

Enfoque clínico del paciente con esplenomegalia

Clinical approach of the patient with splenomegalia

MYRIAM LUCÍA RODRÍGUEZ NEIRA • BOGOTÁ

Anatomía

El bazo está localizado en el hipocondrio izquierdo, al nivel de las vertebrales dorsales novena a once, en vecindad al estómago, el riñón izquierdo, el páncreas y el colon. Puede ser palpable solamente en el 3 al 5 % de la población, en condiciones normales, correspondiente a personas sanas de constitución delgada. El tamaño del bazo en longitud, no debe exceder los 13, máximo 15 cm. Su peso es de 150 gramos, con un volumen sanguíneo correspondiente a 300 ml. Está altamente vascularizado y recibe 5% de la volemia. Su irrigación depende directamente de la arteria esplénica, rama del tronco celíaco. El drenaje venoso se hace por la vena esplénica, formada por las venas esplénicas segmentarias y la vena gastro epiploica izquierda. Junto con la vena mesentérica superior, luego de recibir unas venas tributarias del páncreas, van a drenar en el sistema porta.

Fisiología

El bazo tiene diferentes funciones inherentes al sistema hematopoyético e inmune. Es coordinador de la respuesta inmune, debido a su distribución vascular en la pulpa blanca, donde se da lugar a una interface entre los linfocitos B y T y los elementos formes de la sangre, permitiendo la exposición antigénica, que favorece la producción de Ig M, el estímulo de células plasmáticas y de células de memoria. Funciona, además, como reservorio de las células sanguíneas circulantes. Es órgano hematopoyético en la vida fetal.

Como parte del sistema reticuloendotelial, permite la eliminación de los elementos formes de la sangre, por edad o por anomalía (inclusiones intracitoplasmáticas, defectos de membrana, parasitismo, etc.) y favorece la remoción de inclusiones intracitoplasmáticas de los glóbulos rojos.

Una vez aclarados los conceptos básicos primarios de la anatomía y fisiología del bazo, haremos la correlación clínica-patológica, de acuerdo con las diferentes etiologías.

Las principales causas de esplenomegalia, podrán resumirse en tres grandes grupos. El primero, engloba las causas relacionadas directamente con infiltración del bazo (ya sea por procesos infecciosos, de depósito o neoplásicos); en el segundo grupo se contemplan aquellas relacionadas con congestión (generada por hipertensión porta esplénica) y, en el último grupo, aquellas relacionadas con hiperfunción esplénica (anemias hemolíticas de diferentes etiologías) (Tabla 1).

Cada una de estas etiologías, será analizada por otros expositores en detalle. En esta conferencia se continuará, haciendo la correlación clínica del paciente con esplenomegalia, con énfasis en la presencia o ausencia de linfadenopatías y en los parámetros del cuadro hemático, de recuento de leucocitos y su diferencial, volumen corpuscular medio, bicitopenia, pancitopenia o compromiso de una línea celular y recuento de reticulocitos (Tabla 2).

Myriam Lucía Rodríguez Neira: Jefe del servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá.

Tabla 1. Hiperfunciones esplénicas.

ESPLENOMEGALIA POR INFILTRACION
Infecciosa TBC Leishmaniasis Malaria Histoplasmosis diseminada aguda Endocarditis bacteriana Brucelosis Mononucleosis
Enfermedad de depósito Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Fabry
Neoplásica Linfomas primarios esplénicos Linfomas Leucemias (agudas y crónicas) Tricoleucemia Metaplasia Mieloide Agnogenica Amiloidosis POEMS
Otras Sarcoidosis Síndrome Felty
ESPLENOMEGALIA POR CONGESTION
Hipertensión Portal Cirrosis alcohólica Cirrosis biliar Enfermedad veno-oclusiva Budd-Chiari Cirrosis cardiaca Trombosis de la vena esplénica
ESPLENOMEGALIA POR HIPERFUNCION
Anemia Hemolítica Autoinmune Hemoglobinopatias (antes del infarto esplénico) Defectos de membrana del GR (esferocitosis, etc) Defectos enzimáticos

A través de un cuestionario, cuyas respuestas estarán disponibles al final del texto, se hará la evaluación de los diferentes pacientes que se pueden presentar con esplenomegalia, de múltiples etiologías.

