

# Histiocitosis azul marino familiar análisis de 5 casos vistos en Costa Rica

Dr. Jorge Elizondo Cerdas\*

Dr. Luis Fdo. Vásquez Castillo\*\*

## RESUMEN

En Costa Rica hemos tenido oportunidad de estudiar 10 casos del síndrome de histiocito azul marino primario, cinco de los cuales son familiares. El motivo de esta publicación es señalar las características de los casos familiares y mencionar algunos de los hechos clínicos más sobresalientes. Se hace hincapié a lo ya señalado de la gran frecuencia de esta entidad en el área del Caribe.

## INTRODUCCION

En 1973 (7) publicamos cuatro casos de histiocitosis azul marino analizados en nuestro medio, dos de los cuales eran portadores del síndrome primario completo. En el adendum se hizo mención de 5 casos más de este síndrome, vistos hasta entonces, dos de ellas hermanas (caso 1 y 2). Hemos tenido la oportunidad de estudiar otras tres hermanas lo que hace un total de 9 pacientes, con el síndrome primario completo, entre los cuales hay cinco que son familiares. Hay uno más estudiado en otro hospital (18), lo que hace un gran total de 10 casos los vistos en Costa Rica.

El motivo de esta comunicación es informar la relación familiar de esta entidad.

Presentamos a continuación los resúmenes de las historias clínicas de los cinco casos estudiados:

\*Laboratorio de Investigación y Enseñanza de Hematología. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Cátedra de Medicina, Universidad de Costa Rica.

\*\*Alumno curso de post-grado en Hematología.

## Paciente número 1:

M. Ch. Ch. estudiada a los 21 años de edad, por esplenomegalia grado III. Conoce que desde niña tiene el bazo grande. La exploración física realizada mostró TA 120/70. Aspecto general bueno, hígado palpable duro y bazo grado III, duro no doloroso. Fondo de ojo normal.

## Exámenes realizados:

- a. Normales o negativos: Nitrógeno ureico, creatinina, glicemia, curva de tolerancia a la glucosa, VDRL, tiempo de sangrado, tiempo de coagulación, tiempo de protrombina, proteínas totales y fraccionadas, colesterol, ester del colesterol, aglutinaciones febriles, hierro sérico, capacidad total de fijación de hierro, e índice de saturación de transferrina. Urocultivo, orina. Electrocardiograma y radiografías del cráneo y columna lumbar.
- b. Anormales: Bilirrubina total de 2,5 mg/dl, con bilirrubina directa de 1,2 mg/dl, e indirecta 1,3 mg/dl; Hanger +, timol; TSGP: 170 u/dl, TSGO: 95 u/dl, fosfatasa alcalina 4,6 U.B.; Hemograma con Hto. 31 ml/dl, Hb. 10,2 g/dl, reticulocitos: 2,5%, leucocitos de 3800 mm<sup>3</sup> con diferencial normal y plaquetas de 20000mm<sup>3</sup>.

Radiografía del tórax con infiltrados micronodulares difuso, bilateral y una radiografía de abdomen con esplenomegalia grado

III. Una biopsia de hígado mostró la presencia de células espumosas, PAS positivas, idénticas morfológicamente a las observadas en el bazo de su hermana.

**Evolución:**

7 años después, la condición de la paciente es similar, con persistencia de los infiltrados micronodulares en pulmón y con esplenomegalia. No ha permitido que le tomen médula ósea.

**Paciente número 2:**

D. Ch. Ch. hermana del caso anterior. Estudiada a los 19 años de edad por ictericia conjuntival. Sabe que desde niña tiene el bazo grande igual que su hermana. La exploración física realizada mostró TA 110/70, aspecto general bueno, con ictericia de escleras. Bazo grado III, duro no doloroso.

