

# Revisión bibliográfica de la esplenomegalia malárica hiperreactiva en relación con el linfoma esplénico de células peludas

Recio Añón C.

MÉDICO DE FAMILIA. SERVICIO NORMAL DE URGENCIAS. CENTRO DE SALUD DE VALTERRA. ARRECIFE DE LANZAROTE.

## Introducción

El conocimiento de la esplenomegalia malárica hiperreactiva (EMH), anteriormente denominada síndrome de la esplenomegalia tropical, puede tener un especial interés, tanto por el elevado número de personas que conviven con nosotros procedentes de países tropicales, como por aquéllas que han habitado allí un considerable espacio de tiempo, en las que le palpamos una esplenomegalia que nos puede plantear dudas diagnósticas.

El bazo, órgano esencial ante una infección palúdica, interviene con el secuestro de hematíes parasitados y también de los sanos sensibilizados por antígenos plasmódicos solubles. También participa en la activación precoz de mecanismos inmunitarios celulares y humorales, de ahí la gravedad de cuadros agudos de paludismo en personas esplenectomizadas o con un bazo no funcional, como en la drepanocitosis homocigota.

La esplenomegalia varía según la edad del paciente: en el caso de los niños entre 2 y 10 años, la frecuencia de esplenomegalia es considerada como un índice fiable de morbilidad palúdica. En las zonas

de endemia malárica estable, desaparece progresivamente entre los 10 y 15 años con la adquisición de la inmunidad. Este cuadro, denominado paludismo visceral evolutivo (PVE), se diferencia de la EMH, tal y como se resume en la tabla 1.

LA EMH debe de cumplir principalmente los siguientes criterios:

- Esplenomegalia voluminosa.
- Entorno tropical.
- Edad adulta.
- Ausencia de otra patología.

Estos cuatro puntos se pueden constatar en dos de cada 100 pacientes de áreas hiper u holoendémicas. El signo principal es una esplenomegalia de gran tamaño que puede rebasar el nivel umbilical, palpándose duro e indoloro. Los pacientes, normalmente con predominio del sexo femenino, presentan astenia, delgadez, se mantienen apiréticos y se suelen quejar de sensación de pesadez en el hipocóndrio izquierdo.

En las pruebas de laboratorio, encontramos pancitopenia, con una elevación de las inmunoglobulinas M policlonales (de 7 a 15 g/l). La búsqueda de hematozoitos sanguíneos mediante la técnica de la

gota gruesa suele dar resultados negativos, aunque la serología a malaria es positiva con tasas elevadas de anticuerpos antipalúdicos (sobre todo de clase M) dirigidos contra los eritrocitos.

La evolución es lenta y puede ser desfavorable si hay rotura traumática, infección bacteriana o transformaciones linfocitarias. (Tabla 1).

Nuestra revisión se centrará en los pocos trabajos realizados en relación con la evolución de la EMH a linfoma esplénico de células peludas (LECP), íntimamente ligados por las transformaciones linfocitarias antes comentadas.

## Revisiones

I. Bates et al. han investigado profusamente la relación entre la EMH y la LECP. Una de las características que destacan es que aunque existen puntos coincidentes entre los pacientes occidentales y los de Ghana (país donde realizaron el estudio comparativo en la revista *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1997;91:171-4) tales como el tipo de anemia y la producción de paraproteínas, hay notables diferencias a pesar de las características clínicas comunes. En Ghana, el pico de incidencia ocurre entre los 35 a 45 años, mientras

## Correspondencia:

Carlos Recio Añón  
Calasancio 38 - 14012 Córdoba

	Edad	Parasitemia	Ig G	Ig M	Anticuerpos palúdicos	Respuesta a antipalúdicos
PVE	<15	Positiva	Elevada	Poco elevada	Elevados	Muy rápida
EMH	>15	Cero	Poco elevada	Muy elevada	Muy elevados	Muy lenta

(Reproducido de "Médecine Tropicale", del Dr. Marc Gentilini)

TABLA 1

que en Norteamérica y Europa está alrededor de los 60 años. Además, establecen una mayor incidencia en mujeres ancianas, dato que no sorprendería si no estuviese en la mayoría de los casos precedido de una EMH.

La tendencia que describen los autores de una mayor afectación de mujeres por este cuadro, lo recogen también Nosten et al. en la misma publicación (1991, 85, 424-9) donde observaron un mayor número de mujeres afectas, relacionándolo con la inmunodepresión que produce la malaria, sobre todo en mujeres primíparas.

