

¿Por qué mi paciente tiene leucocitosis?

La leucocitosis es una de las anomalías más frecuentes en la práctica clínica. Las etiologías son muchas y su correcta interpretación puede ser una herramienta muy importante para el diagnóstico de diversas condiciones patológicas o no. El artículo que será comentado a continuación los autores hacen una revisión del asunto, abordando aspectos relacionados al desarrollo de los leucocitos y sus funciones, evaluación y clasificación de las leucocitosis, las enfermedades malignas y benignas asociadas con la leucocitosis y como el laboratorio puede ayudar en el reconocimiento de las anomalías. Las imágenes de microscopía y las figuras no forman parte del artículo original y fueron provistas por el comentarista (todas de archivo personal)

¿Por qué mi paciente tiene leucocitosis?

Jan Cerny & Alan G. Rosmarin. Hematol Oncol Clin N Am 26 (2012): 303-319

1. Desarrollo de los leucocitos

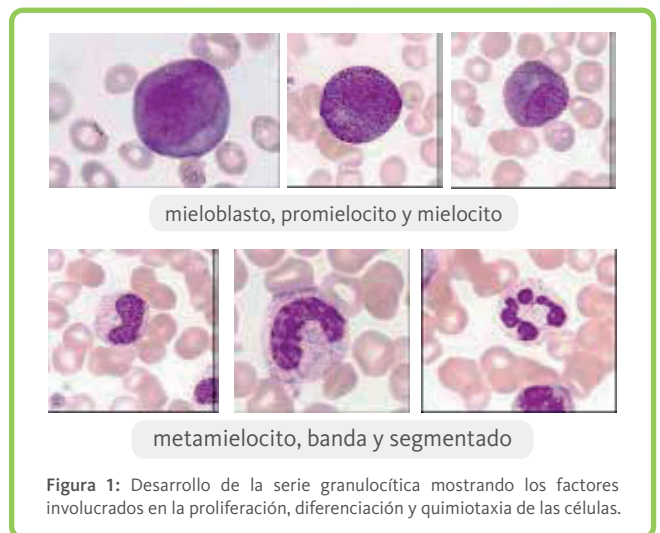
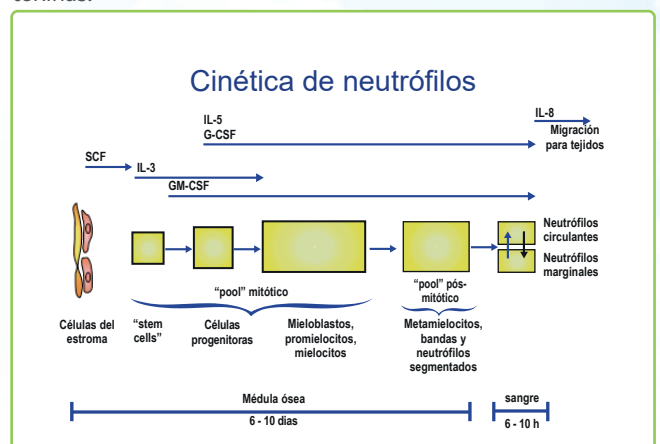
De los 1.6 billones de leucocitos por Kg de peso producidos diariamente por la médula ósea (MO), solamente 2 a 3% circulan en la sangre; el 90% de las células permanecen en la médula ósea y de 7 a 8% quedan almacenadas en otros tejidos. Factores que influyen en el conteo de leucocitos en sangre:

- 1 - Tamaño del pool de stock de la MO;
- 2 - Ritmo de liberación de las células del pool de stock;
- 3 - Equilibrio entre las células activas versus las células reversiblemente adheridas a los vasos;
- 4 - Ritmo de migración y consumo de los leucocitos en los tejido periféricos.

a. Desarrollo, maduración y sobrevida de los granulocitos

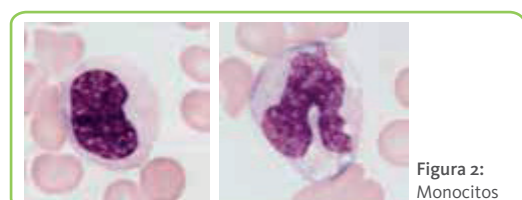
Granulocitos: Clasificados en tres subgrupos dependiendo de la cantidad y coloración de los gránulos citoplasmáticos: neutrófilos (50 a 60% de los leucocitos circulantes), con un importante papel en la muerte bacteriana: eosinófilos, involucrados en las infecciones parasitarias, y basófilos, que participan de infecciones virales y reacciones inmunes alérgicas. La figura de abajo (**Figura 1**, archivo personal) resume las diversas fases de producción, diferenciación y distribución de los granulocitos. Después de la liberación de los neutrófilos por la MO, las células pueden ocupar 3 posiciones: en la circulación sanguínea, adherida a los vasos

