

# Síndrome del histiocito azul marino en médula ósea secundario a nutrición parenteral total. Reporte de un caso.

Sea-blue histiocyte syndrome in bone-marrow secondary to total parenteral nutrition. A case report.

Fernández D<sup>1</sup>, Maymó D<sup>1</sup>, Alfonso G<sup>1</sup>.

*Servicio de Hematología- Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas,  
Buenos Aires, Argentina.*

daianafernandez260@gmail.com

Fecha recepción: 29/3/2023

Fecha aprobación: 30/5/2023

*ATENEO ANATOMOCLINICO DE LOS ALUMNOS DEL CURSO SUPERIOR DE MÉDICOS HEMATÓLOGOS 2022*



ATENEO

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 2: 44-48

Mayo - Agosto 2023

**Palabras claves:** médula ósea,  
síndrome histiocito azul marino,  
nutrición parenteral,  
pancitopenia.

**Keywords:** bone marrow,  
sea-blue histiocytosis syndrome,  
parenteral nutrition,  
pancytopenia.

## Resumen

El histiocito azul marino se describió por primera vez en 1947 en un aspirado esplénico<sup>(1)</sup>. Se trata de macrófagos cargados de gránulos de fosfolípidos que se tiñen de azul marino con la tinción de May-Grünwald-Giemsa. Estos gránulos resultan de acumulación lisosomal de lípidos oxidados no digeribles o material de lipoproteínas<sup>(2)</sup>. Pueden presentarse en una amplia variedad de condiciones hematológicas y en diferentes trastornos del metabolismo, como el síndrome de Niemann-Pick o la enfermedad de Gaucher<sup>(3,4)</sup>. El síndrome del histiocito azul marino cursa con hepatoesplenomegalia y/o pancitopenia por acumulación de histiocitos azules en médula ósea y/o hígado<sup>(4)</sup>. Corresponde a una entidad poco frecuente. Aquí presentamos el reporte de un caso asociado a nutrición parenteral.

## Abstract

The sea-blue histiocyte was first described in 1947 in a splenic aspirate<sup>(1)</sup>. They are macrophages laden with phospholipid granules that stain dark blue with the May-Grünwald-Giemsa stain. These granules result from lysosomal accumulation of indigestible oxidized lipid or lipoprotein material<sup>(2)</sup>. They can occur in a wide variety of hematological conditions and in different metabolic disorders such as Niemann-Pick syndrome or Gaucher disease<sup>(3,4)</sup>. Sea-blue histiocyte syndrome presents with hepatosplenomegaly and/or Pancytopenia due to accumulation of blue histiocytes in bone marrow and/or liver<sup>(4)</sup>. It corresponds to a rare entity. Here we present a case report associated with parenteral nutrition.

## Introducción

El histiocito azul marino es un macrófago que contiene vacuolas correspondientes a la unión lisosomal de lípidos y gránulos pigmentados, característicamente teñidos de azul con la coloración de Giemsa. Estos gránulos son positivos con tinciones de ácido peryódico de Schiff (PAS) y negro de Sudán, y muestran autofluorescencia cuando se observan con luz ultravioleta. Estos pigmentos resultan de la acumulación lisosomal de lípidos oxidados no digeribles o material de lipoproteínas. Estos histiocitos azul marinos pueden encontrarse en una amplia variedad de condiciones, incluyendo enfermedades con una alta tasa de muerte celular intramedular y trastornos del metabolismo celular. El denominador común es la acumulación de lípidos insaturados debido a una mayor producción (o liberación) o a una falla en el catabolismo<sup>(4)</sup>. Por lo tanto, las condiciones asociadas a la presencia de histiocitos azul marinos son numerosas y deben ser excluidas antes del diagnóstico del llamado síndrome del histiocito azul marino primario (SHAM), el cual fue descrito por Silverstein y col. en 1970<sup>(5)</sup>. Éste último lo describió como un trastorno congénito autosómico recesivo, caracterizado por la presencia de histiocitos en hígado, pulmón, bazo y órganos linfáticos. Clínicamente cursa con trombocitopenia y suele tener un curso benigno, sólo un 15% de los pacientes desarrolla cirrosis<sup>(6)</sup>. A pesar de la ausencia de identificación de una enzima específica, se postula una deficiencia parcial de esfingomielinasa como causa del SHAM<sup>(3,4)</sup>. La histiocitosis por depósito de fosfolípidos como consecuencia del tratamiento con nutricional parenteral (NPT) puede ocurrir tanto a nivel hepático como en la médula ósea<sup>(3)</sup>. Entre las principales complicaciones de la NPT se incluyen sepsis, trombosis de la vena cava superior, colestasis crónica con insuficiencia hepática subsiguiente y SHAM, caracterizado por hepatopatía, esplenomegalia y trombocitopenia. Se postula que el mecanismo corresponde al uso intravenoso prolongado de emulsiones de triacilglicerol, con un metabolismo anormal de ácidos grasos de cadena larga, lo que lleva a su depósito anormal, especialmente dentro el sistema retículo-endotelial en bazo, médula ósea e hígado<sup>(4)</sup>. Existen publicaciones internacionales que mencionan dicha entidad<sup>(2-4,7)</sup>. A nuestro conocer, éste es el primer caso reportado en Argentina.