Wallace et al. en la misma revista (1998, 92:, 463-7), describen que la EMH y el LECP se presentan fundamentalmente en mujeres en edad reproductiva. Señalan que ambas patologías se acompañan de un aumento de tamaño esplénico, células peludas en la sangre periférica y un curso insidioso.

I. Bates en *Leukemia* (1997, 11:12, 2162-7) establece la hipótesis de que en la EMH, la disregulación inmunológica responde a repetidas infecciones por malaria con el resultado de la estimulación y proliferación del pool de células B, con la consiguiente perturbación de las células del crecimiento y la apoptosis por alteraciones medioambientales y otros factores que provocan el paso a LECP dato que coincide con lo publicado por Wallace et al en su ya citado artículo, donde refuerzan la teoría de la influencia medioambiental en la patogénesis de patologías sanguíneas, como en el linfoma de Burkitt endémico, donde además de las repetidas infecciones por malaria que ocasionan un pool de linfocitos B incrementado incidiendo así en los cambios genéticos que pueden ocurrir, el virus de la mononucleosis, otro cofactor en la génesis del linfoma de Burkitt, es asociado con la translocación del

gen c-myc, produciendo una alteración su expresión.

Wallace et al. establecen que una combinación de malaria, infecciones víricas y otros cofactores (nutricionales, medioambientales o genéticos) se relacionan con el desarrollo del linfoma de Burkitt.

I. Bates et al. encuentran también relación respecto a la proliferación policlonal con una afección viral (*Lancet* 1991, 337:8740, 505-7), lo cual según ellos podría explicar una selección clonal en una enfermedad de este tipo. Explican que, al igual que la malaria produce un incremento de la población de células B que predisponen a cambios oncogénicos, el virus de Epstein-Barr puede immortalizar a las células B y tener la llave de una expansión policlonal de estas células a un linfoma de Burkitt monoclonal mediante una translocación cromosómica. Esporádicas apariciones de este linfoma, fenotípicamente idénticos al endémico, pero con diferencias en el ámbito molecular, pueden ocurrir sin que exista la interacción del paludismo o el virus de Epstein-Barr, estando influidos por otros factores aún no dilucidados.

### Conclusiones

La EMH es una patología prácticamente desconocida debido a la baja prevalencia que presenta en nuestro medio. Sin embargo, tanto el creciente número de personas provenientes de países tropicales que están fijando su residencia en las islas, como el ser estas un lugar de paso obligado desde el punto de vista marítimo comercial nos exhorta a un conocimiento más detallado de estos procesos para poder establecer un diagnóstico lo más certero posible.

Una historia clínica detallada, recogiendo datos demográficos, antecedentes personales y familiares, y prácticas de riesgo, son esenciales. Es muy importante interrogar si en alguna ocasión se ha reci-

bido una transfusión sanguínea, práctica muy habitual en esos países, debido a las anemias que provoca la injuria malárica. La exploración física es fundamental por aparatos, buscando sobre todo megalias y una minuciosa exploración en piel tanto visual como táctil en busca de lesiones (por ejemplo las producidas por determinadas filariasis).

Una vez realizada la anamnesis y la exploración física, se recomienda solicitar hemograma con VSG, bioquímica general con inmunoglobulinas, tres muestras de parásitos en heces, serología de hepatitis B y C, serología luética y VIH si procede y con el consentimiento del paciente. Si proviene de una región afecta por filaria, recogeremos muestras de piel de escápula, glúteos y palas ilíacas y buscaremos la microfilarias en sangre de las 4, 9 y 11 horas. Realizaremos gota gruesa en pacientes que acudan de zonas endémicas y PCR en caso de duda diagnóstica.

Como ya se ha descrito en la introducción de este trabajo, hay que descartar que estemos ante una EMH en caso de palpar una esplenomegalia y haber excluido otras patologías (esquistosomiasis, leishmaniasis, tripanosomiasis, cirrosis, síndrome de Dacie, etc.).

Si llegamos al diagnóstico, investigaremos el estado inmune de nuestro paciente, para descartar cuadros como los expuestos en nuestra revisión bibliográfica.

Todos los publicantes establecen una clara relación entre la posibilidad de padecer la EMH y la LECP. En la actualidad, hay pocos estudios sobre estas patologías, si bien, el creciente número de personas provenientes de países endémicos hace que crezca el interés por su investigación y conocimiento.

Los casos revisados, plantean una clara evolución a LECP en personas que han presentado una reiterada exposición al paludismo con el desarrollo de una EMH, sobre todo en mujeres primíparas. Igualmente, está claramente descrita la coinfluencia que otros factores, tanto físicos como patogénicos, pueden incidir en este proceso.

