

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA HIPOPLASIA MEDULAR AUTOINMUNE. REPORTE DE CASO.

Ramos, J.M.A.* ; Samperio, G.M.¹; Saavedra, C.M.²

RESUMEN.

La hipoplasia medular de origen autoinmune se encuentra reportada en menos del 4% de presentación en los pacientes caninos. La principal alteración dentro del hemograma será la presentación de pancitopenia, donde el 70% de los casos no se determina el origen. Las causas pueden incluir al síndrome de Evans, anemias hemolíticas, entre otras. Se presenta a consulta una perra mestiza de 5 años por fiebre, pancitopenia persistente con 3 meses de evolución y múltiples lesiones costrosas en dorso y flancos del cuerpo, las cuales se ulceran posteriormente. Al descartar el origen infeccioso por ELISA y serología, ANA negativo, aspirado de médula ósea con pobre celularidad, Coombs negativo y respuesta favorable al uso de corticosteroides junto con la cicatrización de las lesiones, se concluye la afección en médula ósea como de origen autoinmune.

INTRODUCCIÓN.

La hipoplasia medular es la disminución de la celularidad en la médula ósea^{1,2,3} la cual puede ser consecuencia de causas infecciosas^{1,4}, inmunomediadas, por administración de vacunas o fármacos citotóxicos^{5,6}, exposición a tóxicos o neoplasias¹; cuando no se determina el origen y hay una respuesta favorable a terapias con inmunosupresores se asume el origen autoinmune.

La hipoplasia medular se encuentra reportada con menos del 4% de presentación en perros por causas autoinmunes y se desconoce la incidencia de presentación en los gatos³, debido a que su diagnóstico no es común, en la actualidad no hay cifras exactas acerca de su prevalencia y en hasta el 70% de los casos no se determina el origen¹. La principal alteración dentro del hemograma será la manifestación de pancitopenia, anemia moderada a severa, trombocitopenia ($<30 \times 10^9/L$) y leucopenia por neutropenia severa. Dentro de las causas de la hipoplasia medular se encuentra la pancitopenia aplásica³ que se define como el desorden hematopoyético con afección en las células precursoras; hablando del origen autoinmune, será aquella mediada por la sobreestimulación de la respuesta inmune (hipersensibilidad tipo II)^{1,2,3} que, por destrucción, supresión, cambios en el microambiente medular y acción de citocinas proinflamatorias generará una médula ósea hipocelular y una pancitopenia.

OBJETIVO.

Describir un caso presentado en el Hospital Veterinario UVM y su abordaje clínico sistemático para lograr el diagnóstico adecuado y oportuno de la hipoplasia medular de origen autoinmune.

*Mónica Aridaí Ramos Jardines, estudiante de décimo semestre de la licenciatura en MVZ, UVM. Hospital Veterinario UVM, Calzada de Tlalpan, Col. Sta. Úrsula Coapa, Coyoacán Teléfono: 5561146867. mvzaramos@hotmail.com

¹Mónica Samperio Gama, MVZ Esp. En Medicina y Cirugía Veterinaria de Pequeñas Especies, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono: 5521091509. monica.samperio@uvmnet.edu

²Mónica Saavedra Cruz, MVZ Maestra en Medicina Veterinaria y Zootecnia en Patología Clínica Veterinaria, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono 5535662350. mvzmsaavedra@hotmail.com

CASO CLÍNICO.

El día 6 de junio de 2018 se presenta a consulta una perra, mestiza de 5 años, con historia de fiebre y pancitopenia persistente con una evolución de 3 meses. Además, la propietaria refiere que hace aproximadamente 1 mes, la había mordido un perro y comenzó a presentar múltiples lesiones costrosas en el dorso y flancos del cuerpo. La paciente había sido adoptada en el estado de Morelos. Anteriormente, fue tratada en una clínica externa, donde se le realiza un SNAP 4Dx (*Dirofilaria*, *Ehrlichia canis*, *E. ewingii*, *Anaplasma platys*, *A. phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*) y un hemocultivo, ambos con resultado negativo. Los signos clínicos no respondieron a la administración de doxiciclina, cefalexina, mupirocina, Italdermol® e itraconazol (se desconoce posología y duración del tratamiento). Además, los propietarios reportan un aspirado previo de médula ósea del húmero proximal sin obtención de material diagnóstico por la escasa celularidad.

