

ANEMIA APLASTICA CON MASTOCITOSIS MEDULAR Y ALTERACIONES OSEAS. FORMA ANATOMOCLINICA LIMITADA DE RETICULOSIS MASTOCITARIA IDIOPATICA

P. FARRERAS-VALENTÍ y C. ROZMAN.

Clinica Médica Universitaria del Profesor A. PEDRO PONS.
Barcelona.

CONCEPTO.

La anemia aplástica que cursa con intensa mastocitosis medular es poco conocida y sólo recientemente se le ha prestado (BREMY¹, PANIAGUA y cols.², CAZAL³, ROCA DE VIÑALS⁴, etcétera) la atención que merecía. En general, se trata de una hemopatía de etiología desconocida y menos veces sintomática, acompañante de procesos conocidos. En su primera fase comienza a manifestarse con el síndrome de una *insuficiencia hematopoyética de la médula ósea*, dando lugar en la sangre periférica a una anemia normohipercroma con leucopenia y trombopenia. El examen de médula ósea suministra en este momento abundante cantidad de pulpa que, examinada microscópicamente, muestra intensa reacción reticular proliferativa, especialmente de los mastocitos hísticos (*Gewebsmastzellen*), pero también de otros elementos reticulares y trastornos en la maduración de las series medulares parenquimatosas. La médula ósea en esta primera fase, a pesar de ser abundante, ya es funcionalmente insuficiente, y la subsiguiente pancitopenia registrada en la sangre periférica va progresando a pesar de todas las terapéuticas. Se alcanza así una segunda fase en la que, en lugar de aquella médula ósea rica en elementos celulares, se encuentra una médula ósea desértica, o sea, el mielograma de la verdadera aplasia medular. El cuadro va progresando y conduce, a pesar de los tratamientos, al "exitus letalis".

ETIOPATOGENIA.

El mecanismo causal abogado para interpretar este tipo de panmielopatía es el siguiente: frente a diversos *procesos conocidos* (neoplasias, síndromes hepatolienales con componente hemolítico, hemocromatosis y toxoinfecciones) o de un modo *idiopático*, la médula adquiere un estado de "irritación crónica" que se manifiesta en forma de una "inflamación intersticial crónica" o "reticulosis reactiva", en el sentido de ROHR^{5,6}. Esta inflamación o reticulosis reaccional tiende a evolucionar hacia la *mielofibrosis*, la que con el tiempo a su vez acaba determinando la aplasia del parénquima medular desplazado por la citada fibrosis (véase el esquema adjunto de estas diversas fases). En este

tipo de aplasia la inflamación intersticial mielofibrosante adopta una morfología especial al predominar en ella la proliferación de los mastocitos.

Casos sintomáticos.

(Toxiinfecciones, neoplasias, hemocromatosis, etcétera).

Casos idiopáticos.

(Mastocitosis idiopáticas, urticaria pigmentosa?).

Mielitis intersticial con diferenciación mastocítica.

Mielofibrosis.

Aplasia medular.

PRONÓSTICO.

Dada la evolución francamente aplástica de la mayoría de los casos de mastocitosis medular, la deducción práctica que debe extraerse de estos estudios es la de que procede otorgar mal pronóstico a los pacientes con anemias aplásticas o panmielopatías en cuya médula ósea se registre la presencia de abundantes células cebadas de tejido (BREMY¹).

De todos modos, frente a este concepto pronóstico existen observaciones de autores que hallan aumento de dichos elementos celulares en otros procesos sin asignarles el sentido omnioso expuesto. KABELITZ⁷ señala la presencia de mastocitos medulares reversibles en afecciones gástricas, cirrosis hepáticas compensables, anemia perniciosa y anemias ferropénicas. MENGHINI⁸ halla un aumento de mastocitos medulares tras hemorragias recidivantes y tanto si éstas fueron debidas a una aplasia megacariocítica como si no.

NOSOLOGÍA.