## Presentación de caso clínico

Paciente masculino de 21 años, con antecedentes de: cardiopatía congénita con corrección quirúrgica, dermatitis atópica, estenosis péptica de esófago, (con múltiples intentos de dilataciones esofágicas fallidas, con posterior realización de yeyunostomía para alimentación enteral). Ingres a nuestra institución en el contexto de un cuadro de abdomen agudo, vólvulo con isquemia de intestino delgado, que requiere enterectomía y abocamiento de colon, con el consecuente inicio de alimentación parenteral.

Desde lo infectológico presenta múltiples complicaciones: bacterianas, infección por coronavirus y candida pulmonar, recibiendo múltiples esquemas terapéuticos.

Evoluciona con insuficiencia hepática aguda, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, prolongación de los tiempos de coagulación, esplenomegalia y registros febriles persistentes con cultivos bacteriológicos negativos. Se realiza colangiorresonancia sin trastorno obstructivo de la vía biliar; elastografía con estadio Metavir de FO/F1; biopsia por punción hepática que reporta esteatohepatitis asociada a alimentación parenteral (por síndrome de intestino corto) y fibrosis hepática irreversible.

Desde lo hematológico desarrolla pancitopenia: leucocitos  $0.4 \times 10^3/uL$ , plaquetas  $30 \times 10^3/uL$ , hemoglobina 8.2 gr/dl, fibrinógeno 360 mg/dl, hipertrigliceridemia 332 mg/dl e hiperferritinemia  $>1500$  ng/ml, con extendido de sangre periférica que confirma dichos valores, sin hallarse células inmaduras. Por sospecha de síndrome hemofagocítico se realiza biopsia de médula ósea: aspirado medular con celularidad conservada para la edad, serie hematopoyética en todos sus estadios madurativos, megacariocitos hipolobulados, macrófagos con citoplasma débilmente teñido de gris, con inclusiones citoplasmáticas azules y hemofagocitosis (Figuras 1 y 2). Anatomía patológica de médula ósea reporta: hiperplasia eritroide, cambios dishematopoyéticos, abundantes depósitos de hemosiderina extracelular e intracelular en macrófagos. Con técnicas de hematoxilina eosina se observan macrófagos de citoplasma eosinófilo pálido, cargados de gránulos amarillo amarronados (Figuras 3 y 4). En la tinción de Giemsa se observan gránulos intracitoplasmáticos en macrófagos de color azul variable (Figuras 5 y 6). Con el cuadro clínico y las características anatomopatológicas se interpreta como probable síndrome

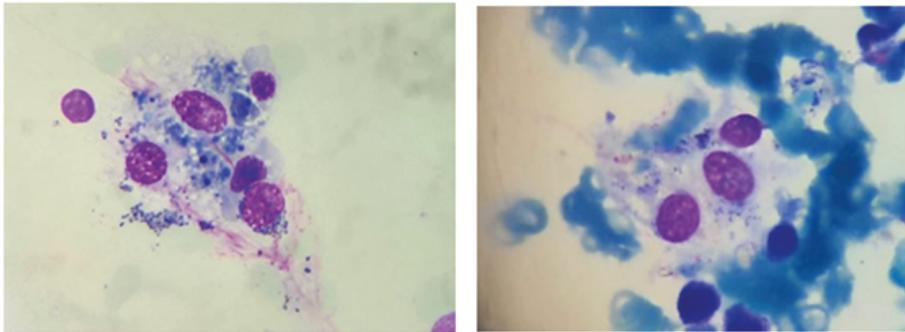
del histiocito azul marino asociado a alimentación parenteral. Se decide comenzar inmunosupresión con corticoides a altas dosis por la presencia de hemafagocitosis, evitando administrar etopósido por la falla hepática grave de paciente. Desde lo nutricional se modifica el contenido lipídico de la

alimentación parenteral. Sin respuesta adecuada, desarrolla falla multiorgánica y posterior óbito.

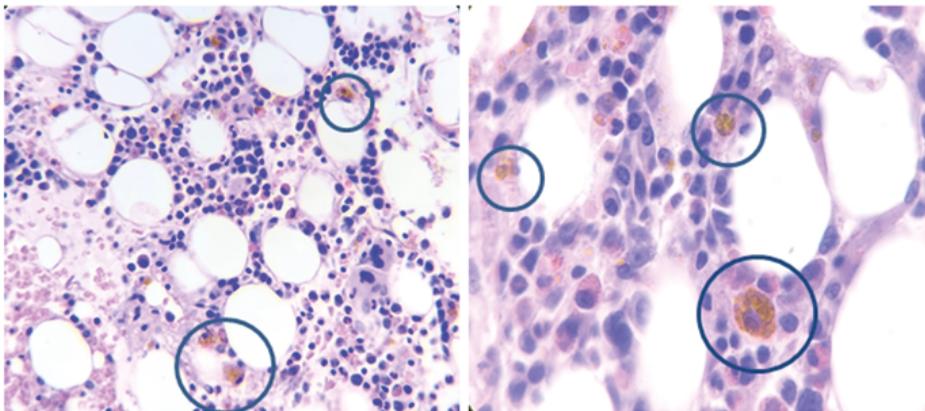
**Discusión**

Presentamos el caso de un paciente varón joven, con antecedentes de estenosis esofágica péptica, que

