

Informe de caso

Mielofibrosis autoinmune y lupus eritematoso sistémico: reporte de un caso

Diana Guavita^{a,*}, Jairo Cajamarca^a, Jorge Méndez^b, Liliana Moreno^c, Ana María Arredondo^d, Héctor Hernán Cubides^d y Alejandro Escobar^d

^a Programa de Reumatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^b Programa de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^c Departamento de Hematopatología, Hospital Universitario San José, Bogotá, Colombia

^d Departamento de Reumatología, Hospital Universitario San José, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de febrero de 2020

Aceptado el 17 de julio de 2020

On-line el 2 de noviembre de 2020

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Fibrosis

Mielofibrosis

Médula ósea

Autoinmune

Pancitopenia

Corticoides

Inmunosupresión

R E S U M E N

La fibrosis de la médula ósea es una enfermedad rara que se puede ver asociada con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) y que puede llegar a ser confundida con las manifestaciones propias de la enfermedad. Se presenta el caso de una paciente con mielofibrosis autoinmune en el contexto de LES.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Autoimmune myelofibrosis and systemic lupus erythematosus: A case report

A B S T R A C T

Bone marrow fibrosis is a rare disorder that can be associated with autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), and can be confused with the manifestations

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Fibrosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dianakt08@hotmail.com (D. Guavita).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.07.010>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Myelofibrosis
Bone marrow
Autoimmune
Pancytopenia
Corticosteroids
Immunosuppression

t of that disease. The case is presented on a patient with autoimmune myelofibrosis in the context of SLE.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

La fibrosis de la médula ósea (FMO) es una condición rara, asociada con diferentes entidades como las enfermedades neoplásicas, infecciosas o autoinmunes¹. Dentro del espectro de las enfermedades autoinmunes, es posible encontrar la mielofibrosis (MF), la cual se asocia con lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, síndrome antifosfolípidos, anemia hemolítica autoinmune, entre otros. Aunque el LES es una enfermedad que con frecuencia tiene compromiso hematológico, la asociación con MF no es común². Se presenta el caso de una paciente con MF autoinmune secundaria a LES.

Descripción del caso

Mujer de 33 años que ingresa a la institución remitida de la unidad renal por cuadro clínico de 8 días de evolución, con fiebre cuantificada en 38-39°C, asociada con astenia, adinamia, mialgias y artralgias que se exacerban durante la sesión de diálisis. Tiene antecedente de LES, diagnosticado a los 17 años, el cual inició con compromiso cutáneo, y desde hace 6 años nefropatía lúpica clase V en terapia de reemplazo renal. Adicionalmente, se sospecha que experimenta compromiso hematológico por pancitopenia crónica. Además, tiene antecedente de hipertensión arterial y alergia al sulfametoxazol, sin antecedentes quirúrgicos, tóxicos ni ginecológicos de importancia. Se encontraba en tratamiento con prednisona 20 mg/día, cloroquina 250 mg/día, metoprolol 50 mg/día y calcio más vitamina D.

En el examen físico de ingreso se encuentra con temperatura de 38,6°C, frecuencia cardiaca de 109 latidos por minuto, presión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto, saturación al aire ambiente de 93%, palidez mucocutánea y alteración del estado de conciencia, debido a somnolencia con episodios de agitación. Así mismo, presenta esplenomegalia de grado III a la palpación abdominal. El resto del examen físico no revela alteraciones. Los paraclínicos (tabla 1) muestran pancitopenia, bilirrubina total elevada a expensas de la directa con Coombs directo positivo, elevación moderada de transaminasas, complemento no consumido, anti-DNA negativo y ecografía abdominal con esplenomegalia masiva (21 cm).

Se considera que la paciente cursa con neutropenia febril, por lo que se inicia cubrimiento antibiótico de amplio espectro con vancomicina y piperacilina tazobactam por una semana, además de solicitarse estudios para infección sistémica, en especial de sistema nervioso central. Tales estudios son inicialmente negativos. Con posterioridad, se documenta bacteriemia por *klebsiella pneumoniae* productora de betalac-

tamasas de espectro extendido (BLEE), manejada por 14 días con meropenem con negativización de los cultivos, pero ante la persistencia de la fiebre en una paciente con pancitopenia, inmunosupresión y esquemas antibióticos de amplio espectro, se cubre con anidulofungina por sospecha de funge-mia, con cultivos que finalmente son negativos para hongos. Debido a la esplenomegalia masiva y a la alteración de pruebas hepáticas, se amplían los estudios; se descarta hepatopatía crónica, así como hipertensión portal.