Además de todos estos procesos hasta aquí señalados y considerados como *mastocitosis secundarias*, existe el cuadro clínico-patológico de *mastocitosis idiopática*, cuya base histopatológica es la proliferación difusa y primaria de los mastocitos por todo el organismo. Se trata de la llamada "systemic mast-cell disease" (REILLY y colaboradores⁹, "réticulose à mastocytes" (DEGOS¹⁰) y "mastocitosis primitiva" (HISARD¹¹ y REMY¹²) y en algunos casos designada de antiguo por los dermatólogos: *urticaria pigmentosa*. La proliferación mastocitaria se extiende en sentido neoplásico sistemático por

la piel, ganglios linfáticos, hígado, bazo, médula ósea, huesos, etc., dando lugar a la correspondiente sintomatología de la antigua urticaria pigmentosa con adeno y hepatoesplenomegalia, osteolisis y osteosclerosis, síntomas gastrointestinales, etc. Dentro de la sistemática de las reticulosis medulares no leucémicas, la mastoci-

taria ocuparía el lugar enmarcado como entidad anatomo-clínica especial y formando en el gran grupo de las proliferaciones con diferenciación reticulocelular especializada o pura, a distinguir de las reticulosis mixtas con diferenciación celular múltiple, cual exponemos en el siguiente esquema:

RETICULOSIS (no leucémicas)

a) PURAS	b) MIXTAS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Histiocitosis tesaúrmóticas. 2. Plasmocitoma. 3. Reticulosis linfoidocelular macroglobulinémica de Waldenström. 4. Reticulosis mastocitica. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Linfogranuloma de Hodgkin. 2. Osteomielorreticulosis. 3. Plasmocitoma + macroglobulinemia. 4. Mastocitosis + macroglobulinemia (TISCHENDORFF¹³)

Tenemos especial interés en insistir sobre la presencia concomitante de *lesiones óseas* en esta enfermedad, y acerca de cuya existencia llamaron ya la atención en 1952 SAGHER y colaboradores¹⁴. Durante el año en curso, ZAK y colaboradores¹⁵ revisan a fondo la casuística de las lesiones óseas en la urticaria pigmentosa, presentando además un caso propio, el primero comprobado histológicamente de mastocitosis ósea asociada a la cutánea de la urticaria. A continuación resumimos nuestra observación.

OBSERVACIÓN PROPIA.

Nuestro propósito es presentar detalladamente en este trabajo un caso de *anemia aplástica idiopática con mastocitosis medular y alteraciones óseas* para discutir a continuación su situación nosológica dentro de la reticulosis de la médula ósea.

Enfermo J. R. D., varón de veintiocho años de edad, agricultor. Antecedentes patológicos nulos y fisiológicos sin interés.

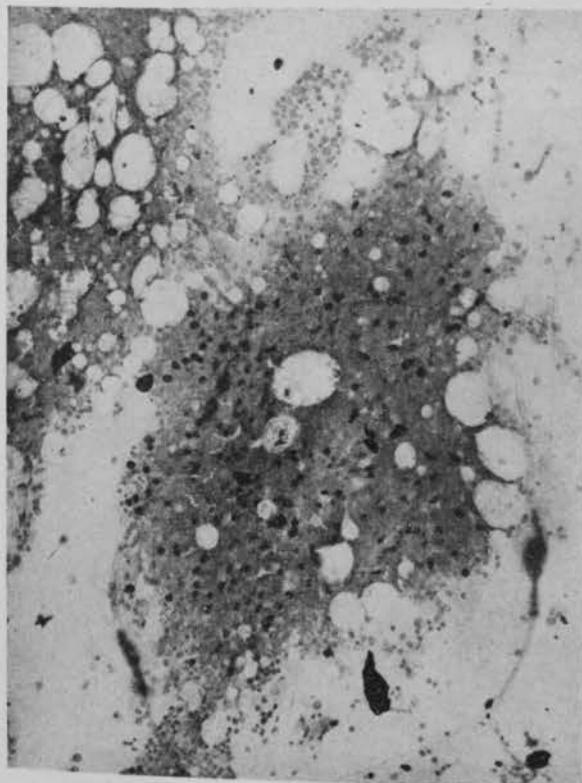


Fig. 1 a.—Extensión medular. Examen a pequeño aumento. Grumo central en el que los múltiples puntos negros corresponden a células cebadas de tejido intensamente basófilas.

