

Pereiro Sánchez, María\*; Hernández Sánchez, María Carmen\*; Guzmán Fernández, María Rebeca\*

\*Servicio de Hematología

**LINFOPENIA**

- Recuento de linfocitos:  $< 1 \times 10^9/L$
- $> 80\%$  de los linfocitos normales son linfocitos T, de los cuales  $2/3$  son CD4+, por lo que son los que normalmente descienden.
- Hallazgo común en los pacientes hospitalizados.
- En un 25% de los casos no se encuentra causa definitiva.

**Causas:**

S. de inmunodeficiencia	SIDA, Linfocitopenia CD4+ idiopática(VIH-)
Infecciones	TBC miliar, Neumonía, sepsis
Destrucción linfocitaria	Corticoterapia, quimioterapia, radioterapia, otros inmunosupresores, S. Cushing, PUVA
E. autoinmunes	LES, A. Reumatoide
Alteración de linfopoyesis	A. aplásica, alcoholismo, postrasplante, Deficiencia de zinc
Situaciones de estrés agudo	Cirugía, quemaduras, convulsiones, infartos, congelación, diálisis
Pérdidas linfocitarias	E.de Whipple, celíaca, I. Cardíaca derecha, linfangiectasia intestinal, obstrucción linfática, plaquetaféresis
Neoplasias	Enf. de Hodgkin, carcinoma intestinal
Miscelánea	Sarcoidosis, I. renal, anorexia nerviosa..
Linfopenias congénitas	Agenesia reticular, inmunodeficiencia combinada severa, inmunodeficiencia variable común, agammaglobulinemia ligada al sexo, S de Wiskott-Aldrich, ataxia telangiectasia, S. de Di George

**Algoritmo de estudio de la linfopenia**

**LINFOCITOSIS**

- Recuento de linfocitos:  $> 4 \times 10^9/L$ . En RN y niños pequeños puede ser normal hasta  $8 \times 10^9/L$ .
- Frecuentemente, la linfocitosis en adultos mayores, si es mantenida, se debe, a cuadros linfoproliferativos y en jóvenes, se debe, a cuadros virales, frecuentemente mononucleósicos.

**Causas:**

<b>Reactivas</b>	
Linfocitosis Agudas	Linfocitosis de estrés: IAM, IC, shock séptico, cirugía mayor, traumatismos, status epiléptico, crisis drepanocítica, reacciones de hipersensibilidad
	Fármacos: hidantoínas, penicilinas, fenotiazidas, ac.paraaminosalicílico, fenilbutazona

Linfocitosis crónicas	Otras: Inflamación crónica, E. autoinmunes, tumores sólidos, tabaquismo, timoma, linfocitosis B policlonal persistente <sup>1</sup> sarcoidosis, hipoesplenía (funcional y anatómica)
S. mononucleósicos	VEB, CMV, VVZ, toxoplasma gondii, primoinfección por VIH, HHV tipo 6, rubeola, hepatitis
Infec. bacterianas subagudas/crónicas	Brucelosis, tuberculosis, sífilis
Otras infecciones	Tos ferina, rickettsiosis
S. linfoproliferativos:	De células B, de células T y de NK

<sup>1</sup>Suele darse en mujeres jóvenes, fumadoras y se acompaña de gammapatía policlonal IgM.

#### Algoritmo de estudio de la linfocitosis

<sup>1</sup>La linfocitosis puede ser clasificada en policlonal o monoclonal. Las monoclonales generalmente reflejan una enfermedad proliferativa, en la cual el número de linfocitos está aumentado a causa de un defecto intrínseco de la población linfoide. La linfocitosis policlonal es habitualmente secundaria a un proceso inflamatorio o infeccioso