Al examen físico general la paciente se encontraba deprimida, presentaba taquipnea (40 /minuto), hipertermia (39.9°C), deshidratación 6%, tiempo de llenado capilar de 3 segundos, membranas mucosas pálidas y linfadenomegalia localizada (cervical superficial izquierdo y poplíteos). El estado de la capa se encontraba grasa y se observaron múltiples lesiones costrosas en el dorso y flancos del cuerpo [Figura 2]. Los propietarios reportaron anorexia; y por todo lo anterior, se decide hospitalizar a la paciente.

La primera evaluación diagnóstica incluyó la realización del hemograma, química sanguínea completa, prueba serológica para leptospirosis negativa, SNAP por ELISA para detección de antígeno de Distemper negativa, una punción de linfonodo para su evaluación citológica y un panel de enfermedades autoinmunes (Coombs 37°C, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide) con resultado negativo. Las alteraciones del hemograma [Tabla 1] incluían anemia moderada (Ht 0.22 L/L [0.37-0.55]) con pobre respuesta en su regeneración (reticulocitos $63 \times 10^9/L$ [>60]), trombocitopenia ($20 \times 10^9/L$ [200-600]) y leucopenia ($1.30 \times 10^9/L$ [6.0-17.0]) por neutropenia ($0.26 \times 10^9/L$ [3.0-11.5]), todo esto asociado a una posible falta en su producción o por destrucción, debido que presentaba morfología eritrocitaria compatible (queratocitos, acantocitos, esferocitos) y de posible daño medular por la presencia de ovalocitos. Las alteraciones en la química sanguínea mostraban la presencia de colestasis (colesterol 8.6 mmol/L [2.85-7.76]; bilirrubina total 18.70 $\mu\text{mol/L}$ [<5.16]; bilirrubina no conjugada 13.40 $\mu\text{mol/L}$ [0-4.2]; bilirrubina no conjugada 5.00 $\mu\text{mol/L}$ [0-2.5]), hipoproteïnemia por pérdidas entéricas (proteínas totales 48 g/L [56-75]; albúmina 19 g/L [29-40]), inflamación crónica (relación A/G disminuida a 0.66 [0.78-1.46]) y acidosis metabólica hiperclorémica por la diarrea (bicarbonato 13 mmol/L [17-25], DIF 26 mmol/L [30-40]). El diagnóstico de la punción fue compatible con un linfonodo hiperplásico/reactivo (población representada principalmente por linfocitos pequeños y plasmocitos) [Figura 1].

Durante la hospitalización de la paciente, se maneja una terapia IV de líquidos al 6% de deshidratación, clindamicina (11 mg/kg BID), ampicilina (22 mg/kg BID), administración de meloxicam (0.1-0.2 mg/kg SID); sin resultado favorable en el decremento de la fiebre después

*Mónica Aridaí Ramos Jardines, estudiante de décimo semestre de la licenciatura en MVZ, UVM. Hospital Veterinario UVM, Calzada de Tlalpan, Col. Sta. Úrsula Coapa, Coyoacán Teléfono: 5561146867. mvzaramos@hotmail.com

¹Mónica Samperio Gama, MVZ Esp. En Medicina y Cirugía Veterinaria de Pequeñas Especies, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono: 5521091509. monica.samperio@uvmnet.edu

²Mónica Saavedra Cruz, MVZ Maestra en Medicina Veterinaria y Zootecnia en Patología Clínica Veterinaria, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono 5535662350. mvzmsaavedra@hotmail.com

