

# **XXV Aniversario Hospital Marina Baixa**



**REUNIÓN SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA DE  
LA COMUNIDAD VALENCIANA**

**18 DE NOVIEMBRE DE 2011. VILLAJOYOSA**



**Mujer de 69 años con síntomas  
constitucionales, fiebre,  
hepatoesplenomegalia y colestasis  
de evolución fatal**

Juan Andrés Mota Santiago  
Medicina Interna  
H. U. de La Ribera - Alzira

# Caso

- Dolor hombro izquierdo
  - Distensión, sudoración, anorexia
  - Subagudo
- 
- Ictericia conjuntival
  - Hepato – esplenomegalia

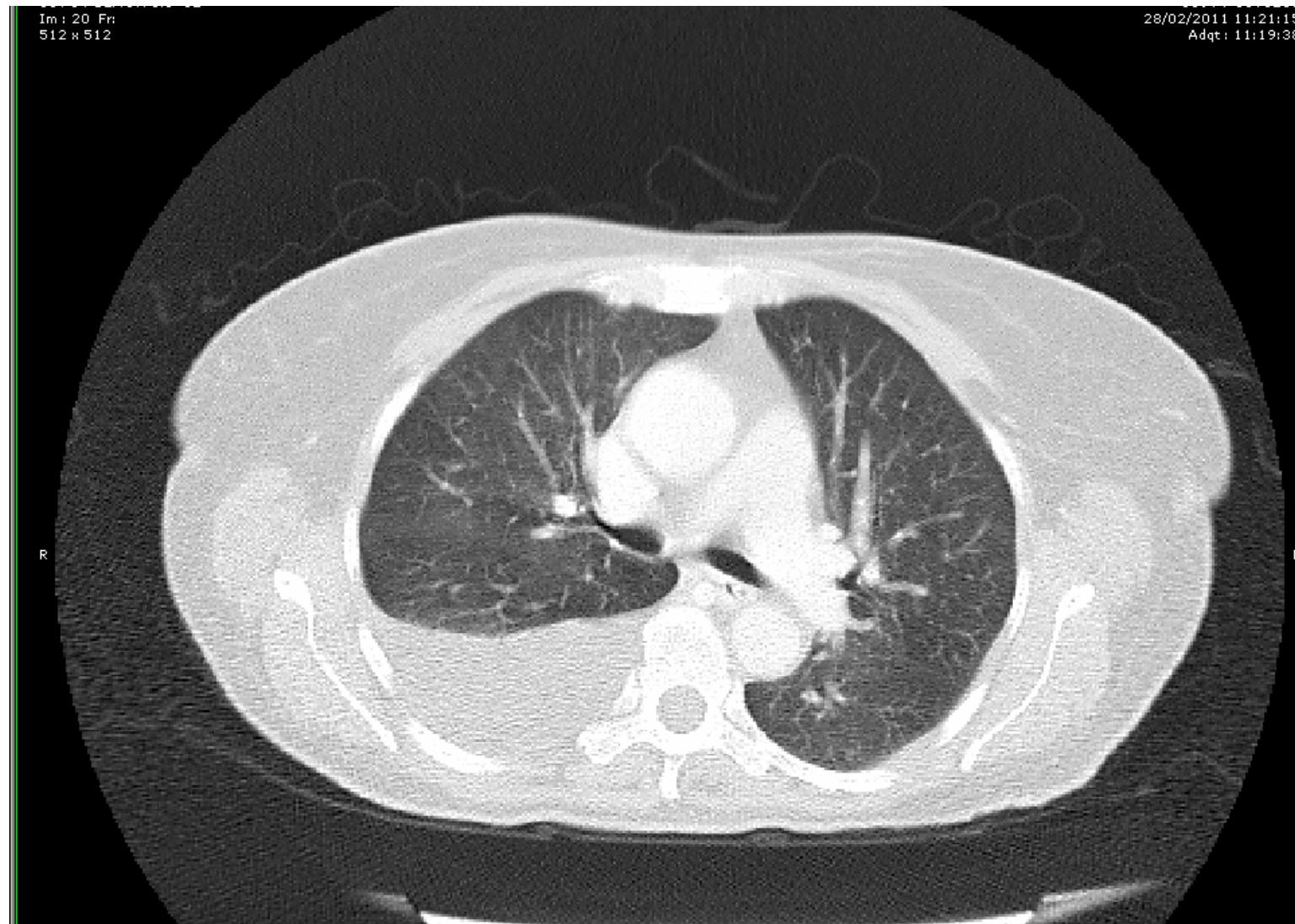
## Caso

- Leucocitosis 15000 – 20000 / mm<sup>3</sup>
  - Monocitosis 2000 – 5000
  - Trombopenia 30.000
  - Frotis de SP no blastos
  - Bilirrubina T / D 2.6 / 1.8 mgr/dl
  - F. Alcalina / GGT 652 / 319 U/l