#### <sup>2</sup>Morfología del frotis de S.P

Linfocitos :-Atípicos(S. mononucleosicos) -Grandes granulares (LLGG) -Hendidos (Linfoma folicular y linfoma de células del manto)  
 -Pequeños con cromatina en grumos(LLC) -Con nucléolos prominentes (Leucemia prolinfocítica) -Con prolongaciones citoplasmáticas (tricoleucemia, leucemia esplénico con linfocitos vellosos) -Con núcleo bilobulado (linfocitosis B policlonal)  
 Células: -Células linfoplasmáticas(MW) -Células plasmáticas(MM, leucemia de células plasmáticas) -Células blásticas (leucemia aguda, S mielodisplásico, Linfoma del Manto)

<sup>3</sup>Poblaciones linfocitarias: Identificar la población aumentada, que guiará el estudio inmunofenotípico posterior. Proporciones normales de los linfocitos circulantes:

-Células B (CD19+): 10-20%; Células NK (CD3-CD56+ o CD3-CD16+): 5-10%; Células T (CD3+) 60-80%: T colaboradores(CD4+):60-70% y T supresores(CD8+):30-40%

En la mayoría de los S. mononucleósicos suele haber un predominio de linfocitos T CD8+, mientras que la mayoría de los linfoproliferativos crónicos son de origen B

<sup>4</sup>AMO/BMO: Diagnóstico y estadiaje de leucemias y linfomas. Biopsia ganglionar: Dx de linfomas Reordenamiento del gen de la cadena pesada Ig H: Monoclonidad de las células B, Reordenamiento del gen del receptor de la célula T: Monoclonidad de las células T

Citogenética: Alteraciones cromosómicas específicas de algunos síndromes linfoproliferativos

<sup>5</sup>Se debe tener en cuenta la linfocitosis monoclonal benigna (linfocitosis monoclonal no leucémica o de significado incierto). Asintomática.

#### NEUTROPENIA

Se define como cifra absoluta de neutrófilos en sangre periférica  $< 1,8 \times 10^9/L$  y en niños, hasta los 10 años, recuento  $< 1,5 \times 10^9/L$ . Si es  $< 1,2 \times 10^9/L$  requiere estudio.

Grados:

- Neutropenia leve:  $1-1,8 \times 10^9 /L$
- Neutropenia moderada:  $0.5-1 \times 10^9 /L$
- Neutropenia severa: menos de  $< 0.5 \times 10^9 /L$

-La neutropenia constituye un factor de riesgo demostrado para la infección, que depende de su intensidad y duración

-Si la neutropenia es moderada, en ausencia de otros síntomas, repetir el hemograma 1 o 2 semanas antes de realizar un estudio más extenso, pues es frecuente la normalización espontánea. Los hemogramas repetidos contribuyen a distinguir la neutropenia transitoria, cíclica y la crónica.

**Causas:**

<b>Medicamentos</b>
Quimioterapia por efecto tóxico medular directo, agentes antiinflamatorios (importante con metamizol), anticomiciales, antifungicos, fenotiazinas, antibióticos, fármacos cardiovasculares, antitiroideos, antipalúdicos...
<b>Infecciones virales:</b> Influenza, hepatitis, mononucleosis, VIH, fiebre amarilla, parvovirus, rubeola, enf. de Kawasaki...
<b>Infecciones bacterianas:</b> Sepsis por Gram-, neumococo, brucelosis, tuberculosis, fiebre tifoidea, rickettsiosis
<b>Otras infecciones fungicas o protozoarias:</b> Leishmaniasis, paludismo
<b>Irradiación</b> :Si afecta especialmente pelvis o columna vertebral.
<b>Autoinmune:</b> Causa más frecuente en la infancia. Característica la presencia de Ac contra Ag de neutrófilos. Aislada o en el contexto de LES, AR, esclerodermia, hipertiroidismo
<b>Enfermedades de la médula ósea:</b> Generalmente asociado a afectación de otras series hematopoyéticas: Anemia aplásica, leucemias agudas, SMD, leucemia de linfocitos grandes granulares..
<b>Otras causas:</b> Defectos nutricionales (B12, ácido fólico, cobre), Anemia megaloblástica, neutropenia cíclica, hiperesplenismo (normalmente asocia anemia y trombopenia)
<b>Causas congénitas</b>