(marginalización) o en los tejidos. Los neutrófilos se adhieren a las paredes de los vasos por la acción de moléculas de adhesión y son liberados para la circulación cuando son estimulados por infecciones, inflamación, efectos de drogas o toxinas.



b. Desarrollo de los monocitos

Los monocitos (**Figura 2**) tienen el mismo precursor del linaje granulocítico y se transforman en macrófagos en los tejidos. Tiene un papel importante de la fagocitosis y en la respuesta inmune.



c. Desarrollo de los linfocitos

Son 2 las categorías de los linfocitos: T y B; y una población menor constituida de las células “natural Killer” (NK).

Linfocitos B: Se originan en la MO, adquieren la capacidad de producir inmunoglobulinas en los linfonodos, donde permanecen. Un subgrupo de linfocitos B madura como plasmocitos, se localizan en la MO y produce una gran cantidad de inmunoglobulinas en respuesta a infecciones o estímulos inflamatorios.

Linfocitos T: Se originan en la MO, se tornan maduros en el timo y son encontrados en el propio timo, MO y tejidos periféricos.

Subtipos de células T:

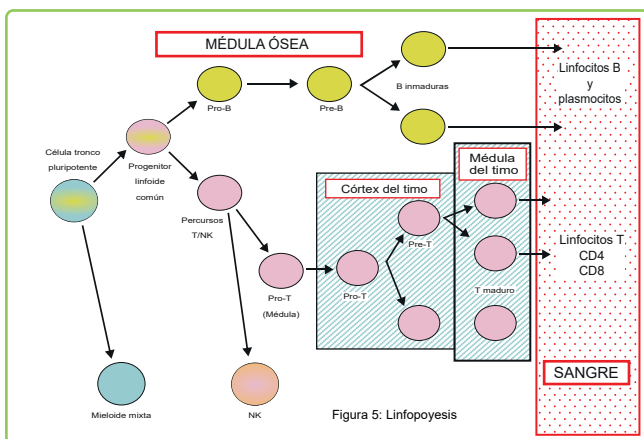
Células T citotóxicas: atacan células infectadas o anormales, modulan la actividad de células B;

Células T-helper: Secretan citoquinas;

Células T-supresoras o reguladoras: Secretan citoquinas que pueden debilitar la intensidad de la respuesta inmune después que el agente infeccioso fue eliminado;

Células NK: Los marcadores de superficie de las células T y B están ausentes. Células cancerígenas o microorganismos pueden ser el blanco de esas células.

La figura de abajo (**Figura 3**, archivo personal) ilustra la maduración y diferenciación de la serie linfoide



2. Evaluación de la leucocitosis

Leucocitosis en adultos: leucocitos > 11 x 10⁹/L.

Considerar:

- 1 - Naturaleza de las células involucradas
- 2 - Duración de la leucocitosis (horas, días, meses o años):
 - corta duración —————> proceso agudo, como infección o leucemia aguda;
 - larga duración —————> proceso crónico o hemopatías como leucemias crónicas o linfomas.
- 3 - Presencia de hallazgos clínicos asociados

3. Clasificación de las leucocitosis

Definición de algunos conceptos:

1 - Desviación a la izquierda: número elevado de las formas inmaduras de la serie granulocítica (metamielocitos células más jóvenes) en respuesta a una infección grave, que puede exhibir granulaciones tóxicas (gránulos primarios prominentes) e cuerpos o corpúsculos de Döhle (gránulos secundarios prominentes). (**Figura 4**)

2 - Reacción leucemoide: leucocitosis exagerada (50 a/100 x 10⁹/L) compuesta de todos los representantes de la serie granulocítica. Puede durar horas o días y puede ser causada por condiciones benignas o malignas.

Ejemplos: Infecciones por Clostridium difficile o tuberculosis.

