

# Aplasia blanca pura con infiltrado linfoide T asociado a clomipramina

## Presentación de un caso y revisión de la literatura

Fernando P. Pagani\*, Ulises Zanetto\*\*, Claudio Fantini\*\*\*, Alejandro Cristaldi\*\*\*\*

\* Médico Hematólogo

\*\* Médico Patólogo

\*\*\* Médico Inmunólogo

\*\*\*\* Médico Clínico

Institución: Clínica Colón, Mar del Plata, Argentina

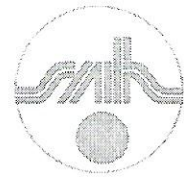
Correspondencia: Dr. Fernando Pagani. Clínica Colón. Av. Colón 3629, 7600, Mar del Plata, Argentina.

Tel. 0223 491-3939, Fax 0223 494-0076,

E-mail: hematologiapagani@speedy.com.ar

Fecha de recepción: 13-03-03

Fecha de aprobación: 30-03-03



ARTICULO ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 7 N° 1: 24-27  
Enero-Abril, 2003

### RESUMEN

Se presenta una paciente con aplasia blanca pura (abp) inducida por la droga antidepressiva clomipramina que cursa con agranulocitosis, fiebre y estomatitis candidiásica. La médula ósea mostraba ausencia de la serie granulocítica, eritropoyesis y trombopoyesis conservadas, e infiltración linfocitaria nodular T. La paciente evoluciona favorablemente con antibióticos, antifúngicos y G-CSF. Siete años después la paciente está asintomática con leve neutropenia. Durante ese lapso varias biopsias de médula ósea mostraron persistencia de nódulos linfocitos pequeños con patrón de hiperplasia benigna. Se revisan los mecanismos patogénicos de la abp y su diagnóstico diferencial.

**Palabras clave:** aplasia blanca pura, clomipramina, infiltrado linfocitario nodular de médula ósea

### INTRODUCCIÓN

La aplasia blanca pura (ABP) es un cuadro hematológico infrecuente caracterizado por presentar en sangre periférica neutropenia severa o agranulocitosis y desaparición completa de los elementos granulocíticos en médula ósea con conservación de las series eritroide y megacariocítica.

Estos pacientes tienen gran susceptibilidad para presentar cuadros infecciosos (principalmente bacterianos).

La inhibición de los precursores mieloides estaría dada por **mecanismos autoinmunes**, hecho demostrado por diferentes autores como Cline y col.<sup>1</sup>, Degos y col.<sup>2</sup>, con la identificación de anticuerpos inhibidores de unidades formadoras de colonias granulocíticas-monocíticas (UFC G-M)<sup>3</sup> y por la res-

puesta a tratamientos de ABP por drogas inmunosupresoras<sup>4,5,6</sup>.

Marinoni y col.<sup>7</sup> describen diferentes formas de ABP:

1) *ABP asociada con timoma*. Esta presentación simultánea de ABP y timoma fue descrita por primera vez por Degos y col.<sup>2</sup>, aislando anticuerpos circulantes IgG inhibidores de UFC-GM, que trató con plasmáfesis.

En algunos casos puede aparecer la ABP años después de la extirpación del timo<sup>8</sup>.

Esta asociación ABP con timoma es un raro evento comparado con la presencia de aplasia roja pura (ARP) en casi el 70% de los timomas<sup>9</sup>.

2) *ABP no asociada con timoma*. Es extremadamente infrecuente. Estos casos primarios de ABP fueron descritos por Levitt y col.<sup>10</sup>, Barbui y col.<sup>11</sup>, Marinoni y col.<sup>5</sup>, observando que además del mecanismo humoral (anticuerpos inhibidores) también se muestra un incremento del número de UFC-GM después de la depleción de células T.

3) *ABP asociada a medicamentos*. Se ha descrito que drogas como ibuprofeno (analgésico)<sup>12</sup> y clorpropamida (hipoglucemiante oral)<sup>13</sup>, pueden producir ABP por un mecanismo inmune humoral (anticuerpos circulantes dependiente del complemento). En general mejoran con la suspensión del medicamento.