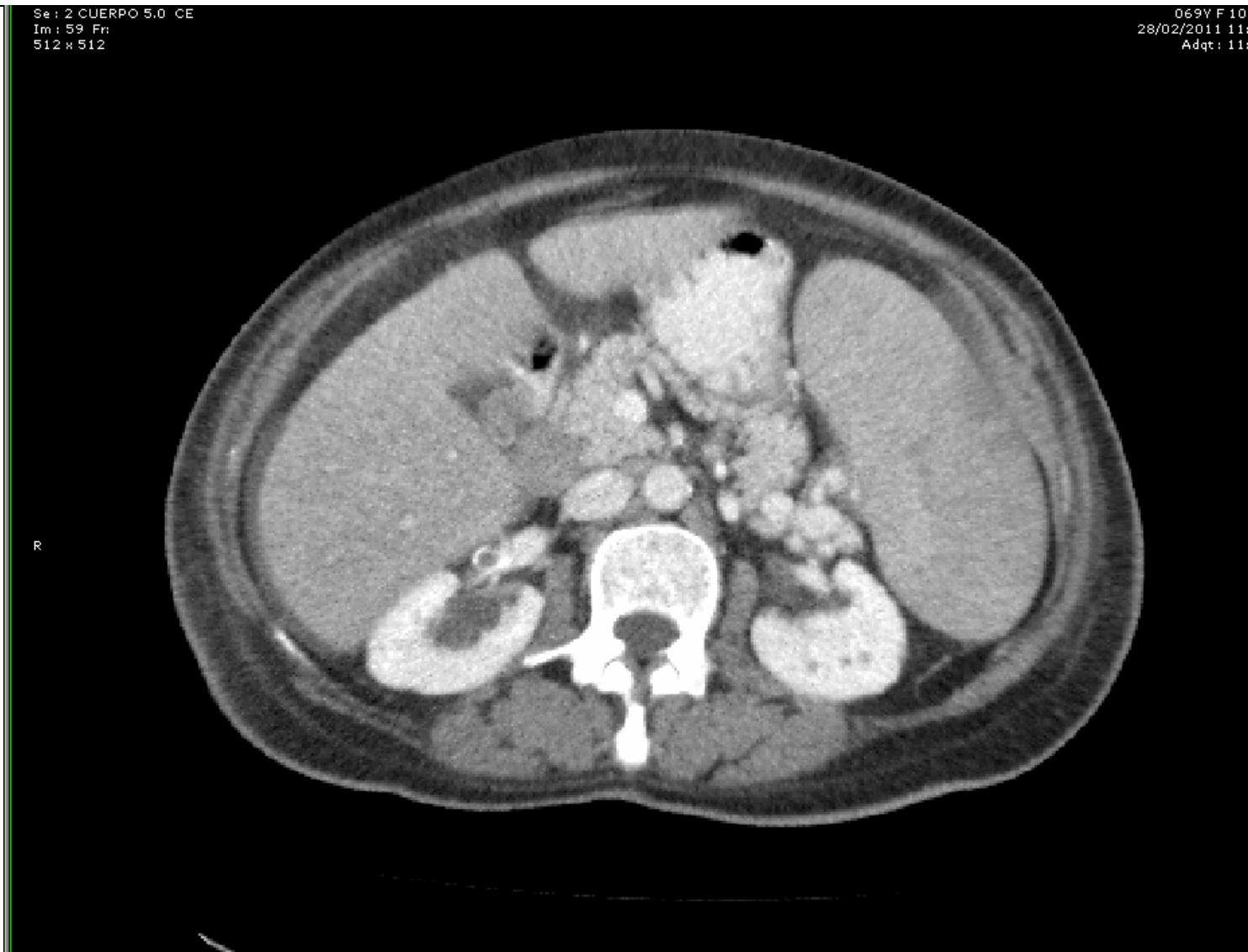
# Caso

- Coombs directo (+)
- Hipergammaglobulinemia policlonal
- Enzima convertidora de angiotensina ↑
- Mantoux negativo

# Caso



# Caso



# Caso

## ■ Fiebre

- Hemocultivos (-)
- Citomegalovirus: Ig M (+)  
Ig G (+) alta avidez

## ■ Linfadenitis granulomatosa

- Tuberculostáticos, 3 fármacos

# Caso

## ■ Sexto día de tratamiento tuberculostático:

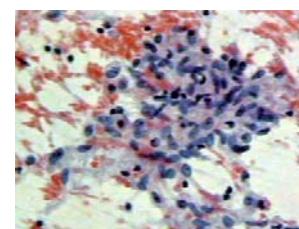
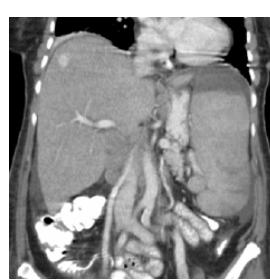
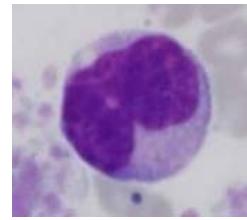
- Desorientación, bradipsiquia
- Hipotensión, oligoanuria, edema