3 - Leucoeritroblastosis:

leucocitosis + eritrocitos nucleados —————> indica alteración medular debido a infección, mielofibrosis o invasión de la MO por células neoplásicas y puede estar asociada con hematopoyesis extra medular

4 - Hiperleucocitosis:

leucocitos > 100 x 10⁹/L —————> leucemias o enfermedades mieloproliferativas

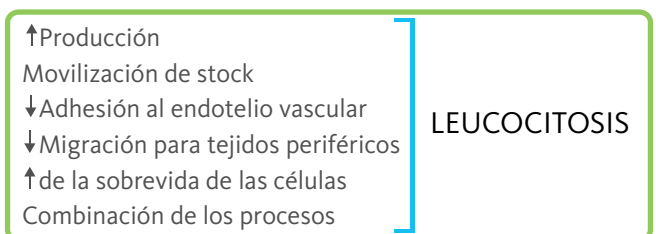


3.1 - ¿Leucocitosis primaria o leucocitosis reactiva?

3.1.1

Leucocitosis secundaria o reactiva: respuesta normal de la MO a una infección o inflamación.

Leucocitosis verdadera versus pseudoleucocitosis: varios mecanismos pueden causar leucocitosis verdadera o pseudoleucocitosis (cuadro de abajo).



Pseudoneutrofilia: desmarginalización de granulocitos debido a ejercicios, epinefrina o anestesia. El número de células circulante volverá a la normalidad después de cesar el estímulo.

Otras causas: Asplenia; uso de corticoide, que promueve la desmarginalización de los neutrófilos, además de reducir la liberación por la MO y la salida de las células para los tejidos

Causas de leucocitosis secundaria

La neutrofilia es la principal causa de leucocitosis

Causas de neutrofilia

1. Secundaria a otras enfermedades

a. Infección

- Bacteriana aguda (11 a $30 \times 10^9/L$), con desviación a la izquierda, granulaciones tóxicas y cuerpos de Döhle.
- Crónica, con aumento de la mielopoyesis (tuberculosis, infección fúngica, absceso crónico, otras infecciones crónicas)

b. Inflamación crónica

- Enfermedades reumáticas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad granulomatosa, hepatitis crónica → la leucocitosis es más modesta de lo que es observada en las infecciones.

c. Tabaquismo

d. Estrés

- Desmarginalización de los neutrófilos inducida por catecolaminas
Ejemplo: Ejercicio físico, emocional, cirugía. Se revierte después de algunas horas

e. Uso de drogas

- Corticoide, litio, citoquinas recombinantes (G-CSF, GM-CSM) usadas en la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes sometidos a trasplante de MO, inhibidores de moléculas de adhesión.

f. Enfermedades malignas no hematológicas

- Tumores secretores de citoquinas (G-CSF), como pulmón, lengua, riñón, uroteliales; metástasis medulares

g. Estimulación de la médula

- Anemia hemolítica, trombocitopenia inmune
- Recuperación medular pos supresión
- Administración de citoquinas recombinantes

h. Pos esplenectomía

2. Etiología hematológica primaria

a. Neutrofilia congénita:

- Neutrofilia hereditaria, neutrofilia idiopática hereditaria, síndrome de Down, deficiencia de adhesión leucocitaria.

b. Neoplasias hematológicas adquiridas:

- Leucemia mieloide aguda

c. Enfermedades mieloproliferativas:

- Leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitosis esencial, fibrosis idiopática

Atención:

1. Infecciones como fiebre tifoidea, brucelosis, fiebre maculosa, ehrlichiosis, leishmaniosis y algunas infecciones por *Staphylococcus aureus* pueden estar asociados con leucopenia.

2. Infecciones virales en general no causan neutrofilia, pero la leucocitosis puede ser observada en las fases más precoces de la infección.

Linfocitosis: linfocitos $> 4.0 \times 10^9/L$, es la segunda causa más común de leucocitosis.

Causas de linfocitosis

1. Infección

a. Viral:

- Coxsackie virus A o B6, echovirus y adenovirus 12: raramente asociados con esplenomegalia o infoadenopatía, de 20 a $50 \times 10^9/L$ de pequeños linfocitos maduros – en general en niños;
- Virus Epstein-Barr → linfocitosis atípica (linfocitos grandes y reactivos, citoplasma basofílico abundante), infoadenopatía; (**Figura 5**)
- Citomegalovirus, hepatitis.

b. Bacteriana

- Pertussis, Bartonella, tuberculosis, sífilis, rickettsia, babesia.

2. Reacciones de hipersensibilidad

- Enfermedad del suero, hipersensibilidad a drogas

3. Enfermedades hematológicas primarias

- Leucemia linfocítica crónica
- Linfocitosis monoclonal de células B
- Linfoma no Hodgkin.