de 2 días de tratamiento (39.9°C), por lo que se decide cambiar a dexametasona (2mg/kg SID) [Tabla 2] y añadir filgrastim, con esto se logra controlar la hipertermia (38.1°C). Durante la curación de las lesiones, las costras se desprenden con la piel evidenciando la presencia de una úlcera [Figura 2]. Al 4to día [Tabla 2], la anemia incrementa en su severidad (Ht 0.19 L/L) cambiando de moderada a severa siendo no regenerativa (reticulocitos $47 \times 10^9/L$), sin embargo, se observa un ligero incremento en el conteo plaquetario ($33 \times 10^9/L$) y leucocitario ($2.50 \times 10^9/L$). Al 6to día la paciente continúa presentando pancitopenia con una respuesta favorable al tratamiento con prednisona y filgrastim [tabla 2]. Al día 14 se da de alta hospitalaria a la paciente por un incremento en el conteo en las 3 líneas celulares sin dejar de presentar pancitopenia y morfología de destrucción (acantocitos, esferocitos escasos); el estado mental se encontraba alerta y se observó la desaparición de todos los signos clínicos, con una cicatrización favorable -no completa- de las lesiones cutáneas. Se mantiene a la paciente con prednisona (1 mg/kg PO BID).

La respuesta al tratamiento continúa siendo favorable, ya que al día 27 las lesiones del dorso ya habían cicatrizado; en el hemograma presentaba anemia moderada (Ht 0.32 L/L) con pobre respuesta en su regeneración (reticulocitos $65 \times 10^9/L$). Al día 89 se reajusta la dosis (0.8mg/kg PO BID). Al día 218 se decide iniciar la transición de prednisona a azatioprina (2mg/kg PO SID), debido a la presentación de poliuria, polidipsia e incremento de peso (sin ninguna alteración relevante en el hemograma). Después de 47 días de tratamiento, la paciente acude a consulta por la presentación de vómito, heces pastosas y anorexia de 3 días, se realiza una química sanguínea completa evidenciando una hepatotoxicosis (ALT 452 U/L, [<70]; AST, 152 U/L, [55]). Se suspende la azatioprina, y se medica con silimarina (70 mg/día). Al día 295, la paciente presentaba una regresión de las lesiones cutáneas [Figura 2] (eritema, descamación y costras), colangiohepatopatía (GGT 31 U/L, [<12]; FA 345 U/L, [<189]), y se decide retomar la prednisona (3 mg/kg PO BID) continuando con una reducción de dosis a los 15 días y manteniéndose en 1.5 mg/kg PO BID. Al día 357, no se presentan alteraciones en el hemograma (Ht 0.45 L/L, plaquetas $235 \times 10^9/L$, leucocitos $12.6 \times 10^9/L$) y las zonas alopecicas ya presentaban crecimiento de pelo [Figura 2]. Actualmente, la paciente se mantiene medicada con ácidos grasos (omega 3 y 6) y prednisona (0.8 mg/kg PO BID).

DISCUSIÓN.

La pancitopenia [Figura 3] es la reducción del conteo de leucocitos, eritrocitos y plaquetas en circulación, como consecuencia de causas infecciosas (ej. parvovirus, distemper, borreliosis, anaplasmosis, ehrlichiosis, mycoplasmosis, leishmaniosis, etc), hiperestrogenismo¹, necrosis/mielofibrosis¹, por administración de vacunas^{5,6} o fármacos citotóxicos (ej. Sulfametoxazol/trimetoprim, benzimidazoles, quimioterapéuticos, carprofeno, fenilbutazona, azatioprina^{5,6}), exposición a tóxicos o neoplasias¹ (ej. sarcoma histiocítico, mastocitoma, linfoproliferativas, metástasis por carcinoma mamario²⁷), enfermedades autoinmunes, anemias hemolíticas crónicas y en menor medida las trombocitopenias inmunomediadas, teniendo como resultado la presentación del Síndrome de Evans. Cuando no se determina el

*Mónica Aridaí Ramos Jardines, estudiante de décimo semestre de la licenciatura en MVZ, UVM. Hospital Veterinario UVM, Calzada de Tlalpan, Col. Sta. Úrsula Coapa, Coyoacán Teléfono: 5561146867. mvzaramos@hotmail.com

¹Mónica Samperio Gama, MVZ Esp. En Medicina y Cirugía Veterinaria de Pequeñas Especies, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono: 5521091509. monica.samperio@uvmnet.edu

²Mónica Saavedra Cruz, MVZ Maestra en Medicina Veterinaria y Zootecnia en Patología Clínica Veterinaria, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono 5535662350. mvzmsaavedra@hotmail.com

origen y hay una respuesta favorable a terapias con inmunosupresores se asume el origen autoinmune, teniendo como resultado una hipoplasia medular. Por causas autoinmunes se reporta menos del 4% de incidencia³, con pacientes afectados entre los 2 a 9 años^{1,2,3,4,5}, 60% de presentación en hembras^{2,4} con signología no específica: fiebre intermitente, letargia, hiporexia/anorexia, disminución de peso, depresión, diarrea, esplenomegalia, y con menor frecuencia petequias y epistaxis.