Primera pregunta

Un paciente con 20 años de edad, con manifestaciones clínicas de 15 días de evolución, purpúricas y por anemia, además de un cuadro de faringoamigdalitis aguda, con linfadenopatía generalizada, con leucocitosis e inversión del diferencial, muy probablemente curse con un cuadro clínico de:

- a. Leucemia Linfoide Aguda.
- b. Paludismo.
- c. Hipertensión portal.
- d. Leishmaniasis.

Con un cuadro clínico agudo, de presentación agresiva, y compromiso clínico manifiesto por deficiencia en las tres líneas hematopoyéticas, con hallazgos en el cuadro hemático con leucocitosis, predominio de linfocitos y compromiso de línea roja y plaquetaria, el diagnóstico más probable es leucemia linfoide aguda, entidad de frecuente presentación

Tabla 2. Parámetros a evaluar en el paciente con esplenomegalia

Presencia o ausencia de adenopatías
Pancitopenia – Bicitopenia – Citopenia única
VCM – macrocítico – microcítico - normocítico
Inversión del diferencial blanco
Reticulocitosis - Reticulocitopenia

en pacientes jóvenes (hay dos picos de presentación en los grupo etarios extremos de la vida), que puede cursar o no con esplenomegalia y linfadenopatías. La medula ósea ha sido invadida por unas células blásticas (proliferación monoclonal), que impide su funcionamiento normal, es una medula arregenerativa (cursaran con reticulocitopenia).

Las patologías infecciosas, paludismo y leishmaniasis, probablemente cursen con un cuadro clínico más insidioso y progresivo, y las manifestaciones en cuadro hemático serán de pancitopenia por hiperesplenismo, es decir, con reticulocitosis.

En los pacientes con hiperesplenismo por hipertensión portal, la historia clínica ayudará a orientar la etiología (tóxica, viral, autoinmune, etc), los hallazgos del examen físico también orientarán (cambios en la implantación del vello, ginecomastia, atelectasias, etc). En el cuadro hemático los hallazgos serán de bi o pancitopenia con VCM elevado y reticulocitosis (eventualmente se encontraran cuadros de megaloblastosis con reticulocitopenia propios del paciente alcohólico crónicamente desnutrido, que hace déficit de ácido fólico).

Segunda pregunta

Un paciente de 60 años, con antecedente de ingesta alcohólica crónica, quien será intervenido quirúrgicamente, es remitido a la consulta por prolongación del PT, para valoración prequirúrgica. En la consulta de hematología, con sospecha de cirrosis hepática, le es solicitada una EGD, que demuestra varices esofágicas. Con diagnóstico de cirrosis hepática, como la opción más probable, para este paciente, los hallazgos del CH, serían:

- a. Citopenia, bicitopenia o pancitopenia de una línea celular, con diferencial normal, VCM aumentado, reticulocitos elevados.
- b. Citopenia, bicitopenia o pancitopenia de una línea celular, con diferencial normal, VCM aumentado, reticulocitos disminuidos.
- c. Pancitopenia, con diferencial invertido, VCM disminuido, reticulocitos disminuidos, con presencia de múltiples linfadenopatías.
- d. Citopenia de una línea celular, con diferencial invertido, VCM aumentado, reticulocitos disminuidos.

Los pacientes cirróticos, con frecuencia cursan con hiperesplenismo, por congestión del sistema porta esplénico. Este hiperesplenismo, que se define como la tríada de citopenias, esplenomegalia y reticulocitosis, en un comien-

zo ocasiona citopenia única, que progresará hasta convertirse en pancitopenia. Generalmente el diferencial es conservado, ya que la médula ósea está sana y continúa en hiper-producción, para tratar de mantener un buen número de células formes en la sangre. La respuesta de la médula ósea, es posible verla reflejada en la hiperproducción de reticulocitos, cuyo volumen corpuscular medio es siempre mayor al del glóbulo rojo maduro.

Tercera pregunta

Los reticulocitos son:

- Células rojas inmaduras que aún conservan el núcleo, su tamaño es un poco mayor que el de los glóbulos rojos maduros (anisocitosis).
- Células rojas inmaduras que ya perdieron el núcleo, pero que aún conservan restos de RNA que hacen más oscuro su citoplasma (policromatofilia), su tamaño es un poco mayor que el de los glóbulos rojos maduros (anisocitosis).
- Glóbulos rojos maduros.
- Glóbulos rojos inmaduros de menor tamaño, con relación al glóbulo rojo maduro.