■ Leucocitos	60000 / mm <sup>3</sup>	monocitos 27 %
■ Plaquetas	133000	
■ Creatinina / Urea	3.9 / 206 mgr/dl	
■ Quick / TTPA	19 % / 66 sg	
■ Acidosis metabólica		

# Caso

- Fallo multiorgánico
- Shock refractario
- Muerte
- Necropsia

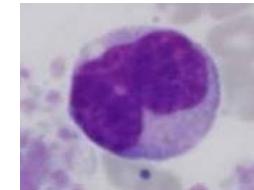
# Resumen



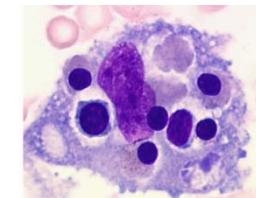
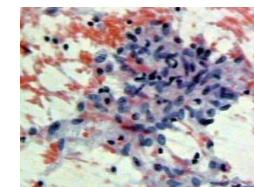


# Enfoque

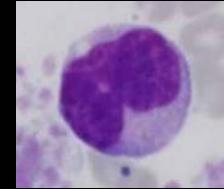
- Proceso subyacente



- Proceso emergente



# Monocitosis crónica



- > 1000 / mm<sup>3</sup>
- Infecciones
- Neoplasias
- Recuperación tras neutropenia
- Autoinmunes y vasculitis
- Otras

