suele expresarse como porcentaje (%) por su facilidad de cálculo, aunque también puede expresarse en concentración (número de parásitos / μL).

	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium malariae</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
Tamaño del hematíe parasitado	Normal	Aumentado	Normal	Aumentado
Granulación en el citoplasma del hematíe parasitado	No / Manchas de Mauer	Granulación de Schüffner	No	Granulación de Schüffner
Nº. de plasmodios por hematíe parasitado	De 1 a 4	1 (Raro 2)	1	1
Gránulos de cromatina del trofozoito	1-2	1 (Raro 2)	1	1
Trofozoitos jóvenes	Anillos pequeños	Anillos pequeños y grandes	Anillos pequeños y grandes	Anillos pequeños y grandes
Trofozoitos maduros	Compactos raro en sangre Periférica	Forma amebode	Compacto	Compacto
Formas intermedias en sangre periférica	No	Si	Si	Si
Nº. de merozoitos por esquizonte	8-36	12-24	6-12	6-12
Forma de los gametozitos	Facilforme	Redondeada	Redondeada	Redondeada
Tanto por % de hematíes parasitados	10-15 %	2 %	< 2 %	< 2 %
Duración del ciclo eritocitario	36-48 horas	48 horas	72 horas	48 horas
Periodo prepatente	5 días ó >	8 días ó >	14 días ó >	9 días ó >

Tabla 1: Características de las principales especies de malaria.

DIAGNÓSTICO FINAL:

Malaria por *Plasmodium ovale* sin criterios de gravedad y con parasitemia de 0,005 %.

EVOLUCIÓN: El paciente realizó tratamiento con piperquina + dihidroartemisinina (Eurartesim) durante tres días, presentando una rápida mejoría del estado general, con desaparición de la fiebre y recuperación analítica.

En los casos de parasitación por *P. vivax* y *P. ovale* hay que tratar además los **hipnozoitos**. Estas formas parasitarias consisten en esquizontes hepáticos que quedan acantonados o

“dormidos” en el hígado durante meses o años, dando lugar a recidivas posteriores sin necesidad de volver a infectarse. El tratamiento de los hipnozoitos se realiza con Primaquina, pero hay que determinar previamente los niveles de **glucosa-6-fosfato deshidrogenasa** (el paciente no presentó déficit de G6PDH), ya que si existe déficit puede causar hemólisis con este tratamiento. Ante la buena evolución clínica del paciente se decidió darle el alta.

Recordar que:

- Un cuadro febril con antecedentes epidemiológicos compatibles debe dar sospecha de paludismo siempre que no se demuestre lo contrario.
- Para la búsqueda de malaria se recomienda realizar gota gruesa y frotis de sangre periférica.
- La gota gruesa está recomendada solamente para detectar la presencia de malaria. Para clasificar la especie se recomienda realizar un frotis de sangre periférica.
- La negatividad en una sola muestra no es suficiente para confirmar con seguridad que no se trata de una parasitación por paludismo.
- En la medida de lo posible, es preferible realizar la extracción de sangre en el pico febril ya que hay más posibilidades de detección del parásito.
- Es importante identificar las especies de *P. vivax* y *P. ovale* ya que requieren un tratamiento específico de los hipnozoitos.
- Es importante informar la parasitemia ya que ayuda a evaluar la gravedad de la parasitación.
- La detección de paludismo debe ser tratado como un valor crítico y por lo tanto es urgente informar al clínico del hallazgo.