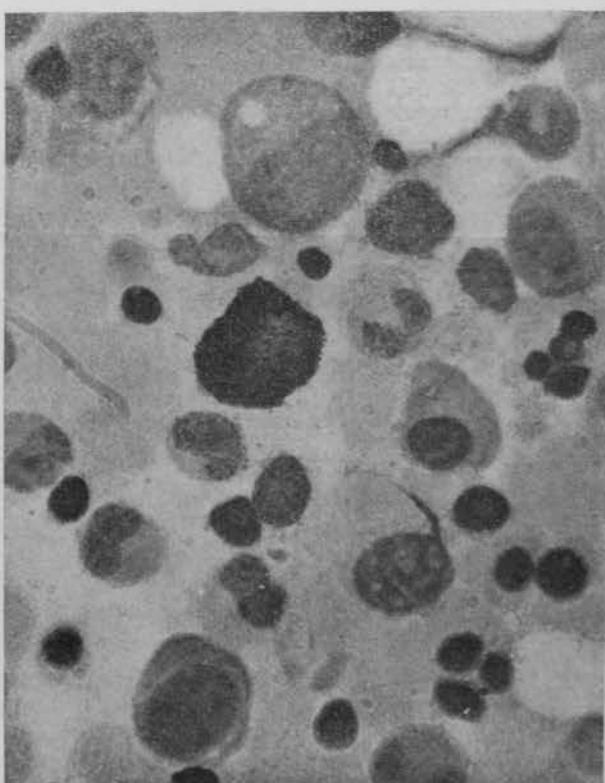


Fig. 1 b.—En el centro de la preparación, detalle de una célula cebada (mastocito) a mayor aumento.

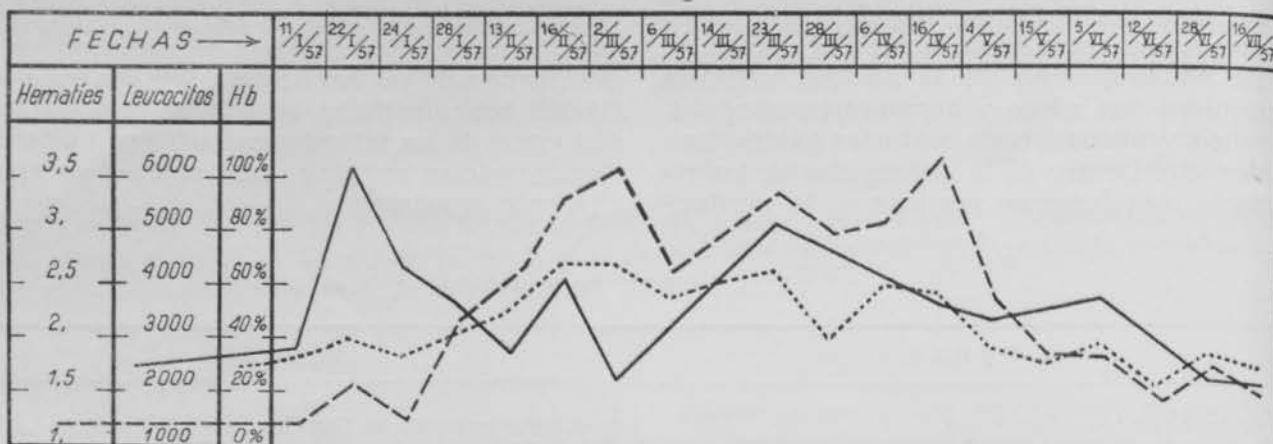


Fig. 2.—Valores de los hematies, leucocitos y hemoglobina a lo largo de diversos exámenes verificados durante 1957. Las plaquetas oscilaron entre 6.000 y 16.000, completando la pancitopenia pertinaz.

Enfermedad actual.—En septiembre de 1955, dieciséis meses antes de su ingreso en la Clínica, sus familiares observan que está pálido. A los cuatro meses (enero de 1956) gingivorragias, y en mayo de 1956 nota zumbidos de oídos. Desde julio de 1956, frecuentes gingivorragias. Hace cuatro meses (septiembre de 1956) sufre una lipotimia y a partir de entonces acusa bastante astenia y anorexia. Con extractos hepáticos recupera algo el apetito y las gingivorragias remiten. Hace unos tres meses, febrícula por las tardes (entre 37,5° y 37,8°) y vuelven a aparecerle epistaxis. Le descubren entonces una VSG de 88 mm. a la primera hora y anemia de dos millones con un valor globular de 1,1. Como a pesar de varios tratamientos (extractos hepáticos, vitamina B₁₂, hierro, estreptomicina y terramicina) no mejora, ingresa el 11 de enero de 1957 en la Clínica Médica Universitaria del profesor PEDRO PONS para su estudio.