En este trabajo se presenta un caso de ABP no asociada con timoma e inducida por medicamento, se analizan los hallazgos clínicos, hematológicos, la morfología a nivel de la médula ósea, la evolución y respuesta al tratamiento y se revisa la literatura sobre el tema.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

En 1994 se presenta a la consulta M.A., mujer de 49 años, docente, derivada por estomatitis candidiásica acompañada de fiebre, astenia, hiporexia, odinofagia, con mal estado general. Como antecedente se destaca la toma de medicación antidepressiva: Anfranil Retard 25 mg® (Clorhidrato de clomipramina) desde un mes antes de la aparición de los síntomas. No presentaba organomegalias ni adenomegalias.

Ningún otro antecedente clínico de importancia.

**Estudios hematológicos:** hematocrito: 36%; hemoglobina: 11,3 mg/dl; plaquetas:  $260 \times 10^9/l$ ; Leucocitos:  $1,1 \times 10^9/l$  (polimorfonucleares (PMN): 2%); Linfocitos: 78%; células plasmáticas: 2%; Monocitos: 10%. Eritrosedimentación: 65mm; Prueba de Coombs (directa): negativa.

**Laboratorio:** glucemia, función renal, función hepática, LDH, colagenograma, proteinograma por electroforesis, dosaje de inmunoglobulinas y complementemia fueron todos normales.

**Diagnóstico por imágenes:**

Radiografía de torax y Tomografía Axial Computada de tórax y abdomen: no se observan lesiones. Se descarta timoma.

**Estudios serológicos:** virus de la hepatitis A, B y C, Citomegalovirus, Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 y 2, y Virus de Epstein Barr fueron todos negativos.

## Estudio de médula ósea

1) **Citología:** normocelular, ausencia de serie granulocítica, con aumento de población linfo-plasmocitaria. Serie eritroide y megacariocítica conservadas.

2) **Histología:** el cilindro medular mostró una celularidad hematopoyética del 70%, con tejido adiposo representando el 28%. Se observó edema del estroma correspondiendo al 2% de la superficie.

La celularidad hematopoyética mostró ausencia completa de serie granulocítica. Las series eritroide y megacariocítica conservadas. Trabéculas óseas y vasos sanguíneos normales.

Se observó un intenso infiltrado nodular e intersticial compuesto principalmente por linfocitos pequeños, con menor porcentaje de plasmocitos. (Figura 1).

3) **Inmunohistoquímica:** se realizó inmunomarcación del material incluido en parafina con un panel que incluyó los siguientes anticuerpos: CD3, CD4, CD8, CD20 y CD45.

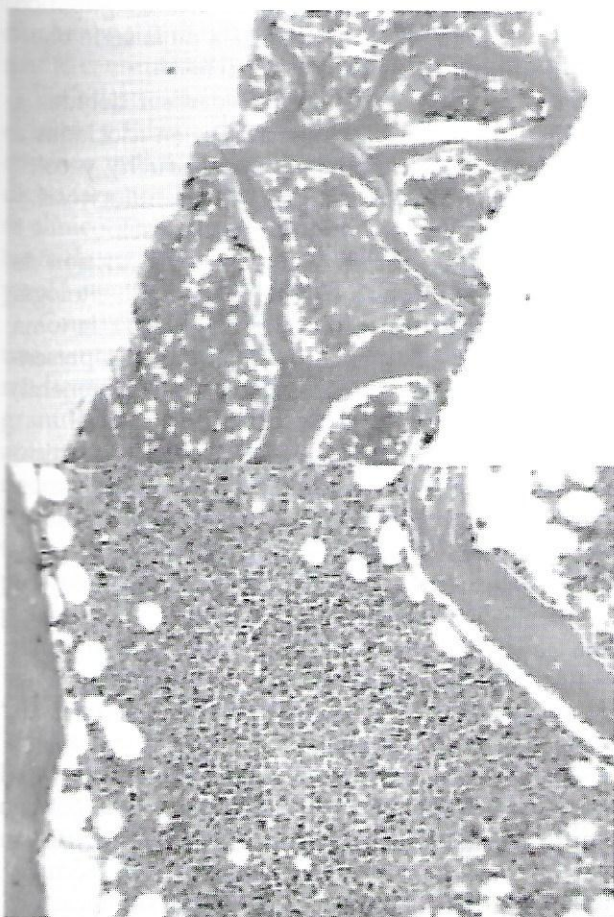


Fig. 1: Infiltrado linfoide nodular en MO.