## Inflamatorias

Lupus eritematoso sistémico

Artritis reumatoide

Enfermedades por depósito de lípidos

S. Mieloproliferativos

Cáncer metastásico

Reacción leucemoide paraneoplásica

Leishmania

# Monocitosis crónica

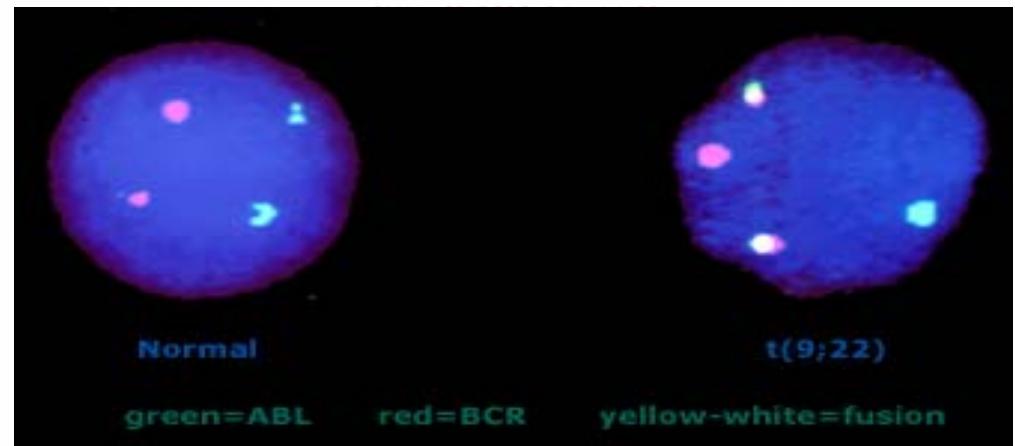


- Infecciones
- **Neoplasias hematológicas:**
- Recuperación tras neutropenia
- Autoinmunes y vasculitis
- Otras

LMC  
LMMC

# Leucemia mieloide crónica

- Proliferación granulocitos
- Pérdida capacidad de diferenciación
- Cromosoma Philadelphia 95%
  - Reordenamiento del gen BCR-ABL1
  - $t(9;22)(q34;q11.2)$



# Leucemia mieloide crónica

- Fase crónica (85%)
- Fase acelerada
- Crisis blástica (3 – 5 años)
- Asintomáticos

Astenia	34 %
Pérdida peso	20
Sangrado	21
Sudoración	15
Plenitud	15
Emegalía	48 - 76

# Leucemia mieloide crónica

## ■ Sangre periférica

- Anemia
- Leucocitosis
- Monocitos
- Trombocitosis
- Fosfatasa alcalina leucocitaria ↓

45 – 62 %  
 $> 100\ 000 / \text{mm}^3$   
 $< 3\ %$   
 $> 500\ 000 / \text{mm}^3$



## ■ Médula ósea

- Hiperplasia granulocitaria
- Crisis blástica 20 % blastos

# Monocitosis crónica



- Infecciones
- Neoplasias hematológicas:
- Recuperación tras neutropenia
- Autoinmunes y vasculitis
- Otras

~~LMC~~  
LMMC

# Leuc. mielo-monocítica crónica

- Dual: mielodisplásico – mieloproliferativo

< 12000 >

- Criterios OMS:

Sangre periférica:	Médula ósea:	Tipo I	II
■ Monocitosis	> 1000 mm <sup>3</sup>		
■ Blastos	< 5 %	< 5	5 - 19
		0	0
■ Médula ósea:	> 20 % blastos	< 10	5 - 19
		0	0
			Auer

# Leuc. mielo-monocítica crónica

## WHO criteria for the diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

Persistent peripheral blood monocytosis; absolute monocyte count  $>1,000/\mu\text{L}$

Philadelphia chromosome or BCR/ABL fusion gene absent

$<20$  percent myeloblasts + monoblasts + promonocytes in peripheral blood or bone marrow

Dysplastic changes in one or more myeloid lineages. If myelodysplasia is absent or minimal, the diagnosis of CMML can be made if the above three criteria are met **and**:

An acquired clonal cytogenetic abnormality is present in bone marrow cells, **or**

Persistent monocytosis for  $\geq 3$  months and all other causes of monocytosis have been excluded

**CMML-1:** Blasts  $<5$  percent in peripheral blood and  $<10$  percent in bone marrow

**CMML-2:** Blasts  $5-19$  percent in peripheral blood or  $10-19$  percent in bone marrow, **or** Auer rods are present and blasts are  $<20$  percent in peripheral blood or bone marrow

**CMML-1 or CMML-2 with eosinophilia:** Above criteria for CMML-1 **or** CMML-2 present along with peripheral blood absolute eosinophil count  $>1,500/\mu\text{L}$

# Leuc. mielo-monocítica crónica

Analyses on clinical characteristic and prognoses of 41 patients with chronic myelomonocytic leukemia in China

Bobin Chen, Yan Ma, Xiaoping Xu\*, Xiaoqin Wang, Wenjiao Qin, Meirong Ji, Guowei Lin