Exploración física.—Aparenta una intensa palidez de piel y mucosas y un soplo sistólico suave en la punta cardiaca (de naturaleza anémica), la exploración no descubre ningún dato importante. En la piel no existen elementos de urticaria pigmentosa.

Estudio hematológico.—En la sangre periférica se encuentra una pancitopenia con 1.353.000 eritrocitos; Hb., 32 por 100. VG., 1,18. Leucocitos, 2.970. Fórmula leucocitaria: Neutrófilos segmentados, 32. Neutrófilos en banda, 4. Eosinófilos, 2. Linfocitos, 51. Monocitos, 5, y células plasmáticas, 2. Plaquetas, 12.000 por mm. cúbico. Velocidad de sedimentación, 45/68/100. Punción

esternal (11-I-1957): Se extrae bastante pulpa medular y al examen microscópico se advierten muchos elementos celulares, entre los cuales destaca una intensa reacción reticular, especialmente constituida por células cebadas de tejido (véase las figs. 1 a y b); la serie roja está hiperplasiada y madura bien, encontrándose gran cantidad de eritroblastos ortocromáticos. La serie blanca, exceptuando una intensa eosinofilia, aparece normal. Megacariocitos escasos.

El diámetro globular medio es de 7,77 micras con la curva de Price-Jones desviada hacia la derecha y con base ensanchada. Los datos sobre la hemólisis fueron como sigue: Bilirrubinemia total, 0,83 mg. por 100 y de reacción directa, 0,24 mg. por 100. Reticulocitos, 9 por 1.000. Autoaglutinación, fragilidad de incubación, hemólisis en suspensión salina al 5 por 100, termohemolisis séricas (Dacie), hemólisis en medio ácido (HAM), criohemolisis (DUNATI - LANDSTEINER), pruebas de Coombs directa e indirecta y aglutinación en medio al-

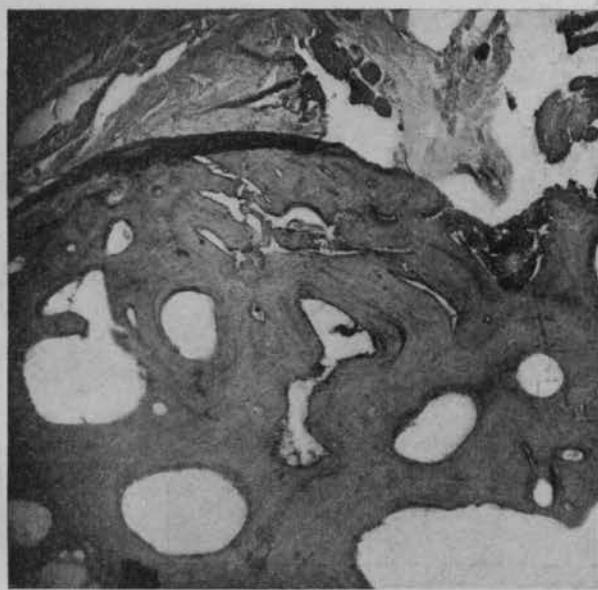


Fig. 3.—Biopsia de la cresta ilíaca. Aumento del espesor de las trabéculas de la esponjosa ósea.



Espongiosclerosis con metaplasia ósea de la fibrosis medular: los grumos fibrosos que ocupan las celdillas de la esponjosa se calcifican y se osifican. H. E. Biopsia cresta ilíaca.

buminoso, fueron todas de resultado negativo. Crioaglutininas positivas al 1/32. Leucoaglutininas, negativas.

Coagulación en tubo, 13 minutos; tiempo de sangría, 11 minutos. Coágulo arretráctil. Índice de protrombina, 100 por 100. Consumo de protrombina, 22 segundos (acortado). Trombocitoaglutininas, negativas. Rumpel-Leede, positivo (con la presión arterial media mantenida durante cinco minutos aparecen 12 petequias por cm^2). La prueba de la heparina-protamina (destinada a descubrir en la sangre la presencia de anticoagulantes heparinoides) fué de 0,16 mg. por c. c. (normal, 0,14-0,16).