Fig. 2: Infiltrado linfoide nodular marcado con CD3 (PS1)

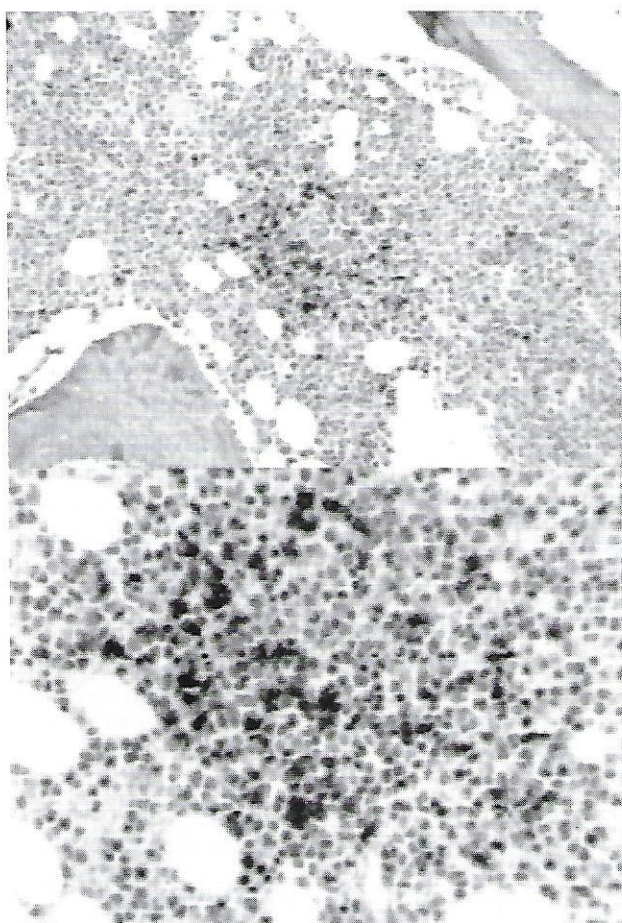


Fig. 3: Nódulo linfoide marcado con CD20 (L26)

Por su intermedio se observó que el infiltrado linfoide nodular estaba constituido por linfocitos pequeños predominantemente T con fenotipo helper (CD3 fuertemente positivo, CD4 positivos, CD20 negativos). (Figura 2 y 3).

*Diagnóstico:* ABP con infiltrado nodular T.

*Tratamiento:*

- 1) Suspensión del medicamento Anafranil Retard® 25mg (clomipramina).
- 2) Antibioticoterapia: Fortum® 1gr (ceftazidima): 2gr cada 8 horas; Biklin® 500mg (amikacina): 500mg cada 12 horas.
- 3) Factor estimulante de colonia granulocítica: Neutromax® 300ug (filgrastim) por día vía subcutánea, durante diez días.
- 4) Triflucan® (fluconazol) por vía oral 150 mg por día, Micostatin® 100.000UI (nistatina) en forma de buches.

*Evolución:* buena evolución clínica, con mejoramiento del estado general, y aparición de PMN al octavo día de internación y con aumento progresivo externándose con más de  $1,3 \text{ PMN} \times 10^9 / \text{l}$ . Se continuó con antimicóticos orales por un mes.

A los siete años de seguimiento la paciente se encuentra asintomática, con cifras hematimétricas de:

hematócrito: 34%; hemoglobina: 10,1gr/dl; leuco-citos:  $3,6 \text{ PMN} \times 10^9 / \text{l}$ ; PMN: 41%; cayados: 1%; linfocitos: 49%; monocitos: 6%; plaquetas:  $231 \times 10^9 / \text{l}$ ; eritrosedimentación: 80 mm.

*Estudios de laboratorio:* glucemia, función renal y hepática, proteinograma electroforético, dosaje de inmunoglobulinas, complementemia, colagenograma dentro de límites normales.

*Medulograma citológico:* normocelular, con leve hiperplasia granulocítica, aumento del número linfoplasmocitario. Serie eritroide y megacariocíticas normales.

*Medulograma histológico:* Series eritroides, granulocíticas y megacariocíticas conservadas.

Pequeños nódulos linfoides paratrabeculares, linfoplasmocíticos.

*Estudio citogénético:* 46 cromosomas, XX, normal.