Finalmente, se considera que las alteraciones mencionadas son secundarias a actividad lúpica con manifestaciones neuropsiquiátricas, hematológicas y gastrointestinales (hepatitis lupoide). Se inician pulsos de metilprednisolona (250 mg/día por 3 dosis), con resolución de manifestaciones neuropsiquiátricas y corrección de pruebas bioquímicas hepáticas, pero con persistencia de citopenias, por lo que se realiza biopsia de médula ósea no indicativa de malignidad. La muestra no es de adecuada calidad ya que se encuentra diluida, lo que hace necesario que se practique una nueva. Se decide hacer infusión de rituximab por actividad lúpica hematológica debido a persistencia de pancitopenia severa (tabla 2); sin embargo, la paciente presenta múltiples procesos infecciosos durante la hospitalización que retrasan este proceso.

Se recibe reporte de segunda biopsia de médula ósea, la cual es subcortical con áreas de vaciamiento y celularidad variable (5-30%), una relación mieloide/eritroide 2:1, línea eritroide con adecuada maduración y morfología con tendencia a la formación de pequeños agregados. La línea granulocítica se aprecia disminuida, con detención en la maduración, megacariocitos hasta 5 por campo de alto poder, algunos de ellos con ligera atipia morfológica debido a hiperchromatismo nuclear. Con la tinción especial de retículo se observan fibras reticulares finas con frecuentes intersecciones (grado I de la clasificación de THIELE). No se observan depósitos de colágeno maduro. Los anteriores hallazgos corresponden a una médula ósea con celularidad variable, disminución de la línea granulocítica y eritroide y cambios morfológicos sugestivos de una MF grado I-II de la clasificación de THIELE (figs. 1 y 2).

Se amplían los estudios para descartar MF primarias y otras etiologías de esplenomegalia masiva, con estudios para mutación JAK2 y para enfermedad de Gaucher negativos. Se sugiere un diagnóstico de MF asociada con LES. Se logra administrar la primera dosis del anti-CD20, pero la paciente presenta nuevamente complicaciones infecciosas secundarias a la pancitopenia severa, como nueva bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE, tratada con ertapenem por 10 días, además de requerimiento transfusional. La paciente durante su estancia no requirió traslado a unidad de cuidados intensivos; sin embargo, posteriormente presentó un deterioro clínico progresivo que la llevó a la muerte.

Tabla 1 – Paraclínicos durante la hospitalización

Paraclínicos	Valor	Paraclínicos	Valor
Leucocitos	0,7 (10 ³ /μl)	Bilirrubina total	4,3 mg/dl
Neutrófilos	400 (abs/mm ³)	Bilirrubina directa	4,1 mg/dl
Linfocitos	100 (abs/mm ³)	Conteo reticulocitos corregidos	0,3%
Monocitos	200 (abs/mm ³)	Coombs directo	+++
Hemoglobina	5,5 g/dl	Complemento C3	94 (88-165)
Hematocrito	18,2%	Complemento C4	18,3 (14-44)
Plaquetas	26 (10 ⁹ /μl)	Anti-DNA	Negativo
Aspartato aminotransferasa	207 U/L	Alanino aminotransferasa	86 U/l

Tabla 2 – Evolución de los Paraclínicos

Semana	Leucocitos (10 ³ /μl)	Neutrófilos (abs/mm ³)	Linfocitos (abs/mm ³)	Hemoglobina (g/dl)	Plaquetas (10 ⁹ /μl)
Semana 1	0,5	200	100	7,2	16
Semana 2	1,1	600	200	8,2	12
Semana 3	0,9	100	200	3,9	11
Semana 4	0,5	100	100	7,2	12

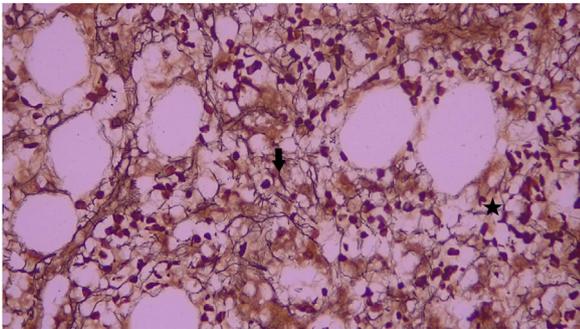


Figura 1 – Tinción de retículo de médula ósea con fibras reticulares finas con muchas intersecciones (asterisco) y otras áreas con intersecciones densas (flecha) 40x. Corresponde a mielofibrosis reticulínica grado I-II de la clasificación de Thiele.