Las alteraciones persistentes en los diversos hemogramas fueron anemia de moderada a severa (Ht 0.19-0.22 L/L) con pobre respuesta en regeneración o no regenerativa (reticulocitos 47-60x10⁹/L) con presencia de morfología de destrucción (esferocitos, acantocitos, queratocitos) y de daño medular (ovalocitos) compatible con anemia hemolítica no regenerativa, junto con la trombocitopenia (20x10⁹/L) y leucopenia severas, prueba de Coombs negativa, anticuerpos antinucleares negativos, serología y ELISA para enfermedades infecciosas negativas, en ausencia de una causa conocida, resulta en el desarrollo de una alteración autoinmune poco frecuente como Síndrome de Evans.

La anemia hemolítica puede ser confirmada únicamente por la presencia de esferocitos (98% de los casos con anemia hemolítica)^{2,7} y demás morfología de destrucción (acantocitos, queratocitos, esquistocitos), junto con la prueba de Coombs; sin embargo, esta última tiene poca sensibilidad (10-30% de falsos negativos)^{2,5}, debido a que los anticuerpos se puedan encontrar en la membrana de las células progenitoras y no en el eritrocito; porque no haya suficientes inmunoglobulinas para generar la reacción (la anemia hemolítica se puede generar a partir de 20-30 Ig's por membrana, y la prueba detecta a partir de 200-300 Ig's); porque hay demasiadas inmunoglobulinas para generar la reacción y no se pueda fijar la antiinmunoglobulina, o por una administración previa de corticosteroides.²

El diagnóstico se puede realizar por un aspirado de médula ósea, donde en estadios agudos se observa una médula ósea hiper celular, hiperplasia eritrocítica y megacariocítica, diseritropoyesis y dismielopoyesis^{2,7}. En diversos casos se encuentra reportado la presencia de hemofagocitosis dada por los macrófagos². En etapas crónicas o muy agudizadas como consecuencia de la destrucción y el arresto celular, tendremos un agotamiento de los precursores hematopoyéticos (principalmente eritrocíticos y trombocíticos) generando una pancitopenia, anemia hemolítica no regenerativa, mielofibrosis e hipoplasia medular; se reporta la presencia de >33% plasmocitos^{2,8} y agregados linfocitarios, >20% de blastos²; por lo tanto, el aspirado de médula ósea puede ser no concluyente para llegar al diagnóstico definitivo, siendo más viable el estudio histopatológico cuando se sospeche de mielofibrosis como consecuencia.

El diagnóstico de las lesiones que presentaba la paciente en el día 1 [Figura 2] iba dirigido hacia causas micóticas como resultado de la inmunosupresión prolongada y severa, sin embargo, la piel se necrosa dejando como evidencia múltiples úlceras en dorso y flancos, existen reportes con baja incidencia de presentación en enfermedades autoinmunes, la posible formación de complejos inmunes, depositándose en los vasos sanguíneos¹ (en este

*Mónica Aridaí Ramos Jardines, estudiante de décimo semestre de la licenciatura en MVZ, UVM. Hospital Veterinario UVM, Calzada de Tlalpan, Col. Sta. Úrsula Coapa, Coyoacán Teléfono: 5561146867. mvzaramos@hotmail.com

¹Mónica Samperio Gama, MVZ Esp. En Medicina y Cirugía Veterinaria de Pequeñas Especies, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono: 5521091509. monica.samperio@uvmnet.edu