Con todos estos datos se establece el *diagnóstico* de panmielopatía hipofuncional y mastocitosis medular. Se instaura un tratamiento a base de transfusiones (realizándose 20 de 300 c. c.), vitamina B_{12} (100 gammas diarias), vitamina B_6 , hierro intravenoso, prednisona (15 miligramos diarios) y testosterona.

La *evolución* que han experimentado los valores citológicos de la sangre periférica se pueden advertir en el cuadro adjunto (fig. 2).

Una segunda punción esternal, efectuada el 23-III-1957, suministra una médula aplásica con muy poca cantidad de pulpa y escasos elementos celulares, tanto de la serie roja como blanca y megacariocítica, de aspecto normal, advirtiéndose, junto a los mastocitos, algunas células plasmáticas.

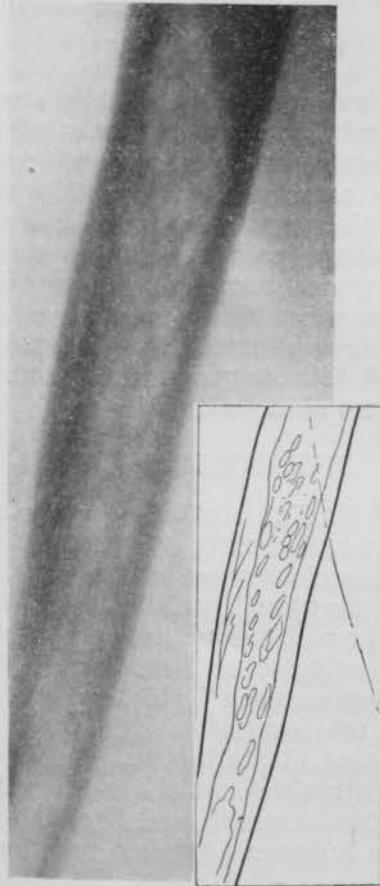


Fig. 5.—Húmero derecho. Aspecto leucomalacic de la esponjosa diafisaria. Compacta, irregular y deshojada en su tercio medio. Radiografía original y esquema de dichas lesiones.

Una punción de cresta ilíaca realizada el 17-V-1957 extrae escasa cantidad de pulpa con el siguiente resultado microscópico: Sólo se advierten algunas células reticulares indiferenciadas y algunas células basófilas de tejido. En la leucopoyesis predominan los mielocitos y, además, existe eosinofilia. Entre la serie roja predominan los normoblastos ortocromáticos. Existen escasos megacariocitos. La *biopsia de cresta ilíaca* (12-VII-1957) reveló hipertrofia trabecular de la esponjosa con fibrosis de la médula en el sentido de la espongiosclerosis (figuras 3 y 4). Dada la índole aplásica idiopática de

la anemia de nuestro paciente, procedimos a efectuar un estudio sistemático del esqueleto. La *exploración radiológica* del cráneo descubrió mayor opacidad de la calota con desaparición de la trama esponjosa del diploe. Húmero derecho: Ensanchamiento de la diáfisis con trabeculación fina y tupida de la malla esponjosa de la epífisis superior (espongiosclerosis) y defectos osteolíticos lenticulares (fig. 5) en el tercio medio del húmero (espongiosclerosis + osteolisis de la compacta). Columna vertebral: Hiperdensidad de las masas apofisarias con esclerosis preferente de los pedículos (fig. 6). En fémur, tibia, cúbito y radio: La misma imagen de opacidad ósea difusa de las diáfisis y epífisis con gran espesor de la malla de la esponjosa medular.