Department of Hematology, Huashan Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University, 12 Urumqi Road (Middle), 200040 Shanghai, China

Leukemia Research 34 (2010) 458–462

## ■ Motivos de consulta:

Leucocitosis persistente      13.700 /mm<sup>3</sup>

Monocitosis                    2.130

Esplenomegalia

## ■ Evolución:

 Infección

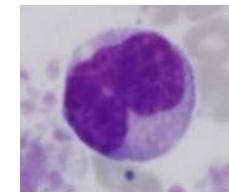
Hemorragia

Progresión a Leucemia Mieloide Aguda

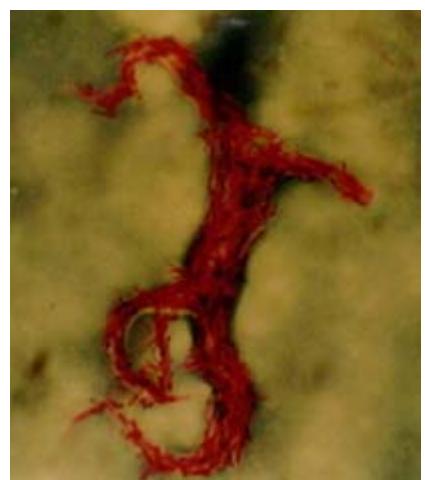
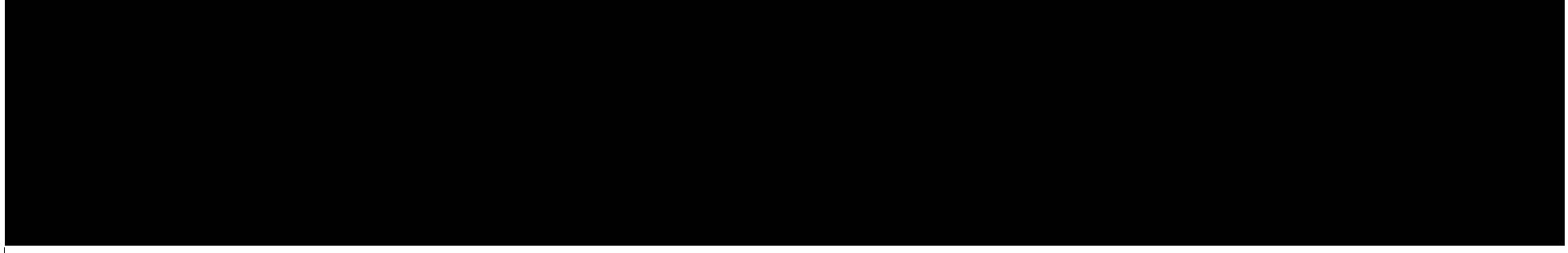
**Supervivencia  
20 (I) – 12 (II) m**

# Enfoque

- Proceso subyacente

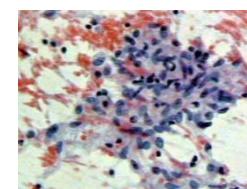
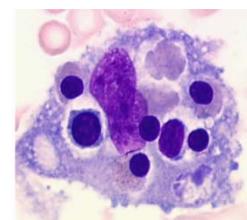
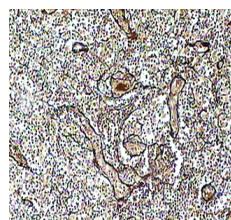
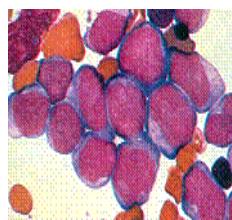


**Leucemia Mielo-Monocítica Crónica  
Tipo I**



# Enfoque

- Proceso emergente



# Proceso emergente

- Leucemia en progresión
- Linfoma
- Síndrome activación macrofágica
- Infección

# Progresión



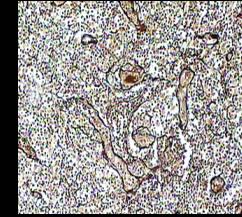
- LMMC → Leucemia mieloide aguda
- Crisis blástica
  - Infiltración extranodal
    - Adenopatías
    - Piel
    - Tejido celular subcutáneo
  - Blastos