²Mónica Saavedra Cruz, MVZ Maestra en Medicina Veterinaria y Zootecnia en Patología Clínica Veterinaria, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono 5535662350. mvzmsaavedra@hotmail.com

caso dérmicos) generando una reacción citotóxica y produciendo eritema, que crea una desvitalización completa de la epidermis con necrosis y seguida de la ulceración del epitelio. En medicina humana, las vasculitis o dermatosis de origen autoinmune se encuentran reportadas de 0.5 casos/1 millón de habitantes, principalmente lo es la dermatosis linear bullear por IgA, necrosis epidérmica y vasculitis autoinmune.⁷

Apoyando la especulación del origen autoinmune por la favorable respuesta al uso de esteroides (desde el 5to día de tratamiento) con el incremento del conteo de las líneas hematopoyéticas, aunado a la cicatrización de las lesiones en la piel, y la regresión de estas por suspensión del inmunosupresor, se concluye que ambos padecimientos son concomitantes y de un origen autoinmune. El diagnóstico histopatológico fue la única limitante para llegar en este caso al diagnóstico confirmatorio.

CONCLUSIONES.

Esta patología resulta ser un reto para el clínico, ya que siendo esta una condición de disminución de la celularidad de la médula teniendo como resultado una pancitopenia, se le pueden conferir múltiples causas. La hipoplasia medular de origen autoinmune se presenta en pacientes de 2-9 años, teniendo una mayor predisposición por las hembras. Los signos son inespecíficos: fiebres intermitentes, letargia, depresión, diarrea, y con menor frecuencia epistaxis, petequias y melena. La existencia simultánea o subsecuente de la anemia hemolítica (en este caso no regenerativa) junto con la trombocitopenia, es compatible con un Síndrome de Evans, siendo la causa una enfermedad autoinmune y como consecuencia la hipoplasia medular y la presentación de una pancitopenia clínica.

REFERENCIAS.

1. Weiss, D.J. 2006. A Retrospective Study of the Incidence and the Classification of Bone Marrow Disorders in the Dog at a Veterinary Teaching Hospital (1996-2004). *J Vet Intern Med*, 20: 955-961.
2. Weiss, D.J. 2008. Bone Marrow Pathology in Dogs and Cats with Non-Regenerative Immune-Mediated Haemolytic Anaemia and Pure Red Cell Aplasia. *J Comp Path*, 138: 46-53.
3. Brazzell, J.L., Weiss, D.J. 2006. A retrospective study of aplastic pancitopenia in the dog: 9 cases (1996-2003). *Vet Clin Path*, 35(4): 413-417.
4. Mylonakis, M.E., Koutinas, A.F., Kasabalis, D. 2006. Diagnostic approach of canine pancitopenia. *J of the Hell Vet Med Soc*, 57(1): 69-77.
5. Gary, A.T., Wiedmeyer, C.E., Turnquist, S.E., Cohn, L.A. 2004. Bone Marrow Hypoplasia associated with fenbendazole administration in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 40: 224-229.
6. Anyogu, D.C., Shoyinka, S.V.O., Ihedioha, J.I. 2018. Haematological changes in dogs with prolonged administration of high doses of sulphamethoxazole/trimethoprim. *Comp Clin Path*, 27(4): 1001-1005.
7. Leguit, R.J., G Van Den Tweel, J. 2010. The pathology of bone marrow failure. *Dep Histopathology*, 57: 655-670.

*Mónica Aridaí Ramos Jardines, estudiante de décimo semestre de la licenciatura en MVZ, UVM. Hospital Veterinario UVM, Calzada de Tlalpan, Col. Sta. Úrsula Coapa, Coyoacán Teléfono: 5561146867. mvzaramos@hotmail.com

¹Mónica Samperio Gama, MVZ Esp. En Medicina y Cirugía Veterinaria de Pequeñas Especies, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono: 5521091509. monica.samperio@uvmnet.edu