### Algoritmo de estudio de la neutropenia

#### PRIMERAS MEDIDAS A TOMAR ANTE UNA NEUTROPENIA

- dependerá de la causa responsable
- lo más importante es el tratamiento de las complicaciones
- Medidas generales:
  - Si el agente responsable es un fármaco: suspender de forma inmediata
  - Tratamiento de la enfermedad de base si la causa es reversible
  - Si infección o neutropenia grave de comienzo agudo: hospitalización y estudio inmediato
  - No se recomienda el uso sistemático de profilaxis antibiótica<sup>1</sup>
  - Valorar el uso de G-CSF (no de entrada, individualizar)<sup>2</sup>
  - Vigilar la aparición de FIEBRE<sup>3</sup>: introducción de antibioterapia

<sup>1,2,3</sup> Ver capítulo de neutropenia febril

#### NEUTROFILIA

- Recuento de neutrófilos:  $>7,5 \times 10^9/L$ . Valores superiores a  $10 \times 10^9/L$  requieren un estudio diagnóstico como manifestación de un estado patológico.
- Como signo de una alteración sistémica, la neutrofilia no requiere un tratamiento específico, sino que dependerá del trastorno subyacente.

#### Causas:

Neutrofilias secundarias	
<b>Infecciones</b>	Causa más frecuente, y en más del 80% de los casos va acompañada de fiebre. La leucocitosis moderada con desviación izquierda es un hallazgo habitual en las infecciones bacterianas, sobre todo en las bacterianas. También en otras infecciones: micobacterias, virus rickettsias, hongos, parásitos
<b>Metabolopatías</b>	Cetoacidosis diabética, S de Cushing, crisis tirotoxicas, fallo renal agudo
<b>Inflamación aguda/crónica</b>	Gota, fiebre reumática, fiebre mediterránea familiar, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, esclerodermia, PAN, urticaria familiar Las alteraciones inflamatorias crónicas cursan con leucocitosis leve acompañada de monocitosis.

<b>Estrés</b>	Ejercicio físico, postoperatorio, parto, hemorragia aguda, taquicardia paroxística, infarto de miocardio (por reducción de la marginalización) Daño tisular por trauma, quemadura, convulsiones, cirugía, necrosis hepática y pancreatitis aguda, isquemia
<b>Neoplasias</b>	Algunos tumores sólidos: pulmonar, gástrico, renal. Otros: Hodgkin, melanoma, sarcoma. Posibilidad de ciertas neoplasias de infiltración directa de medula ósea.
<b>Fármacos</b>	Glucocorticoides, litio (por aumento en la producción) $\beta$ -estimulantes, catecolaminas, heparina, G-CSF, GM-CSF
<b>Otras</b>	Eclampsia, tabaquismo, rebote postneutropenia tras agranulocitosis, tras trasplante de células stem, tras anemia megaloblástica.
<b>Neutrofilias primarias (sin enfermedad asociada)</b>	
<b>SMPC:</b> LMC (Leucemia mieloide crónica): leucocitosis muy variable, con formas inmaduras incluyendo promielocitos y blastos con incrementos variables de las restantes series hematopoyéticas. Estudio molecular: bcr-abl (+) Otros SMPC cromosoma Ph <sub>11</sub> ( $\bar{c}$ )	
<b>Otras:</b> neutrofilia hereditaria, neutrofilia crónica idiopática, leucemia neutrofilica crónica	

**Algoritmo diagnostico en la neutrofilia**

**1Frotis S.P: mielema con blastos y basofilia y Citogenética: t (9,22) bcl-abl +**

**EOSINOFILIA:**

Recuento de eosinófilos  $>500 \times 10^9/L$  de forma mantenida

**Causas:**

E. de etiología alérgica	Asma bronquial, dermatitis atópica, reacciones alérgicas a fármacos
Infec. parasitaria	<i>Ascariadis</i> , <i>Toxacara canis</i> , <i>Filariasis (Loa loa)</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Schistosomiasis</i> , <i>Echinococcus</i>
Vasculitis y causas autoinmunes	Enf. Churg Strauss, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, Enf. inflamatoria intestinal
Tóxicos	Fármacos y otras terapias
S. linfoproliferativos	Linfoma linfoblástico T, linfoma de Hodgkin, leucemia-linfoma T del adulto
S. eosinofílicos de un órgano	Neumonía eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica
S. hipereosinofílicos	-Neoplasias mieloproliferativas: sdme hipereosinofílico(SHE) y leucemia eosinofílica crónica(LEC) -Otros (SHE asociado a reordenamiento FILP1L1/PDGFR)