# Proceso emergente

- Leucemia en progresión
- Linfoma
- Síndrome activación macrofágica
- Infección

# Linfoma



- Sindrome de Richter:
  - Clínica compatible
  - Linfomatización de una Leucemia Linfocítica
- Linfadenopatía angioinmunoblástica linfoma T
  - Adenopatia generalizada, rush
  - Coombs (+), hipergamma policlonal
- Linfomatosis intravascular

# Proceso emergente

- Leucemia en progresión
- Linfoma
- Síndrome activación macrofágica
- Infección

# Síndrome activación macrofágica

- Síndrome hemofagocítico secundario
  - Fiebre
  - Adenopatías
  - Hemorragias
  - Esplenomegalia
  - Fallo hepático
  - Encefalitis
  - Fallo multiorgánico

# Síndrome activación macrofágica

- Citopenias (dos series)
- Triglicéridos > 265 mg/dl
- Fibrinógeno < 150 mg/dl
- Ferritina > 500 (3.000) ng/ml
- Médula ósea, bazo, ganglio



# Síndrome activación macrofágica

## Diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

### (1) Fever

Peak temperature  $>38.5^{\circ}\text{C}$  for seven or more days

### (2) Splenomegaly

Spleen palpated  $>3$  cm below the left costal margin

### (3) Cytopenia involving two or more cell lines

Hemoglobin  $<9.0$  g/dL, or

Platelets  $<100,000/\mu\text{L}$ , or

Absolute neutrophil count  $<1000/\mu\text{L}$

### (4) Hypertriglyceridemia or hypofibrinogenemia

Fasting triglycerides  $>2.0$  mmol/L, or more than 3 standard deviations (SD) above the normal value for age, or

Fibrinogen  $<1.5$  g/L, or more than 3 SD below the normal value for age

### (5) Hemophagocytosis

Demonstrated in bone marrow, spleen, or lymph node; no evidence for malignancy. (See text).

### (6) Hepatitis

### (7) Low or absent natural killer cell activity

### (8) Serum ferritin level $>500 \mu\text{g/L}$ (although $>3000 \mu\text{g/L}$ is a more realistic cut off to exclude infections and autoimmune diseases.