Los reticulocitos son células rojas inmaduras que ya perdieron el núcleo, pero que aún no han logrado los caracteres de madurez del glóbulo rojo (tamaño menor y coloración más pálida), porque aún conservan restos de RNA, que forman una maya o red fina sobre el citoplasma haciéndolo más oscuro al microscopio de luz. Estos fenómenos son descritos como anisocitosis y policromatofilia. Para lograr su recuento se utiliza una coloración denominada supravital, el azul de cresil que permite su identificación. El número normal de reticulocitos en sangre periférica es de 0,5 a 1,5%, para pacientes con hemoglobinas y hematocritos normales, pero la corrección debe hacerse de acuerdo al valor del hematocrito según la fórmula:

$$\text{Reticulocitos corregidos} = \% \text{ Reticulocitos} \times \text{Hematocrito del paciente} / 45.$$

Diariamente, se reemplaza aproximadamente 1% de todo el pool de células rojas, por células jóvenes, bajo el estímulo de la eritropoyetina. En situaciones de estrés, además de aumentar la producción de reticulocitos en 6 a 8 veces sobre su producción normal, también la vida media del reticulocitos se prolonga de 1 a 2 días. Otra práctica usual es calcular el número absoluto de reticulocitos, que debe estar entre 25.000 y 75.000, que se pueden calcular mediante la fórmula

$$\text{Reticulocitos absolutos} = \% \text{ Reticulocitos} \times \text{Recuento de células rojas} / L3$$

Cualquier valor por encima de 100.000 reticulocitos absolutos es indicativo de reticulocitosis (médula ósea en hiper producción)

Cuarta pregunta

Otras causas de reticulocitosis son:

- Anemia Hemolítica Autoinmune.
- Hemorragia gastrointestinal del paciente cirrótico.
- Enfermedad de Gaucher.
- Los ítems 1 y 2 son verdaderos.
- Ninguna de las anteriores.

Cualquier situación de pérdida aguda de sangre, ya sea por hemólisis o por hemorragia, activa los mecanismos de defensa del organismo generando un estímulo en la producción de eritropoyetina, que obliga a la hiperproducción de la médula ósea. Si la situación de estímulo es permanente, como sucede por ejemplo en los fenómenos hemolíticos autoinmunes, tempranamente se sucederá una deficiencia de ácido fólico, que ocasionará un freno medular de tipo carencial. Es por esta razón que en las anemia hemolíticas, de cualquier etiología, está indicada la suplencia de ácido fólico.

Las enfermedades de depósito, del tipo enfermedad de Gaucher, son de carácter hereditario, autosómico recesivo, que ocasiona alteración del metabolismo de los esfingolípidos. Clínicamente manifiestas por hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones óseas, con un amplio espectro de severidad en los pacientes. La infiltración de la médula ósea por las células de Gaucher ocasiona invasión de la misma con disminución de la hematopoyesis normal, manifiesta por bicitopenia o pancitopenia con reticulocitopenia.

Quinta pregunta

Paciente de 15 años, con historia de fracturas patológicas, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. El diagnóstico más probable es:

- Mieloma Múltiple.
- Enfermedad de Gaucher.
- Leishmaniasis visceral.
- Linfoma no Hodgkin.
- Ninguna de las anteriores.

La enfermedad de Gaucher bioquímicamente, se caracteriza por una deficiencia de la enzima lisosomal glucosilceramida-b-glucosidasa; EC3.2.1.45 (b-glucocerebrosidasa; GC), que ocasiona el depósito aumentado de esfingolípidos del tipo cerebrosidos en tejidos normales. Clínicamente los pacientes cursan con hepatoesplenomegalia y lesiones óseas, asociadas a citopenias variables. De acuerdo al compromiso neurológico y su gravedad, se clasifica en tres tipos: tipo 1 o no neuropático, compatible con supervivencias prolongadas, el tipo 2 o neuropático, tempranamente fatal y el tipo 3 o intermedio con compromiso visceral y neuropático, pero de menor intensidad o compatibles con la vida

La forma más frecuente es la denominada tipo 1, en la que se diagnostican casos desde la primera infancia hasta edades muy avanzadas. Cuando se produce sintomatología, ésta depende de las citopenias sanguíneas por mieloptisis (infiltración de la médula ósea por células de Gaucher o

histiocitos cargados de material lipídico), o por secuestro esplénico. Las molestias óseas, generalmente son graves, con limitación física por dolor o con fracturas patológicas. Los casos asintomáticos no son raros.