**Exámenes realizados:**

- a. Normales o negativos: Glicemia, orina, tiempo de protrombina, transaminasas, proteínas totales y fraccionadas, fosfatasa alcalina VDRL, Combs directo; colecistografía oral, pruebas de función respiratoria y gases arteriales.
- b. Anormales: Colesterol en 404 mg/dl, esteroides del colesterol 284 mg/dl, lipidograma con beta y prebetas aumentadas (tipo II de Frederickson), bilirrubina total 2,5 mg/dl, con bilirrubina directa de 0,1 mg/dl e indirecta con 2,4 mg/dl. Hemograma con Hto. de 36 ml%, reticulocitos de 3,8%, leucocitos de 2500mm<sup>3</sup> con diferencial normal y plaquetas normales. Médula ósea con proliferación de histiocitos azules (fig. 1).

Los estudios del tórax mostraron infiltrados micronodulares difusos. En la biopsia del bazo presencia de células espumosas que se tiñen positivamente para grasas.

**Evolución:**

A la paciente se le realizó esplenectomía con lo que se normalizó su hemograma y desapareció la ictericia. Ocho años después del diagnóstico, la condición de la paciente es satisfactoria persistiendo los cambios radiológicos pulmonares descritos.

**Paciente número 3:**

B. V. M. estudiada a los 41 años por hepatoesplenomegalia, sabe que una hermana

padece del "bazo". La exploración física realizada mostró TA 170/100. Aspecto general bueno, con masas palpables en ambas mamas, duras y nodulares. Bazo palpable grado II-III, no doloroso, hígado a 6-7 cms. bajo el reborde costal liso no doloroso.

**Exámenes realizados:**

- a. Normales o negativos: Nitrógeno ureico, creatinina, transaminasas, fosfatasa alcalina, colesterol, proteínas totales y fraccionadas, tiempo de protrombina, triglicéridos, hemograma y plaquetas. Electrocardiograma y pruebas de función respiratoria.
- b. Anormales: glicemia de 118 mg/dl. Médula ósea con proliferación acentuada de histiocitos azules, sudan y PAS positivos.

La radiografía del tórax mostró infiltrados micronodulares difusos y bilaterales. La biopsia de pulmón tomada transbronquial mostró la presencia de histiocitos espumosos.

Un gamagrama hepático mostró un hígado aumentado de tamaño en forma discreta, con distribución homogénea del radio trazante.

**Evolución:**

La paciente fue intervenida por biopsias de mamas que mostraron mastopatía fibroquística; evolucionó bien y está asintomática.

**Paciente número 4:**

M. C. V. M., hermana del caso anterior, estudiada a los 30 años de edad por esplenomegalia gigante. La exploración física mostró: TA 120/70 buen aspecto general. Esplenomegalia III-IV.

**Exámenes realizados:**

- a. Normales o negativos: Orina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina, bilirrubina total, transaminasas, proteínas, fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico, creatinina, VDRL, colesterol total, electroforesis de hemoglobina, glicemia, calcio, ácido úrico, ácido fólico, electrocardiograma y pruebas de función respiratoria.
- b. Anormales: Hemoglobina 4 g/dl, Hto 10 ml%, reticulocitos de 25%, leucocitos de 2500 x mm<sup>3</sup>, plaquetas de 10000 x mm<sup>3</sup>, 11% de normoblastos. Haptoglobinas ausentes, triglicéridos 270 mg/dl,

con un patrón de prebeta aumentado, tipo IV de Frederickson.

La placa de tórax mostró infiltrados reticulonodulares difusos; en médula ósea con proliferación acentuada de histiocitos azules, con serie roja eritrocítica hiperplásica con cambios megaloblásticos.

En la biopsia de hígado había histiocitos espumosos. Una biopsia de cuello uterino mostró un carcinoma in situ endocervical y glandular, con compromiso del margen superior.

#### **Evolución:**

La paciente recibió transfusión con glóbulos rojos empacados y ácido fólico, con recuperación de su pancitopenia. Un control de médula ósea hecho un año después permanecía con la proliferación de histiocitos azules. Cinco años después la paciente está asintomática, en control y tratamiento de su carcinoma cervical in situ.