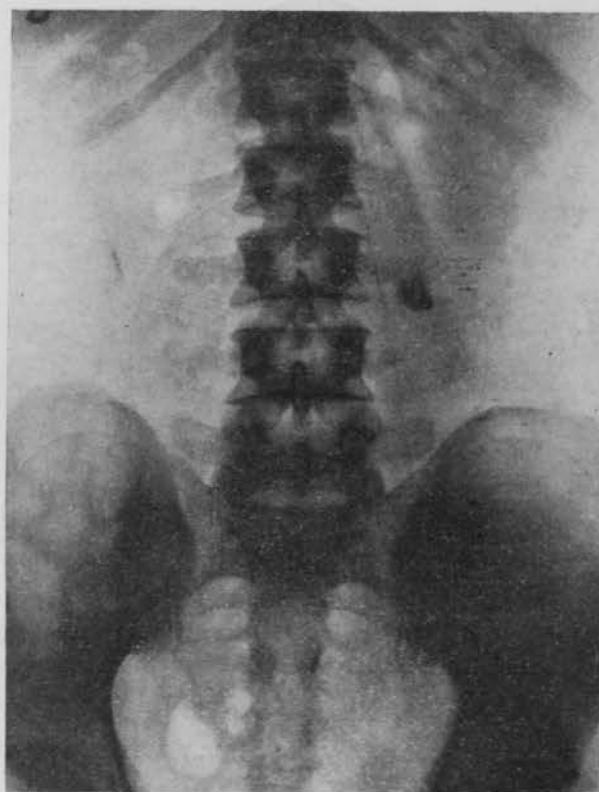


Fig. 6.—Radiografía lumbo-pelviana. Osteosclerosis con mayor densidad de las masas apofisarias y pedículos vertebrales.

EPICRISIS.

Paciente de veintiocho años, desde los veintiséis con anemia aplásica (pancitopenia) resistente a las diversas terapéuticas y sin componente hemolítico. Después de un año de observación y 20 transfusiones se ha comprobado que su mielitis intersticial mastocitaria evoluciona hacia la mielofibrosis y espongiosclerosis ósea. Ausencia de urticaria pigmentosa.

DISCUSIÓN.

Nuestro enfermo está desarrollando de modo idiopático una reticulosis mastocitaria, advertida en la esponjosa y medular de los huesos, con anemia aplásica sintomática y sin urticaria pigmentosa. Por otra parte, como esta lesión cutánea se ha comprobado por ZAK y colaboradores¹⁵, y otros autores, asociada a lesiones óseas similares a las de nuestro enfermo, pero sin anemia, nos creemos autorizados para su-

poner que se trata de casos similares que sólo difieren por la extensión de sus localizaciones lesionales. Si la proliferación mastocítica con o sin base inflamatoria previa daña extensamente a la médula hematopoyética, ello conducirá a la anemia. En cambio, es probable que si la urticaria pigmentosa a menudo no va acompañada de anemia, es porque la mastocitosis es más cutánea que medular ósea. En el siguiente cuadro (fig. 7) resumimos los principales com-

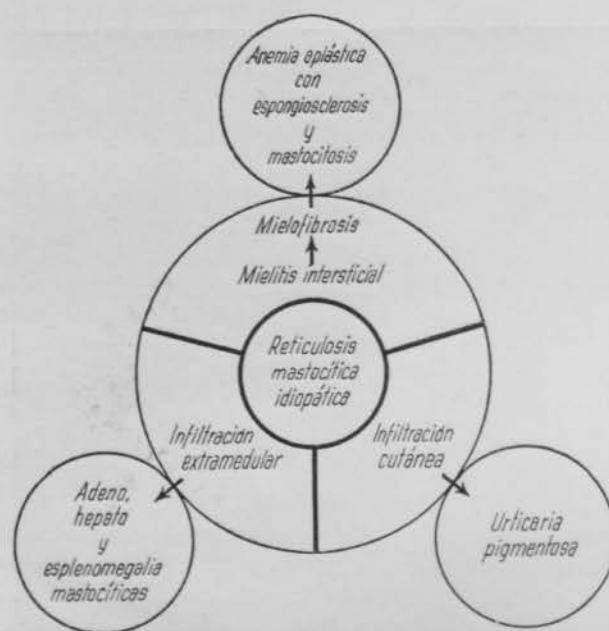


Fig. 7.—Extensión lesional y efectos sintomáticos que puede deparar la reticulosis mastocítica.

ponentes de esta reticulosis mastocítica idiopática.

Existirían, pues, *formas abortivas* de la reticulosis que nos ocupa, cual serían las meramente cutáneas tipo urticaria pigmentosa, y formas más completas o extensas, cual han sido las observaciones de SAGHER¹⁴ y ZAK¹⁵, la nuestra y las de ELLIS¹⁶ y LOEWENTHAL¹⁷. En esquema, las localizaciones que mostraron tales observaciones correspondientes a los autores citados fueron:

1.º Lesiones óseas + cutáneas + hepatosplénicas + anemia (obs. de LOEWENTHAL¹⁷ y de ELLIS¹⁶).