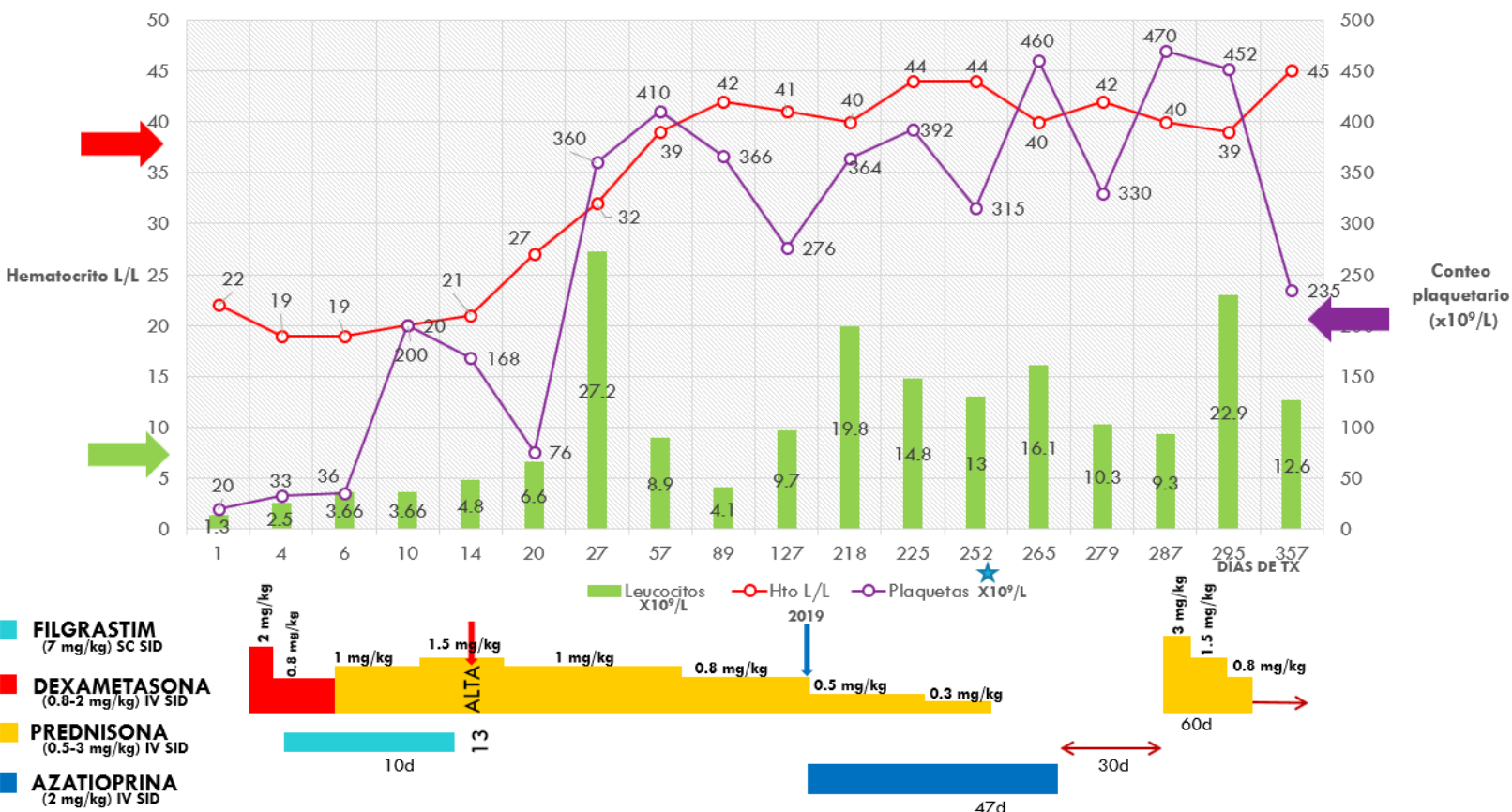
²Mónica Saavedra Cruz, MVZ Maestra en Medicina Veterinaria y Zootecnia en Patología Clínica Veterinaria, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono 5535662350. mvzmsaavedra@hotmail.com

ANEXO

Tabla 1. Resultados del hemograma realizado durante el primer día de hospitalización.