Estamos pues ante una enfermedad de la que aún hay mucho que investigar, y de la que sólo conocemos su alta morbimortalidad,

que resta calidad de vida a los pacientes que la padecen.

**Agradecimientos**

• Al Dr. Sabino Puente Puente (Hospital Carlos III de Madrid),

por contagiarme su pasión por esta patología.

• A Josefa y Angeles, administrativas de las bibliotecas de los hospitales Carlos III (Madrid) y General (Lanzarote) respectivamente,

por haberme ayudado en la obtención de la bibliografía.

• Al equipo de la Dirección General de Atención Primaria de Lanzarote, por dejarme hacer uso de sus recursos técnicos.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ackerman L. Hyperreactive malarial syndrome. Journal American Board Fam Practical. 1996, 9:5, 356-9.
2. Adedoyin MA; Fagbule D. Splenomegaly, malarial parasitemia and anemia in two Nigerian villages. Centre Africa Journal Medical. 1992, 38:9, 371-5.
3. Bates I. Hyperreactive malarial splenomegaly in pregnancy. Tropical Doctor. 1991, 21:3, 101-3.
4. Bates I; Bedu-Addo G. Chronic malaria and splenic lymphoma: clues to understanding lymphoma evolution. Leukemia. 1997, 11:12, 2162-7.
5. Bates I; Bedu-Addo G. Review of diagnostic criteria of hyperreactive malarial splenomegaly. Lancet. 1997, 349:9059, 1178.
6. Bates I; Bedu-Addo G; Rutherford TR; Bevan DH. Circulating villous lymphocytes—a link between hyperreactive malarial splenomegaly and splenic lymphoma. Transactions of the Royal Tropical Medicine and Hygiene. 1997, 91:2, 171-4.
7. Bates I; Bedu-Addo G; Bevan DH; Rutherford TR. Use of immunoglobulin gene rearrangements to show clonal lymphoproliferation in hyper-reactive malarial splenomegaly. Lancet, 1991, 337:8740, 505-7.
8. Crane GG. The anemia of hyperreactive malarious splenomegaly. Revista do Sociedade Brasileira do Medicina Tropical. 1992, 25:1, 1-5.
9. De MK; Chandra G; Chatterjee KK; Hati AK. Role of splenomegaly in diagnosis and epidemiology of malaria. Indian Journal Malariology. 1990, 27:1, 45-6.
10. Fakunle YM; Greenwood BM; Fleming AF; Danon F. Tropical splenomegaly or chronic lymphatic leukaemia. Tropical and Geographical Medicine. 1979, 31, 353-58.
11. Gentilini M. Médecine Tropicale. Ed.Médecine-Sciences. Flammarion. 5ªed. 1995. Pág109 y 548.
12. Granier H; Vatan R; Nicolas X; Richecour M; Martin J. Hyperreactive malarial splenomegaly in a European returning from Africa. Rev Medicine Interne. 1999, 20:5, 431-3.
13. Issacson P; Matutues E; Burke M; Catovsky V. The histopathology of splenic lymphoma with villous lymphocytes. Blood. 1994, 84, 3828-34.
14. Jimmy EO; Bedu-Addo G; Bates I; Bevan D; Rutherford TR. Immunoglobulin gene polymerase chain reaction to distinguish hyperreactive malarial splenomegaly from African chronic lymphocytic leukaemia and splenic lymphoma. Transactionas of the Royal Tropical Medicine and Hygiene. 1996, 90:1, 37-9.
15. Manenti F; Porta E; Espósito R; Antinori S. Treatment of hyperreactive malarial splenomegaly syndrome. Lancet. 1994, 343:8910, 1441-2.
16. Manson's. Tropical Diseases. Ed Saunders. 20 ed. 1996. Pág 68-111-1106.
17. Nosten F; ter Kuile F; Maelankirri L; Decludt B; White NJ. Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1991, 85, 424-9.
18. Orús J; Martínez A; Corachán M; Valls ME. Hyperreactive malarial splenomegaly syndrome in a European patient. Tropical Doctor. 1996, 26:3, 140-1.
19. Vila N; Pallarés L; Sierra C; Estruch R. Hyperreactive malarial splenomegaly (letter). 1993, 100:2, 75.
20. Wallace S; Bedu-Addo G; Rutherford TR; Bates I. Serological similarities between hyperreactive malarial splenomegaly and splenic lymphoma in West Africa. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1998, 92:4, 463-7.