#### **Paciente número 5:**

J. V. M., hermana de las pacientes 3 y 4. Tiene historia de múltiples ingresos en el Hospital Psiquiátrico por psicosis. A la exploración física esplenomegalia grado III.

La médula ósea practicada está difusamente infiltrada por histiocitos azul marino.

#### **DISCUSION Y COMENTARIO**

Es llamativo el hecho de que la histiocitosis azul marino haya sido repetidamente señalada en el área del Caribe. Puerto Rico, Trinidad, Las Indias Occidentales, Honduras y Costa Rica, son países del área en donde se ha reportado esta entidad (2,4,6,8,11,14, 17). El número de casos del síndrome completo vistos en nuestro país suman ya diez, cinco de los cuales son familiares.

Se ha propuesto como consecuencia de la descripción de casos entre parientes (1,3,9, 12,14,19), una base genética para esta entidad, sugiriendo la posibilidad de una deficiencia enzimática, que permite el acúmulo probablemente de fosfoesfingolípidos y glicoesfingolípidos. Inclusive, se ha pretendido caracterizar los casos "adquiridos" en donde hay una enfermedad primaria y pocos histiocitos azules, como casos heterocigotos con deficiencia parcial enzimática, mientras que los casos "completos" y/o familiares representan condiciones homocigotas.

Parece ser que la forma hereditaria del síndrome de la histiocitosis azul marino, representa una nueva lipidosis, separadas y diferentes de la enfermedad de Niemann-Pick o del Gaucher en la que la anomalía bioquímica específica no ha sido aún claramente precisada (5,10,11,13). La forma como se trasmite genéticamente sugiere un tipo de herencia recesiva autosómica, que es apoyada por el patrón de transmisión de nuestros casos (gráficos 1 y 2). Debe llamar la atención además de los hallazgos ya señalados que existen en los pacientes descritos, la infiltración nodular o reticulonodular pulmonar por histiocitos azules y la observación de pacientes con problemas psiquiátricos, (15,17).

#### **SUMARY**

We have studied 19 cases of Sea-blue histiocytosis, five of which were familial. We emphasize the clinical hallmarks of the familial cases and its high prevalence in the Caribbean area.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- BLANDENSHIP, M.R.M.; GREEBURG, B. R.; et al: Familial Sea Blue histiocytes with acido phosphatemia. A syndrome resembling Gaucher Disease: The Lewis variant JAMA 225: 55, 1973.
- 2.- Case Record of The Massachusetts General Hospital (case No.37391) N. Engl. J. Med. 245: 501, 1975.
- 3.- DAWITSKY, A.; ROSNER, R. and CHADSKY, S.: The Sea Blue histiocyte syndrome a review: Genetic and Biochemical Studies. Sem. in Hemat. 9: 285, 1972.
- 4.- DOLBERG, L.; CASPER, J.; et al: Lipid-laden histiocytes in the spleen in thrombocytopenic purpura. Am. J. Clin. Path. 43: 16, 1965.
- 5.- Editorial. Sea blue histiocytes. Lancet, 1: 459, 1970.
- 6.- ELLEFSON, R.D. and AHERN, E.J.: The syndrome of the sea-blue histiocytes. N. Engl. J. Med. 242: 1, 1970.
- 7.- ELIZONDO, J.; PARDO-EVANS, R. et al: Síndrome del histiocito azul mar. Rev. Inv. Clin. (Mex) 25: 29, 1973.
- 8.- IRIZAREY, L.; ROMAN, A. and BARQUET-CHEDIA, K.A.: Reticuloendotheliosis with