## DISCUSIÓN

En la práctica hematológica, frente a una neutropenia severa o agranulocitosis aisladas alteraciones de las líneas eritroide y plaquetaria general se observa en médula ósea hiperplasia granulocítica con freno de maduración ("pa promielocítico"), debiéndose realizar diagnóstico diferencial con aplasia o hipoplasia de la serie blanca, ésta última infrecuente.

Estas dos presentaciones pueden ser debidas a diferentes causas pero en general están asociadas a la prescripción de medicamentos. Gruchy y col.<sup>14</sup> describen neutropenias severas o agranulocitosis y las formas citohistológicas en médula ósea.

En nuestro caso observamos una desaparición de la serie granulocítica (forma aplásica) en la citología y biopsia de médula ósea, concomitante con la toma de clomipramina desde treinta días antes de la presentación clínica (fiebre, candidiasis, mal estado general) y de la neutropenia, sin otro antecedente causal.

El mecanismo inmune en neutropenias medicamentosas ha sido demostrado por diversos autores. Puede estar alterado el sistema inmune humoral (anticuerpos circulantes dependiente del complemento)<sup>10, 12, 15</sup> o puede existir un mecanismo citotóxico<sup>1</sup>. En nuestro caso se observa, además de la desaparición de la serie granulocítica, un infiltrado nodular de tipo T (la mayoría de las células inmunomarcadas son CD3 positivas) característico de las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV mediada por células<sup>16</sup> mostrando la Figura 2 un nódulo de gran tamaño con inmunomarcación CD3 con gran positividad. No investigamos la presencia de anticuerpos circulantes.

Gran importancia tiene el estudio de los nódulos linfoides en MO observando el tamaño, su ubicación, si son de bordes netos o irregulares o si el componente celular es monomorfo o polimorfo para diferenciar

entre el cuadro de hiperplasia linfoide (immune) y *síndromes linfoproliferativos con patrón histológico nodular*. En nuestro caso, los nódulos fueron de gran tamaño, de bordes netos, intertrabeculares y con polimorfismo celular en el momento del diagnóstico.

El seguimiento de siete años demuestra en sucesivas biopsias que dichos nódulos han persistido pero en forma de nódulos linfoides pequeños, con características de nódulo hiperplásico benigno, tal como lo describen Hernández Nieto y col<sup>17</sup> y Frish y col<sup>18</sup>.

Debido a su mecanismo patogénico autoinmunitario estos cuadros de ABP pueden estar relacionados a mielopatías autoinmunes como la anemia aplásica<sup>19</sup>, mielodisplasia autoinmune<sup>20</sup> y síndrome mielodisplásico hipoplásico<sup>21</sup>.

Por ese motivo es importante el seguimiento de estos pacientes con el objeto de establecer si su evolución es benigna o maligna. En el caso que aquí se presenta, la paciente fue controlada durante 7 años y no ha desarrollado ningún cuadro hematológico secundario.

Referente el tratamiento de la ABP se publicaron además del soporte clínico (hidratación, antibiótico-terapia, antimicóticos, etc.) diferentes posibilidades: corticoides, ciclosporina A y ciclofosfamida<sup>4</sup>, plasmáferesis<sup>3</sup>, globulina antitímocítica<sup>6</sup>, inmunoglobulina intravenosa<sup>11</sup>, factores estimulantes de colonia granulocítico-monocítico y la suspensión del posible medicamento causante en la ABP asociada a drogas.

En nuestro caso la relación de la clomipramina con el inicio y tiempo de la ingesta, sin otros datos clínicos, nos indicó que lo urgente era la suspensión de dicho fármaco, con tratamiento antimicótico y soporte clínico. Decidimos la indicación de factor estimulante de colonia granulocítico como lo propone Iida y col.<sup>3</sup> con buena respuesta.

Como conclusión, cabe tener presente que frente a una neutropenia aislada se debe pensar en toxicidad medicamentosa, diferenciar entre hiperplasia granulocítica con freno de maduración, e hipoplasia o aplasia blanca entre otras posibilidades sindrómicas. Es necesario recordar que en general son cuadros de extrema gravedad. El diagnóstico rápido posibilita evitar la muerte del paciente. Recomendamos actualizar permanentemente la extensa lista de medicamentos que pueden causar lesión en la línea celular blanca.