Sexta pregunta

El paciente con amiloidosis cursa con esplenomegalia:

- Verdadero.
- Falso.

La amiloidosis es una enfermedad neoplásica de la célula linfóide B, productora de inmunoglobulinas, caracterizada por el depósito de un material denominado proteína amiloide. Hay diferentes tipos de amiloidosis, la forma primaria o amiloidosis de cadenas ligeras, la forma secundaria y la forma familiar. Los síntomas de la amiloidosis son inespecíficos e incluyen fatiga, edema y pérdida de peso. Algunos pacientes pueden manifestar disnea progresiva, edema de MMII agrandamiento de la lengua y linfadenopatías (estas últimas con frecuencia no periféricas).

El material amiloide puede depositarse en órganos blanco como el corazón, riñón, hígado y nervio periférico. La amiloidosis debe considerarse como diagnóstico diferencial en pacientes con síndrome nefrótico, sin causa clara. La mitad de los pacientes con diagnóstico de amiloidosis sufren compromiso cardíaco, con manifestación clínica de insuficiencia cardíaca congestiva progresiva. Solamente la sexta parte de los pacientes presentarán compromiso hepático, manifiesto por hepatomegalia, así como neuropatía periférica, con compromiso inicial en MMII, de carácter sensitivo y menos frecuentemente motor. La mitad de estos pacientes presentarán síndrome de túnel del carpo y algunos de ellos disautonomía, manifestada por diarrea alternada con estreñimiento, vómito, impotencia e hipotensión ortostática.

La combinación de las manifestaciones clínicas, con la presencia de cadenas ligeras por inmunofijación o por nefelometría, dan un indicio de sospecha elevada, que debe ser confirmada con biopsia de tejido comprometido, en el que se demuestre la presencia del material amiloide mediante la coloración del rojo congo. En biopsia de médula ósea, cerca del 60% de los pacientes serán positivos. En grasa subcutánea del 70 al 80%. También la biopsia de mucosa rectal puede ser útil.

Séptima pregunta

Paciente de 30 años de edad, con adenopatías cervicales y axilares de 1 mes de evolución, de crecimiento progresivo. Sin visceromegalias. Asociado a diaforesis profusa y pérdida de peso.

El diagnóstico más probable de este paciente es:

- Linfoma.
- Tuberculosis.
- Mononucleosis infecciosa.
- Toxoplasmosis.
- Todas las anteriores.

Octava Pregunta

El diagnóstico de este paciente, debe ser determinado, mediante:

- Biopsia excisional de ganglio cervical o axilar con estudio de inmunohistoquímica.
- Aspirado con aguja fina (ACAF).
- Biopsia de médula ósea.
- TAC toraco-abdominal-pélvico.
- Ninguna de las anteriores.

El diagnóstico del linfoma, debe practicarse con biopsia excisional del ganglio comprometido, que permita el estudio anatomopatológico completo, con evaluación de folículos, cordones medulares, zona marginal, zona del manto, sinusoides, etc. La única utilidad del ACAF, será para estudio de inmunocitometría, complementario al estudio de la biopsia del ganglio. El estudio de la biopsia de médula ósea, así como la práctica de las tomografías de tórax y abdomen corresponden al estudio de extensión, de un paciente con diagnóstico histológico de linfoma confirmado.

Novena pregunta

Paciente de 25 años de edad con historia de episodios de ictericia desde la infancia. Antecedente familiar de historia clínica similar, que mejoró con esplenectomía. Clínicamente con ictericia en escleras y esplenomegalia. Con colelitiasis evidente en ecografía abdominal. Coombs negativo. Esquistocitos negativos en FSP.

El diagnóstico mas probable de este paciente es:

- Hepatitis Crónica.
- Anemia hemolítica autoinmune.
- Anemia hemolítica por defecto de membrana (esferocitosis).
- Anemia hemolítica microangiopática.
- Ninguna de las anteriores.