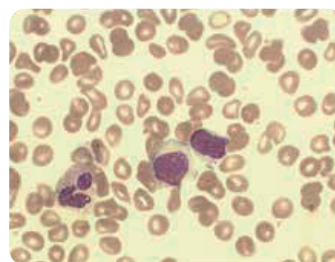


Figura 5: Linfocitos atípicos en la mononucleosis infecciosa

Atención:

Los linfocitos atípicos de la mononucleosis infecciosa (virus Epstein-Barr) aparecen durante la segunda semana de la infección y corresponden a linfocitos T activados que atacan las células B infectadas por los virus. Pueden ser observados en otras infecciones virales, como en CMV.

Monocitosis: $> 0.95 \times 10^9/L$.

Causas de monocitosis

1. Infección:

- Enfermedad granulomatosa (Tuberculosis, infección fúngica)
- Mononucleosis infecciosa, infección por protozooario y rickettsia
- Endocarditis
- Sífilis

2. Enfermedad autoinmune

- Lupus, artritis reumatoide
- Arteritis de células gigantes
- Vasculitis

3. Enfermedad hematológica intestinal

4. Sarcoidosis

5. Enfermedades malignas

- Hematológicas 1
Leucemias mielomonocíticas crónica y aguda
Linfoma.
- Tumores sólidos

6. Neutropenia

- Neutropenia crónica
- Recuperación de supresión medular

7. Post esplenectomía

Eosinofilia: $> 0.5 \times 10^9/L$

Causas de eosinofilia

- Hipersensibilidad a drogas y condiciones alérgicas: asma, edema angioneurótico, urticaria, dermatitis atópica y eccema, esofagitis eosinofílica y enteritis;
- Infecciones parasitarias: parásitos que invaden tejidos, como *Toxocara canis* y *Toxocara cati*;
- Recuperación de infección viral;

- Infección por clamidia (en general son leucocitosis);
- Enfermedades dermatológicas: dermatitis herpetiforme, pénfigos y eritema multiforme;
- Leucemia mieloide crónica (junto con basofilia).

Basofilia: $> 0.1 \times 10^9/L$ - no lleva leucocitosis, pero puede ser observada en algunas condiciones alérgicas e infecciones parasitarias.

3.1.2 Leucocitosis primarias

Tienen origen en la MO debido a alteración de células precursoras, con alteraciones en el ritmo de producción y/o anomalía en la maduración de uno o más linajes celulares.

Ejemplos: leucemias, enfermedades mieloproliferativas.

Enfermedades no Hematológicas

- Neutrofilia congénita:** neutrofilia hereditaria, leucocitos $> 20.0 \times 10^9/L$.
- Neutrofilia idiopática crónica:** leucocitos de 11.0 a $40.0 \times 10^9/L$.
- Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria:** Se observa en aproximadamente 10% de los pacientes con Síndrome de Down y retrocede espontáneamente en la mayor parte de los casos;
- Deficiencia de adhesión leucocitaria:** congénita, presenta leucocitosis persistente y es un defecto en la activación de los neutrófilos.

Enfermedades Hematológicas Malignas con leucocitosis

La leucocitosis puede ser un hallazgo de laboratorio inicial sugerente de una enfermedad hematológica primaria, como una leucemia o neoplasia mieloproliferativa. El análisis cuidadoso de sangre periférica es de gran ayuda para que el diagnóstico definitivo sea alcanzado lo más rápido posible. Otros exámenes serán necesarios para la definición diagnóstica, como la evaluación de MO, citometría de flujo, análisis molecular y citogenética.

Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Se origina de una transformación maligna de una célula progenitora hematopoyética, que lleva a la producción de un clon de células que proliferan de modo incontrolado o sobreviven demasiado porque no sufren el proceso de apoptosis (muerte programada de las células).

Datos de laboratorio:

Presencia de blastos en la sangre.

Atención:

Pueden no aparecer en la sangre las llamadas leucemias aleucémicas, o pueden ser abundantes. Exámenes adicionales (citoquímica, hibridación in situ – FISH) son necesarios para definir el tipo de blasto (mieloide o linfoide)

Grados variados de anemia y trombocitopenia
Bastones de Auer se pueden observar en el citoplasma de las células blásticas

Atención:

El hallazgo de bastones de Auer es patognomónico de LMA, pero su ausencia no excluye el diagnóstico de LMA.