### (9) Soluble CD25 (sIL-2 receptor) $>2400 \text{ U/mL}$ (note age-related norms)

¿ 3 ? de 5 criterios

# Proceso emergente

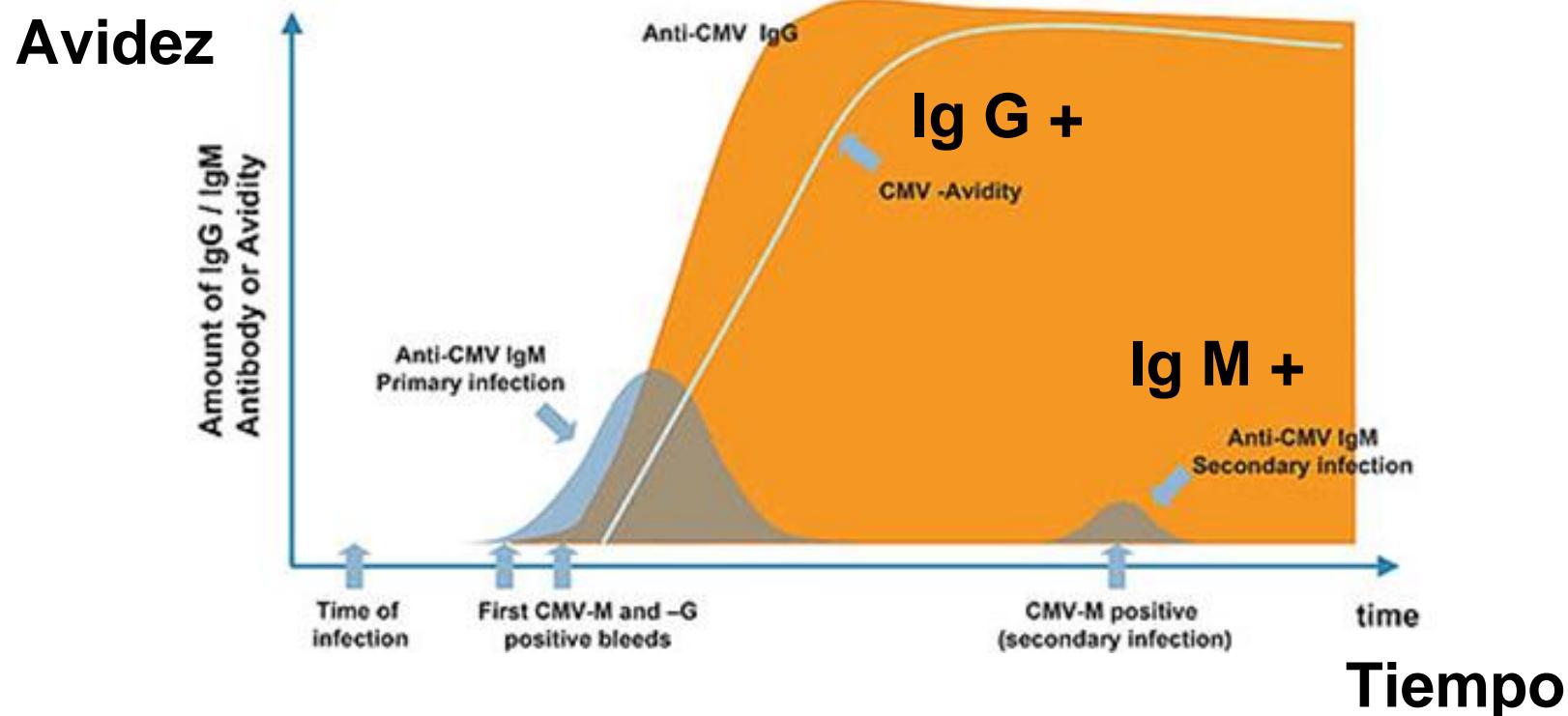
- Leucemia en progresión
- Linfoma
- Síndrome activación macrofágica
- Infección

# Infección



## Citomegalovirus:

### Reactivación



# Infección: CMV



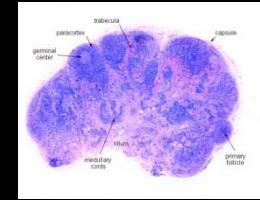
- Inmnunosuprimidos: transplante, HIV
- Hepatitis: citolisis, granulomatosa
- Encefalitis, S. Guillain-Barre
- Retinitis
- Miocardiopatía dilatada
- Nefritis
- Adrenalitis necrotizante