2.º Lesiones óseas + urticaria pigmentosa (observaciones de SAGHER¹⁴ y ZAK¹⁵).

3.º Lesiones óseas + anemia aplásica (observación de FARRERAS y ROZMAN).

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

Se describe un caso de anemia aplásica con mastocitosis medular y ósea que cursa con espongiosclerosis y defectos osteolíticos asociados. Se destaca el carácter irreversible de esta anemia y relaciones nosológicas del proceso con la urticaria pigmentosa y las reticulosis mastocíticas más extensas. Se considera el caso como

una reticulosis mastocítica idiopática y de momento sólo limitada a la médula ósea y esqueleto, sin lesiones cutáneas.

BIBLIOGRAFIA

1. BREMY, P.—Gewebsmastzellen im menschlichen Knochenmark. Edit. Thieme. Stuttgart, 1960.
2. PANIAGUA, G., LÓPEZ-GALIACHO, E. y JIMÉNEZ CASADO, M. Rev. Clin. Esp., 50, 135, 1949.
3. CAZAL, P.—Mastocytose médullaire et aplasie. Rev. Belge Path., 24, 107, 1955.
4. ROCA DE VIÑALS, R.—Folia Clin. Int., 4, 11, nov. 1954.
5. ROHR, K.—Sang, 19, 521, 1948.
6. ROHR, K.—Acta Haemat., 7, 321, 1952.
7. KABELITZ, H. J.—Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 194, 499, 1949.
8. MENEGHINI, P.—Min. Med., 42, 223, 1951.
9. REILLY, E. B., SHINTANI, J. y GOODMAN, J.—A. M. A. Arch. Dermat. Syphill., 71, 561, 1955.
10. DEGOS, R., LORTAT-JACOB, E., HEWITT, J. y OSSIPOWSKI, B. Bull. Soc. Franc. Dermat. Syph., 59, 247, 1952.
11. HUSSARD, R., MONCOURIER, L. y JACQUET, J.—Presse Méd., 59, 1.765, 1951.
12. REMY, D.—Dtsch. Med. Wschr., 82, 719, 1957.
13. TISCHENDORF, W. y HARTMANN, F.—Acta Haemat., 4, 374, 1950.
14. SAGHER, F., COHEN, C. y SCHORR, S.—J. Invest. Dermat., 18, 425, 1952.
15. ZAK, I. G., COVEY, J. A. y SNODGRASS, J. J.—New Engl. J. Med., 256, 56, 1957.
16. ELLIS, J. M.—Arch. Path., 48, 426, 1949.
17. LOEWENTHAL, M., SCHEN, R. J., BERLIN, CH. y WECHSLER, L.—A. M. A. Arch. Dermat., 75, 512, 1957.

SUMMARY

A case is described of aplastic anaemia with marrow and bone mastocytosis whose course was associated with spongiosclerosis accompanied by osteolytic defects. The irreversible nature of this type of anaemia and the nosological relationships between this condition and urticaria pigmentosa and the more extensive mastocytic reticulosis are stressed. The case is regarded as idiopathic mastocytic reticulosis limited, at this stage, to the marrow and bones, with no skin lesions.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein Fall von aplastischer Anämie mit medullärer und ossärer Mastozytose angeführt, die mit Spongiosklerose und osteolytischen Defekten einherging. Auffallend bei dieser Anämie war ihr nicht reversierbarer Charakter, sowie die nosologischen Beziehungen des Prozesses zur pigmentösen Urtikaria und die ausgedehntere mastozytische Retikulose. Der Fall wird als eine idiopathische, mastozytische Retikulose betrachtet, welche sich zunächst bloss auf das Knochenmark und Skelett beschränkte und keine kutanen Läsionen aufwies.

RÉSUMÉ

On décrit un cas d'anémie aplastique avec mastocytosis médullaire et osseuse qui évolue avec spongiosclérose et défauts ostéolytiques associés. On souligne le caractère irreversible de cette anémie et rapport nosologiques du processus avec l'urticaire pigmentaire et les réticuloses mastocytiques plus vastes. On considère le cas comme une réticulose mastocytique idiopathique et pour le moment limitée seulement à la moelle osseuse et au squelette, sans lésions cutanées.