**Algoritmo diagnostico en la eosinofilia****TROMBOPENIA**

Recuento por debajo de  $150 \times 10^9/L$ . Son motivo de estudio si están por debajo de  $100 \times 10^9/L$ . Clínicamente relevante si son  $< 70 \times 10^9/L$

<b>ANAMNESIS</b>	
<b>Edad</b>	La PTI aguda es típica de niños. La PTI crónica es de adultos

<b>Sexo</b>	Mujer gestante: 7% trombopenia gestacional. Considerar también PTT, CID secundaria a endometriosis, embolismo de líquido amniótico, preeclamsia
<b>Manifestaciones</b>	Frecuencia, localización y duración de las diátesis. No olvidar en mujeres las hipermenorreas y meno-metrorragias. En contexto de trombosis: SAFP, heparina, HPXN o CID asociada a neoplasia
<b>Forma de comienzo y presentación</b>	El comienzo <i>agudo</i> suele ser típico de PTI o de trombopenia por fármacos. <i>Crónico</i> : Como las PTI. <i>Recidivante</i> : Considerar la toma de aguas con quinina
<b>Fármacos y tóxicos</b>	Heparina, quinina, quinidina, carbamacepina, sulfamidas, tiazidas, sales de oro, pirazonas, fenitoina, antagonistas de GPIIb-IIIa, alcohol
<b>Virasis/vacunas</b>	En niños con PTA es frecuente el antecedente de virasis. Considerar CMV, VIH, HCV etc
<b>Hª familiar</b>	No olvidar abortos o consanguinidad. No olvidar las macrotrombocitemias constitucionales: mediterranea y otras
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA</b>	
Buscar signos cutáneos, sin olvidar mucosas. Explorar adenopatías y organomegalias. La esplenomegalia va en contra de la PTI	
<b>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS</b>	
Pruebas de coagulación, <b>frotis</b> , autoinmunidad, función tiroidea, serología viral y otras como detección de Ig G asociado a plaquetas (su negatividad no excluye el diagnóstico de PTI) y Test de Coombs Directo. Ecografía abdominal (hiperesplenismo). Médula ósea: no siempre necesaria	
<b>Recordatorio de interés</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Los contadores automáticos excluyen del recuento las plaquetas grandes y los agregados.</li> <li>El frotis nos permite descartar las pseudotrombopenias por EDTA o por crioaglutininas, las macrotrombocitopenias o la presencia de esquistocitos que nos pueden orientar hacia la PTT. Así mismo nos permite ver la morfología del resto de células y sospechar si puede tratarse de un síndrome mielodisplásico</li> <li>Recordad la existencia de trombocitopenias constitucionales que suelen presentarse con plaquetas muy grandes, sin clínica hemorrágica y con más de un miembro de la familia afectado</li> <li>Es muy importante valorar el riesgo hemorrágico desde el primer momento, incluso antes de conocer la etiología</li> <li>La causa más común de trombocitopenia es la Púrpura Trombocitopénica Idiopática Autoinmune (PTI/PTA). Su diagnóstico es clínico y de exclusión. No es necesario el estudio de médula ósea en los casos típicos y de menos de 60 años, pero sí se realizará en pacientes mayores para descartar mielodisplasia y antes de la esplenectomía</li> <li>En la trombopenia gestacional los recuentos no suele ser inferiores a <math>80 \times 10^9/L</math>, es un diagnóstico de exclusión, no da problemas hemorrágicos, se suele presenta en el tercer trimestre del embarazo y es recurrente en cada nuevo embarazo. Si la trombopenia aparece en el primer trimestre y es menor de <math>50 \times 10^9/L</math> y hay historia previa de trombopenia hay que pensar en que se trata de una enfermedad autoinmune como el LES o una PTI (5% de las trombopenias del embarazo) En el segundo y tercer trimestre hay que valorar si existe proteinuria /HTA ya que en ese caso se puede tratar de una preeclampsia o si se asocia además a hemólisis y elevación de enzimas hepáticos será un HELLP. En ambos casos, no se registraran alteraciones de las pruebas de coagulación. Si éstas están alteradas deberemos pensar que se trata de una CID</li> <li>La trombopenia inducida por heparina que se origina antes del 3er día de su administración (TIH tipo I) se resuelve espontáneamente, pero la que se origina al 5º día (TIH tipo II) cursa con fenómenos trombóticos y no se resuelve si no se suspende la heparina</li> </ul>	