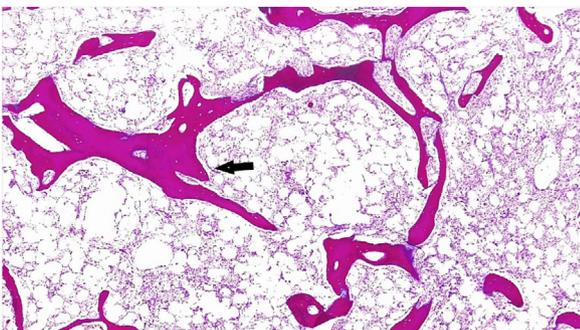


Figura 2 – Tinción de H-E médula ósea hipocelular con áreas focales de aposición paratrabecular de hueso nuevo (flecha) 4x.

Discusión

La FMO se asocia con condiciones hematológicas y no hematológicas. Con respecto a su patogenia, la interacción de células polimorfonucleares y estromales mediante la intervención de

citocinas proinflamatorias como el TGF-β es lo que lleva a que se presente esta condición³.

La MF primaria, que es la presentación más común, se debe a un desorden clonal de las células hematopoyéticas¹. Dentro de las MF secundarias se encuentra la MF autoinmune, la cual se asocia principalmente con LES y, en menor medida, con síndrome de Sjögren, hepatitis autoinmune, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido y anemia hemolítica autoinmune, entre otras². Hay diferencias entre la MF primaria y la autoinmune, como un mayor grado de fibrosis, presencia de hiper celularidad y agregados linfoides reactivos en la etiología autoinmune, sobre todo en mayores de 60 años, atribuible a la enfermedad subyacente². Es de resaltar que esta enfermedad también puede ser secundaria a infecciones como tuberculosis, virus de la inmunodeficiencia humana y leishmaniasis visceral³.

En el caso del LES, es común encontrar compromiso hematológico, generalmente por destrucción periférica, de etiología carencial, infecciosa o secundaria al uso de medicamentos. El compromiso directo de la médula ósea es raro y más aún la presencia de MF, que es más frecuente en mujeres de edad media con un diagnóstico establecido de LES⁴⁻⁶. La incidencia del LES en pacientes con MF autoinmune oscila alrededor del 72-76%, siendo la enfermedad de tejido conectivo asociada con mayor frecuencia; sin embargo, es posible que esté subestimada o subreportada, teniendo en cuenta que las manifestaciones pueden ser fácilmente atribuibles a la enfermedad autoinmune^{2,4}. Se debe sospechar en pacientes que presenten pancitopenias, como lo fue en el caso reportado, o citopenias únicas como anemia refractaria.

Dentro de los hallazgos característicos en el estudio de la médula ósea están los agregados de linfocitos T y B en ausencia de características morfológicas y clínicas de la enfermedad mieloproliferativa o linfoproliferativa. Igualmente, para confirmar el diagnóstico de MF autoinmune se debe documentar la presencia de fibrosis reticular en médula ósea y descartar otras causas que expliquen dicha fibrosis medular^{1,7}. En el caso aquí expuesto resulta evidente la presencia en médula

ósea de cambios relacionados con fibrosis, con estudios de extensión que descartan otras etiologías⁸.

Se encuentra solamente una serie de casos en los que se evidencia alta prevalencia de MF en pacientes con LES y citopenias. Üsküdar Cansu et al. incluyeron a 41 pacientes con estas características llevados a biopsia de médula ósea, de los cuales 29 (69%) fueron positivos para MF⁹. Aunque las anomalías hematológicas en el LES tienden a mejorar con el uso de corticoides e inmunosupresores, cuando se asocia MF la tasa y el tiempo de respuesta son bajos (tiempo de respuesta de paciente con LES, citopenias y MF en comparación con pacientes con LES, citopenias sin MF; $3,3 \pm 3,1$ meses vs. $1,7 \pm 1,2$ meses, $p = 0,091$)^{9,10}.