Parámetro	Rango de referencia	Día 1
Hematocrito L/L	0.37-0.55	0.22
Hemoglobina g/L	120-180	74
Eritrocitos x10 ¹² /L	5.5-8.5	3.5
Reticulocitos x10 ⁹ /L	>60	63
Plaquetas x10 ⁹ /L	200-600	20
Leucocitos x10 ⁹ /L	6.0-17.0	1.30
Neutrófilos x10 ⁹ /L	3.0-11.5	0.26
Proteínas g/L	60-75	54

Tabla 2. Curso clínico del tratamiento con dexametasona, prednisona, azatioprina, filgrastim en un perro con hipoplasia medular autoinmune secundario a síndrome de Evans por anemia hemolítica no regenerativa.



*Mónica Aridaí Ramos Jardines, estudiante de décimo semestre de la licenciatura en MVZ, UVM. Hospital Veterinario UVM, Calzada de Tlalpan, Col. Sta. Úrsula Coapa, Coyoacán Teléfono: 5561146867. mvzaramos@hotmail.com

¹Mónica Samperio Gama, MVZ Esp. En Medicina y Cirugía Veterinaria de Pequeñas Especies, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono: 5521091509. monica.samperio@uvmnet.edu

²Mónica Saavedra Cruz, MVZ Maestra en Medicina Veterinaria y Zootecnia en Patología Clínica Veterinaria, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono 5535662350. mvzmsaavedra@hotmail.com

Figura 1. Citología de linfonodo cervical superficial izquierdo. Hiperplasia/linfonodo reactivo. (Flecha amarilla plasmocito, flecha roja linfoblasto, estrella linfocitos pequeños). Wright 1000x.

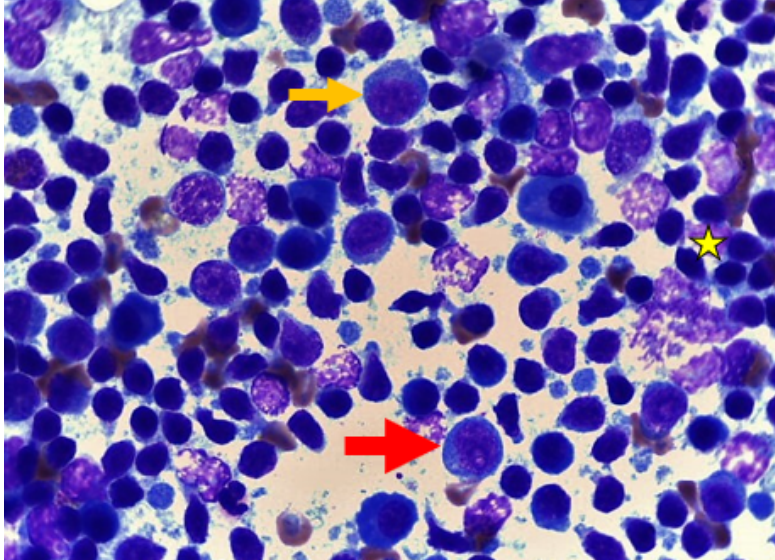


Figura 2. Evolución de las lesiones de la piel de la paciente. De izquierda a derecha: día 1, día 3, día 295, día 357.