- blue staining granules. Bol. Assoc. Medica de P. Rico 60: 230, 1968.
- 9.- JONES, B.; ZUGIBE, F.T.; GILBERT, E.F. and THOMPSON, H.: Sea Blue histiocyte disease in sibilings. Lancet. 2: 73, 1970.
  - 10.- KATTLOVE, H.E.; GAYNOR, E.; et al: Sea-blue indigestion. N. Engl. J. Med. 282: 630, 1970.
  - 11.- LYNN, R. and TERRY, R.D.: Lipid histochemistry and electron microscopy in adult Niemann Pick Disease. Am. J. Med. 37: 987, 1964.
  - 12.- LADE, B.; STEPHENS, R. and NEVILLE, B.G.R.: Syndrome of the sea blue histiocyte. Lancet 2: 309, 1970.
  - 13.- PARDO, E.J.; MARTIN, E.; et al: Síndrome del histiocito azul marino, presentación de un caso. Sangre 22: 500, 1977.
  - 14.- ROSNER, I.; KAGEN, M.D. and DANA, M.: The sea-blue histiocyte syndrome. N. Engl. J. Med. 282: 1100, 1970.
  - 15.- SILVERSTEIN, M.N.; YOUNG, D.G.; et al: Splenomegaly with rare morphologically distinct histiocyte. Arch. Intern. Med. 144: 251, 1964.
  - 16.- SILVERSTEIN, M.N.; ELLEFSON, R.D. and AHEIN, E.J.: The syndrome of the sea-blue histiocyte. N. Engl. J. Med. 282: 1970.
  - 17.- SILVERSTEIN, M.N. and ELLEFSON, R.D.: The syndrome of the Sea-blue histiocyte. Semin. Hematol. 9: 299, 1972.
  - 18.- SANCHEZ, G.: Comunicación personal.
  - 19.- ZLOTNICK, A. and FRIED, F.: Sea-blue histiocyte syndrome. Lancet 2: 776, 1970.

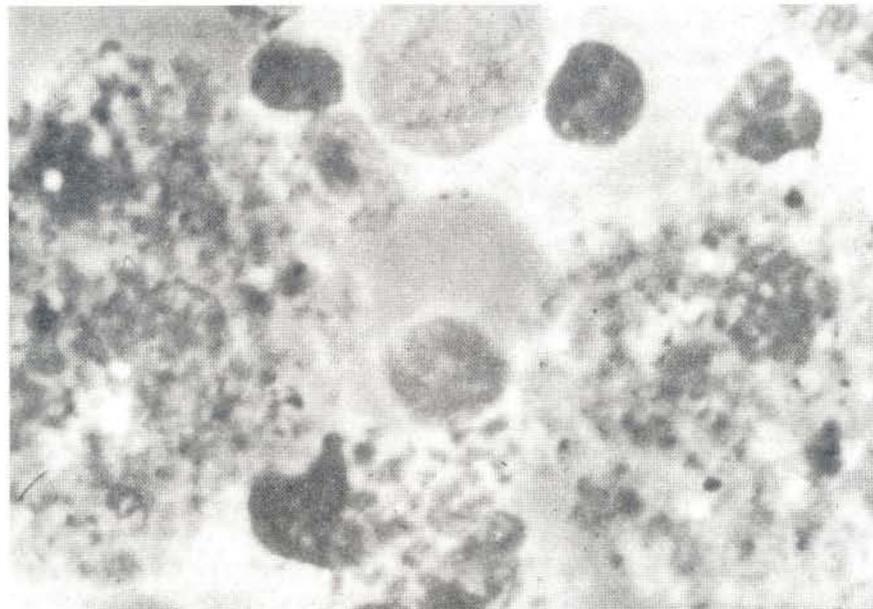


FIGURA 1.