# Proceso emergente

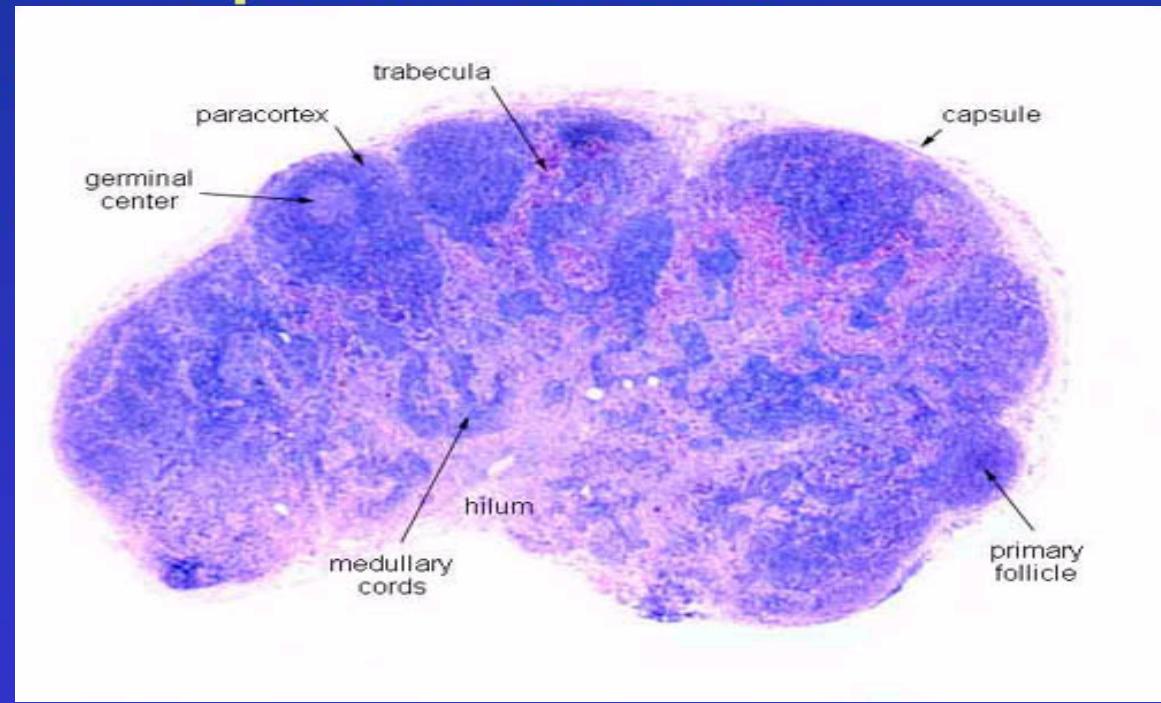
- Leucemia en progresión
- Linfoma
- Síndrome activación macrofágica
- Infección

~~Citomegalovirus~~  
Granulomatosa

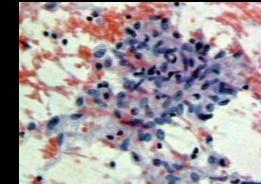
# Adenopatía:



- Biopsia: patrones predominantes
  - Folicular: ...
  - Sinusal: ...
  - Difuso: ...
  - Mixto: ...

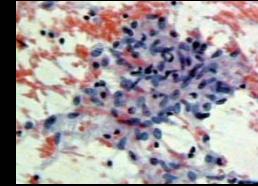


# Infección: granulomatosa



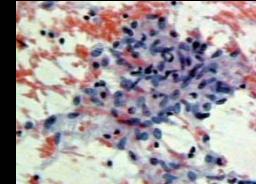
- Linfadenitis granulomatosa:
  - No necrotizante: Sarcoidosis
  - Necrotizante:
    - Necrosis central: **Tuberculosis**, lepra, lepromatosa, brucellosis
    - Abscesificantes: enf. linfogranuloma vené **INH + RIF + PZA**

# Toxicidad



- Latencia
- INH: citolisis hepática, fallo fulminante
- Hepatitis colestásica aguda:
  - Amoxicilina – clavulánico
  - Eritromicina
  - Ciprofloxacino
  - Rifampicina

# Infección: tuberculosis



## Acute Forms of Tuberculosis in Adults

Jesse T. Jacob, MD,<sup>a</sup> Aneesh K. Mehta, MD,<sup>a</sup> Michael K. Leonard, MD<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Division of Infectious Diseases, Emory University, Atlanta, Ga; <sup>b</sup>Grady Memorial Hospital, Atlanta, Ga.

The American Journal of Medicine (2009) 122, 12-17

TB also can infrequently lead to sepsis and shock, which has been well described in the literature since the original report by Landouzy.<sup>36</sup> Hematogenous dissemination of *M. tuberculosis* may occur with or without miliary disease, the latter known as Landouzy septicemia or sepsis tuberculosa acutissima. Disseminated TB from any cause might lead to septic shock with multiorgan failure, termed sepsis tuberculosa gravissima. TB-associated sepsis is most common in immunocompromised patients, especially patients with HIV, but may occur in immunocompetent patients.<sup>37,38</sup> These patients' conditions may progress rapidly from shock and multisystem failure to death, often before any specific sign of TB is apparent.<sup>31,39-42</sup>

# Diagnóstico clínico



- Shock séptico por *M. tuberculosis*  
Sepsis tuberculosa gravissima
  
- Síndrome de activación macrofágica  
Síndrome hemofagocítico secundario  
Probable