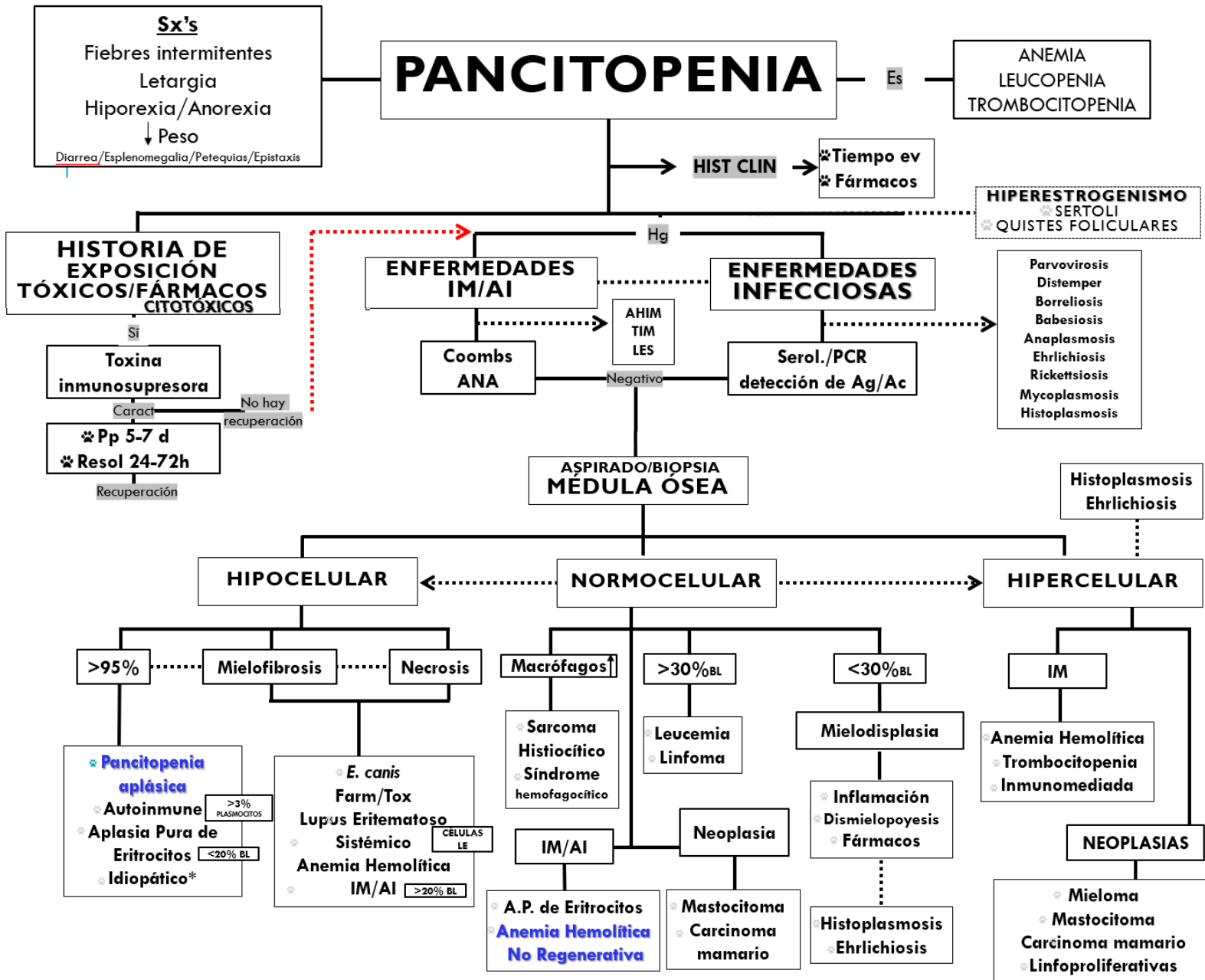


*Mónica Aridaí Ramos Jardines, estudiante de décimo semestre de la licenciatura en MVZ, UVM. Hospital Veterinario UVM, Calzada de Tlalpan, Col. Sta. Úrsula Coapa, Coyoacán Teléfono: 5561146867. mvzaramos@hotmail.com

¹Mónica Samperio Gama, MVZ Esp. En Medicina y Cirugía Veterinaria de Pequeñas Especies, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono: 5521091509. monica.samperio@uvmnet.edu

²Mónica Saavedra Cruz, MVZ Maestra en Medicina Veterinaria y Zootecnia en Patología Clínica Veterinaria, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono 5535662350. mvzmsaavedra@hotmail.com

Figura 3. Algoritmo del diagnóstico de la hipoplasia medular autoinmune.



*Mónica Ardaí Ramos Jardines, estudiante de décimo semestre de la licenciatura en MVZ, UVM. Hospital Veterinario UVM, Calzada de Tlalpan, Col. Sta. Úrsula Coapa, Coyoacán Teléfono: 5561146867. mvzaramos@hotmail.com

¹Mónica Samperio Gama, MVZ Esp. En Medicina y Cirugía Veterinaria de Pequeñas Especies, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono: 5521091509. monica.samperio@uvmnet.edu

²Mónica Saavedra Cruz, MVZ Maestra en Medicina Veterinaria y Zootecnia en Patología Clínica Veterinaria, FMVZ UNAM. Hospital Veterinario UVM. Teléfono 5535662350. mvzmsaavedra@hotmail.com