En el caso reportado, la paciente recibió una dosis de rituximab sin que obtuviera los resultados esperados. En principio, se consideró que ello podría haberse debido al grado de MF. Sin embargo, hay reportes de caso con mayor severidad de esta con una respuesta adecuada al tratamiento, por lo que es posible que el deceso esté en relación, además de los cambios en la médula ósea, con los procesos infecciosos y las múltiples complicaciones derivadas¹¹.

En cuanto a la esplenomegalia en el escenario del LES, que se presenta con una prevalencia del 9 al 46%, como en efecto ocurre en el caso reportado, con frecuencia se informa en el escenario de MF autoinmune^{2,12}. Se debe considerar como parámetro de actividad de la enfermedad, respondiendo adecuadamente a los corticoides. Con respecto a su etiología, no se tiene claridad, pero se ha atribuido a la obstrucción del flujo por la presencia de trombos. Comúnmente, no se presenta esplenomegalia masiva (> 18 cm), por lo que en dicho contexto se deben descartar enfermedades infecciosas (especialmente leishmaniasis y malaria), neoplásicas (linfomas) y de depósito (Gaucher)¹², tal como se realizó con la paciente del caso reportado.

En conclusión, la MF autoinmune es una condición que debe ser considerada y, por tanto, descartada en pacientes con pancitopenias o algún compromiso hematológico en el escenario de enfermedades de tejido conectivo, especialmente en el LES, en el que se ha descrito la mayor asociación.

Consentimiento informado

Los autores declaran que se obtuvieron los consentimientos informados firmados de los pacientes o sus progenitores y también la aprobación del comité ético de la institución.

Financiación

Para la elaboración de este artículo se utilizaron recursos propios de cada coautor.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abaza Y, Yin CC, Bueso-Ramos CE, Wang SA, Verstovsek S. Primary autoimmune myelofibrosis: A case report and review of the literature. *Int J Hematol*. 2017;105:536–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-016-2129-5>.
2. Vergara-Lluri ME, Piatek CI, Pullarkat V, Siddiqi IN, O'Connell C, Feinstein DI, et al. Autoimmune myelofibrosis: An update on morphologic features in 29 cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 2014;45:2183–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.07.017>.
3. Zahr AA, Salama ME, Carreau N, Tremblay D, Verstovsek S, Mesa R, et al. Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: Pathogenesis, prognosis and targeted strategies. *Haematologica*. 2016;101:660–71, <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2015.141283>.
4. Mbonu I, Sossou C, Nnaoma CB, Sun X, Schleicher L, Xiong W. A case of systemic lupus erythematosus presenting as autoimmune myelofibrosis. *Am J Case Rep*. 2019;20:937–40, <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.916001>.
5. Pullarkat V, Bass RD, Gong JZ, Feinstein DI, Brynes RK. Primary autoimmune myelofibrosis: Definition of a distinct clinicopathologic syndrome. *Am J Hematol*. 2003;72:8–12, <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.10258>.
6. Driouach S, Mounir A, Elkhader S, Zinebi A, Mouddeh MK. Pancytopenia secondary to autoimmune myelofibrosis revealing a male case of systemic lupus. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019;77:327–30, <http://dx.doi.org/10.1684/abc.2019.1443>.
7. Bass RD, Pullarkat V, Feinstein DI, Kaul A, Winberg CD, Brynes RK. Pathology of autoimmune myelofibrosis. A report of three cases and a review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:211–6, <http://dx.doi.org/10.1309/6Q99-VRNL-7BTP-W1G8>.
8. Koduri PR, Parvez M, Kaza S, Vanajakshi S. Autoimmune myelofibrosis in systemic lupus erythematosus report of two cases and review of the literature. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32:368–73, <http://dx.doi.org/10.1007/s12288-015-0516-3>.
9. Üsküdar Cansu D, Üsküdar Teke H, Işıksoy S, Korkmaz C. Bone marrow as a target organ of systemic lupus erythematosus: Analysis of cases with myelofibrosis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:1049–59, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13308>.
10. Pundole X, Konoplev S, Oo TH, Lu H. Autoimmune myelofibrosis and systemic lupus erythematosus in a middle-aged male presenting only with severe anemia: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e741, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000741>.
11. Kaul A, Horwood N, Kotecha J. Myelofibrosis associated with systemic lupus erythematosus successfully treated with rituximab. *Lupus*. 2019;28:1612–4, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319879993>.
12. Fishman D, Isenberg DA. Splenic involvement in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;27:141–55, [http://dx.doi.org/10.1016/s0049-0172\(97\)80013-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0049-0172(97)80013-3).