Diagnóstico definitivo: aspirado y biopsia de MO, que en general es hiper celular y con por lo menos un 20% de blastos. La clasificación del tipo de LMA (de M1 a M7) será realizado con los datos de la MO.

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

Más común en la infancia, en general se origina de una célula B. Como en la LMA, el diagnóstico definitivo será realizado con el material de la MO y con la ayuda de otros exámenes adicionales que identificarán el tipo de célula involucrada. En general en el análisis de sangre pueden ser observados blastos, asociados con anemia y plaquetopenia. La leucocitosis no es obligatoria

Leucemias mieloide y linfoide crónicas (LMC y LLC)

LMC: neoplasia mieloproliferativa marcada por la expansión clonal de células precursoras mieloides de la MO y un aumento de células mieloides maduras e inmaduras en la circulación, que causan grandes leucocitosis, además de la presencia de basofilia, eosinofilia, anemia y trombocitosis;

LLC: resulta del acumulo de linfocitos aparentemente maduros en sangre periférica, MO, linfonodos, bazo y otros órganos. Un defecto en el proceso de apoptosis causa la acumulación de las células. Esos linfocitos son frágiles, lo que lleva a una aparición de las manchas de Gumprecht.

Enfermedad mieloproliferativa:

Leucemia mielomonocítica crónica, policitemia vera, mielofibrosis y trombocitemia esencial: todas pueden presentar leucocitosis y el diagnóstico diferencial requiere pruebas de laboratorio específicas y análisis de médula ósea.

4. El hemograma en la investigación de las leucocitosis

- 1 - Conteo total y diferencial de los leucocitos, para verificar cual es la naturaleza de la célula que está causando la leucocitosis.
- 2 - Observar: presencia de formas inmaduras de granulocitos que pueden sugerir presencia de infección bacteriana, además de granulaciones tóxicas, vacuolización y cuerpos de Döhle
- 3 - Formas inmaduras como promielocitos y mielocitos se debe considerar como una posibilidad de leucemia.
- 4 - Anormalidades en las otras series pueden entregar información importante sobre el diagnóstico

NOTA DEL COMENTARISTA:

La presencia de desviación a la izquierda en la serie granulocítica es considerada un indicador precoz y útil en varias condiciones infecciosas, especialmente en la detección de sepsis. Tiene como uno de los factores limitantes la dificultad en el reconocimiento y en la cuantificación de las células cuando se usa el método manual. (microscopia)

Los analizadores de Sysmex, XT-1800, XT-2000, XT-4000, XE-2100, XE-5000 y más recientemente los analizadores de la serie XN, pueden identificar y cuantificar los granulocitos inmaduros (IG) en números porcentuales y absolutos.

En esta categoría de células están incluidos los metamielocitos, mielocitos y promielocitos. El conteo es mucho más preciso de lo que es el conteo por microscopia porque el número de células evaluado es mucho más grande. De esta forma, el parámetro IG puede entregar informaciones relevantes sobre la posible presencia de un proceso inflamatorio infeccioso o también una patología maligna de manera rápida y eficiente, agilizando de esta forma el diagnóstico y la adopción de la una terapia adecuada.

PHD Helena Z. W. Grotto

Consultora Médica
Sysmex America Latina y Caribe.

Sysmex Corporation

1-5-1 Wakinohama-Kaigandori,
Chu-ku, Kobe 651-0073, Japan
Tel. +81 (78) 265-0521
www.sysmex.co.jp

Sysmex Colombia S.A.S

Calle 90 #12-28 Oficinas #11 y 16
Bogotá, Colombia.
Tel. +57 (1) 658-1683
www.sysmex.com.co

Sysmex America, Inc.

577 Aptaski Road
Lincolshire, IL 60069, U.S.A.
Tel. +1 (847) 996-4500
www.sysmex.com/us

Sysmex Chile SpA.

Badajoz 45, oficina 1701, Torre B, Las Condes
C.P. 756 0941, Santiago, Chile.
Tel. +56 (2) 2940-2369
www.sysmex.cl

Sysmex do Brasil Indústria e Comércio Ltda.

Rua do Paraíso, 148 - Conj. 31 - Paraíso
São Paulo/SP - CEP 04103-000 - Brasil
Tel. +55(11) 3145-4300
www.sysmex.com.br

Sysmex Diagnósticos México S. de R.L. de C.V.

Paseo de la Reforma #250 esq. Niza Piso 8
Colonia Juárez, México, D.F.
Tel. +52 (55)3600-7106
www.sysmex.com.mx