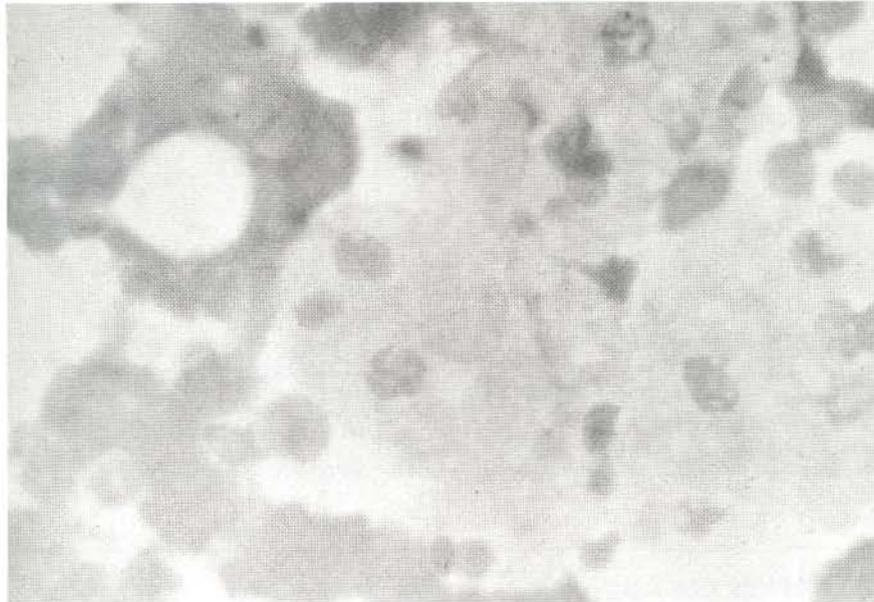


FIGURA 2



FIGURA 3

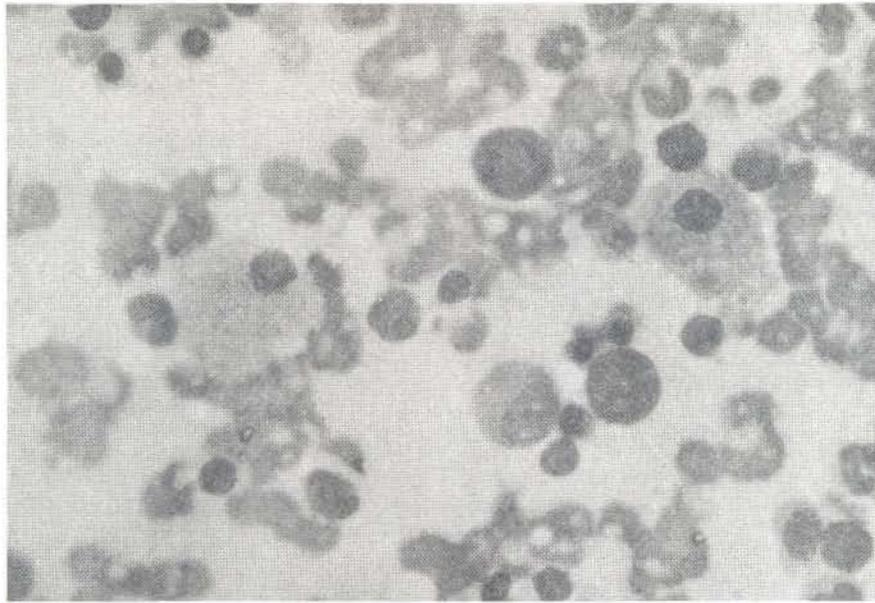
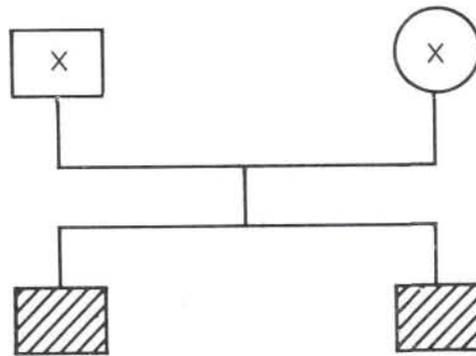


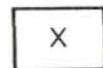
FIGURA 4

FIGURAS 1-2-3-4. Aspecto de los histiocitos azul mar como se observan en la médula ósea teñida con el colorante de Wright.

GRAFICA Nº 1  
HISTORIA FAMILIAR DE LOS PACIENTES 1 Y 2



 = CON HISTIOCITOSIS

 = NO EXAMINADA

GRAFICA N° 2  
 HISTORIA FAMILIAR DE LOS PACIENTES 3, 4 y 5