## AGRADECIMIENTOS

Desearnos agradecer a la Bib. Silvana Lozain, del Departamento de Docencia e Investigación de la Clínica Colón, por su colaboración en la preparación del manuscrito de este trabajo.

## SUMMARY

We report a case of pure white cell aplasia (pwca) induced by the antidepressive drug clomipramine, charac-

terized by agranulocytosis, complete absence of erythroblasts and megakaryocytes and nodular T lymphoid infiltrate. Clinical and hematologic recovery was achieved with antibiotic, antifungals and G-CSF. Seven years later, some slight neutropenia persisted, and several bone marrow biopsies showed small lymphoid nodules with benign hyperplastic profile. Pathogenic mechanisms and differential diagnosis of pwca are revised.

**Key words:** pure white cell aplasia, clomipramine, bone marrow lymphoid infiltrate.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cline MJ, Opelz G. Autoimmune panleukopenia. *N Engl J Med* 1976; 295: 1489-1493.
- Degos L, Faillat A. Syndrome of neutrophil agranulocytosis, hypogammaglobulinemia and thymoma. *Blood* 1982; 60: 968-971.
- Iida S, Noda T, Banno S, Nitta M. Pure white cell aplasia with an inhibitor against colony-forming unit of granulocyte-macrophage. *Rinsho Ketsueki* 1990 Oct; 31 (10): 1726-30.
- Mangan KF. Immune dysregulation of hematopoiesis. *Annu Rev Med* 1987; 38: 61-70.
- Marinone G, Roncoli B. Remissione hematologica completa in un caso di aplasia granuloblastica pura trattato con ciclosporina A. *Haematologica* 1985; 12 (Suppl): 193-194.
- Firkin FC, Prewett EJ, Moran J. Antithymocyte globulin therapy for pure white cell aplasia. *Am J Hematol* 1987; 25: 101-105.
- Marinoni G, Roncali B. Pure white cell Aplasia. *Sem Hematol* 1991; 28; (4): 298-302.
- Mathieson PW, O'Neill JH. Antibody mediated pure white cell aplasia, recurrent myasthenia gravis and previous thymoma: case report and literature review. *Quert J Med* 1990; 273: 57-61.
- Hirst E, Robertson TI. The syndrome of thymoma and erythroblastopenic anemia. A review of 56 cases including three case reports. *Medicine* 1976; 46: 225-264.
- Levitt LJ, Ries CA. Pure white cell aplasia. Antibody mediated autoimmune inhibition of granulopoiesis. *N Engl J Med* 1983; 308:1141-1146.
- Barbui T, Bassan R. Pure white cell aplasia treated by high dose intravenous immunoglobulins. *Brit J Haematol* 1984; 56: 554-555.
- Mamus SW, Burton J. Ibuprofen-associated pure white cell aplasia. *N Engl J Med* 1986; 314 (10): 624-5.
- Levitt LJ. Clorpropamida-induced pure white cell aplasia. *Blood* 1987; 69 (2): 394-400.
- De Gruchy GC. Agranulocytosis. *Hemopatías Yatógenas*, 1978, p. 76-116. Marin S.A.
- Currie MS, Weinberg JB, Rustagi PK. Antibodies to granulocyte precursors in selective myeloid hypoplasia and other suspected autoimmune neutropenias: use of HL-60 cells as targets. *Blood* 1987; 69 (2): 529-36.
- Robbins S, Cotran R. Patología estructural y funcional 1995, p. 198-212, 5.ª edición.
- Hernández Nieto L, Rozman C. Síndromes linfoproliferativos. *Biopsia Medular en la clínica Hematológica*, 1980, Cap 7, p. 121-122, Editorial Salvat.
- Frisch B, Lewis SM, Burkhardt R. Lymphoproliferative disorders. *Bioptic Pathology of bone and bone marrow*, 1985, Chap. 10, 180-182. Chapman and Hall Ltd.
- Young NS. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia. *Sem Haematol* 2000; 37 (1): 3-14.
- Miescher PA, Favre H, Beris P. Autoimmune myelodysplasia. *Sem Hematol* 1991; 28(4): 322-330.
- Barrett J, Sauntharajah Y, Mollidrem J. Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia: distinct entities or diseases linked by a common pathophysiology?. *Sem Hematol* 2000; 37 (1): 15-29.