Los fenómenos hemolíticos por defectos de membrana, específicamente la esferocitosis hereditaria, desorden hemolítico familiar, caracterizado por anemia, ictericia (hiperbilirubinemia indirecta) intermitente, esplenomegalia y respuesta a la esplenectomía en pacientes jóvenes, desde temprana edad. El espectro clínico es amplio, con algunos pacientes asintomáticos y otros con cuadros de hemólisis fulminante. El Coombs es negativo. Los pacientes cursan con reticulocitosis. Eventualmente en crisis hemolíticas prolongadas, sin suplencia de ácido fólico puede presentarse reticulocitopenia.

La esplenomegalia es leve o moderada, y generalmente cursan con colelitiasis.

El diagnóstico de la enfermedad se hace mediante la determinación de la curva de fragilidad osmótica, en la que se exponen los glóbulos rojos del paciente a diferentes concentraciones de solución salina. El defecto corresponde a un déficit en una proteína de membrana denominada la espectrina/ankirina. En el FSP es posible evidenciar formas denominadas microsferocitos. El tratamiento definitivo

de estos pacientes es la esplenectomía. Puede indicarse en el mismo tiempo quirúrgico la colecistectomía.

Referencias

- Raje N, Ferry JA.** Case 27-2001— A 50-Year-Old Man with Marked Splenomegaly and Anemia. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 2001; **345**:682-687.
- Vinetz JM, Li J, McCutchan TF, Kaslow DC.** Brief Report: *Plasmodium malariae* Infection in an Asymptomatic 74-Year-Old Greek Woman with Splenomegaly. *N Engl J Med* 1998; **338**:367-371
- Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, Junge K, Bryceson A, Berman J.** Oral Miltefosine for Indian Visceral Leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002; **347**:1739-1746
- Miralles G.D, O'Fallon JR, Talley NJ.** Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. Abstract. *N Engl J Med* 1992; **327**:1919-1923
- Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C, Varet B, Troussard X.** Regression of Splenic Lymphoma with Villous Lymphocytes after Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2002; **347**:89-94
- Skolnik PR, Mark EJ.** Case 5-1999— A 37-Year-Old Man with Fever and Diffuse Lymphadenopathy. *N Engl J Med* 1999; **340**:545-554
- Fishman JA, Mattia AR.** Case 3-1995— A 29-year-old man with AIDS and multiple splenic abscesses. *N Engl J Med* 1995; **332**:249-257
- Poupon RE, Poupon R, Balkau B, The UDCA-PBC Study Group.** Ursodiol for the Long-Term Treatment of Primary Biliary Cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; **330**:1342-1347.
- Bueno MJ G, Herraes J.** Visceral Leishmaniasis. *N Engl J Med* 1996; **335**:1034
- Larsen E C, Connolly SA, Rosenberg AE.** Case 20-2003 — A Nine-Year-Old Girl with Hepatosplenomegaly and Pain in the Thigh. *N Engl J Med* 2003; **348**:2669-2677
- Bain BJ.** Current Concepts: Diagnosis from the Blood Smear. *N Engl J Med* 2005; **353**:498-507
- Agre P, Asimos A, Casella JF, McMillan C.** Inheritance pattern and clinical response to splenectomy as a reflection of erythrocyte spectrin deficiency in hereditary spherocytosis. *N Engl J Med* 1986; **315**:1579-1583
- Shohet SB.** Spectrin and spherocytosis. *N Engl J Med* 1982; **306**:1170-1171
- Agre P, Orringer EP, Bennett V.** Deficient red-cell spectrin in severe, recessively inherited spherocytosis. *N Engl J Med* 1982; **306**:1155-1161
- Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, Madsen M, Rosdahl N, Konradsen HB, Storm HH, Melbye M.** Characteristics of Hodgkin's Lymphoma after Infectious Mononucleosis. *N Engl J Med* 2003; **349**:1324-1332
- Pui CH, Relling MV, Downing JR.** Mechanisms of Disease: Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2004; **350**:1535-1548
- Yam LT.** Hairy Cell Leukemia. *N Engl J Med* 2000; **343**:892
- Bloom BR.** Tuberculosis - The Global View. *N Engl J Med* 2002; **346**:1434-1435