## TROMBOCITOSIS

Recuento de plaquetas por encima del valor máximo de la normalidad, más de  $450 \times 10^9/L$ . Ante toda trombocitosis debe descartarse que se trate de pseudotrombocitosis por:

- Artefactos
- Hematíes microcíticos o fragmentos
- Crioglobulinemia

Existen trombocitosis agudas y transitorias que duran de minutos a horas como las debidas a Epinefrina o al ejercicio físico, o que duran horas o unos días como las secundarias a hemorragia aguda, recuperación postinfección aguda o rebote (postinmune, postquimioterapia con metotrexate, Vinca, postalcohol o postmegaloblástica)

El interés desde el punto de vista hematológico radica en aquellas que son mantenidas, de duración persistente o potencialmente indefinidas

#### **Recordatorio de interés**

- Las trombocitosis secundarias también pueden ser millonarias
- Las trombocitosis secundarias no suelen asociarse a fenómenos trombóticos, sin embargo es una cuestión discutida. Se debe valorar el riesgo individualizado: si el paciente tiene una enfermedad hematopoyética que presenta rasgos protrombótico, presenta lesiones arteriales preexistentes, inmovilidad prolongada o trombofilia hereditaria, el riesgo trombótico es elevado y deberán tomarse medidas preventivas
- Las trombocitosis primarias por Síndrome Mieloproliferativo Crónico (SMPC) suelen ser millonarias. Es el SMPC más frecuente en nuestro medio. Sólo un 10-20% son pacientes menores de 40 años. En general son mayores de 60 y en el 50% se detectan de forma fortuita. Su clínica es más frecuente que se presente como trombosis y sólo un 15% como hemorragia. Con frecuencia los fenómenos microvasculares originan eritromelalgia que suele responder al tratamiento con bajas dosis de AAS
- No todas las trombocitosis primarias se deben a SMPC. También puede deberse a Síndrome mielodisplásico (Anemia Sideroblástica, Síndrome 5 q-)
- Un alto porcentaje de Trombocitemias Esenciales (TE) presentan la mutación JAK2V617F. Esta mutación está presente en la mayoría de los pacientes con Policitemia Vera, y en el 50-60% de los pacientes con TE y con mielofibrosis primaria.
- La presencia de JAK2V617F es de gran ayuda diagnóstica para TE, pero su negatividad no excluye el diagnóstico. Cuando está presente la mutación JAK2V617F (u otro marcador de clonalidad en cariotipo) la cantidad de investigaciones clínicas para excluir una trombocitosis secundaria queda reducida. (Clasificación Neoplasias Mieloproliferativas OMS, 2008 )

#### **Bibliografía:**

- Pujo-Moix N (ed). Trombocitopenias. 2ª Ed. Madrid: Hancourt, 2002
- Provan D, Singer Ch, Baglin T, Dokal I. (eds.) Manual Oxford de Hematología Clínica. 3ª Ed. Madrid: Grupo Aula Médica, 2010
- Sanz Miguel A, Carreras E (eds.). Manual práctico de Hematología Clínica. 3ª Ed. Barcelona: Antares, 2008
- Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vivens-Corróns V (eds.). Hematología Clínica. 5ª Ed. Madrid: Elsevier, 2006