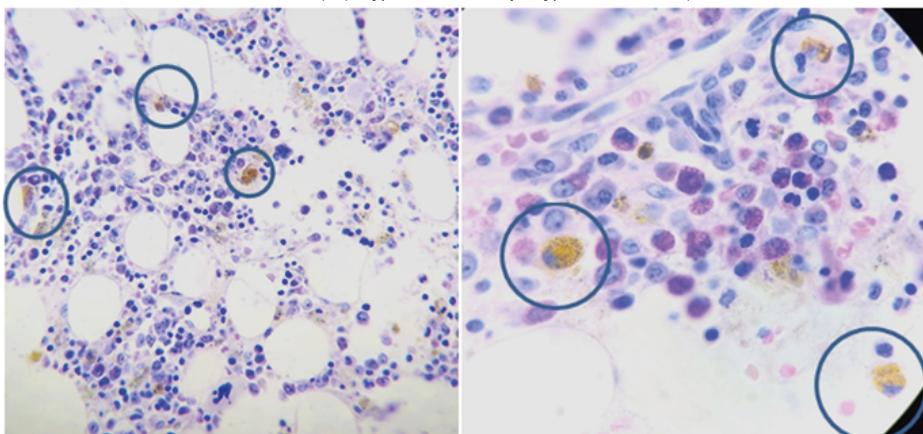
**Figuras 1 y 2.** Macrófagos con citoplasma débilmente teñido de gris, con inclusiones citoplasmáticas azules y hemafagocitosis (extendido de médula ósea x 100).



**Figura 3 y 4.** Macrófagos de citoplasma eosinófilo pálido, cargados de gránulos amarillo amarrados (técnica hematoxilina y eosina) (Figura 3 x 40 y figura 4 x 100).



**Figuras 5 y 6.** Se observan gránulos intracitoplasmáticos en macrófagos de color azul variable. (Técnica de Giemsa) (Figura 5 x 40 y figura 6 x 100).



requirió yeyunostomía para alimentación enteral y posteriormente recibió NPT. Desarrolló lo que, a nuestro criterio, corresponde al SHAM asociado a NPT.

La evidencia actual sugiere que existe asociación entre el SAHM y NTP<sup>(1-4)</sup>. En primer lugar describiremos que el histiocito azul marino es un macrófago con acumulaciones de lípidos lisosomales que muestran la característica de coloración azul en la tinción de Giemsa. Éstos fueron descritos primero en un aspirado esplénico (Moeschlin, 1947) y luego en médula ósea (Wewalka, 1950). La reacción histoquímica con PAS y la tinción con negro de Sudán, junto con la autofluorescencia, indican que las inclusiones lisosomales están compuestas por lipopigmentos, ya sea lipofuscina o ceroides<sup>(2)</sup>. La acumulación de lípidos en dichas células se debe a la incapacidad de los lisosomas de digerir el exceso de lípidos. Este síndrome, además de presentar dichas células, se caracteriza por la presencia de hepatoesplenomegalia y citopenias, principalmente plaquetopenia. Es importante mencionar que en estos pacientes no se ha descrito ninguna alteración enzimática, y si bien su fisiopatología es desconocida, se postula que el acúmulo patológico de lípidos en estos histiocitos, en células de Kupffer y macrófagos portales, podría alterar la función hepática. La pancitopenia podría ser explicada por una combinación de hiperesplenismo, hematopoyesis defectuosa por la síntesis anormal de los fosfolípidos de las membranas celulares y fagocitosis intravascular de células hematopoyéticas por parte de macrófagos que reconocen dichas alteraciones en las membranas celulares. Además, existe activación macrofágica intramedular con hemofagocitosis<sup>(2-4)</sup>.

Existe asociación entre la nutrición parenteral con alto contenido en lípidos y la infiltración por numerosos histiocitos azul marinos de la médula ósea y otros órganos, como el hígado y el bazo. La

exposición prolongada, durante al menos 3 meses, a NPT predispone al desarrollo de dicho síndrome. Las anomalías hepáticas se reconocen cada vez más en pacientes sometidos a nutrición parenteral a largo plazo, siendo una de las complicaciones más frecuentemente observadas. Se han informado diversas lesiones hepáticas desde el punto de vista morfológico, que incluyen esteatosis, colestasis, inflamación portal, fibrosis y necrosis<sup>(3)</sup>. No existe un tratamiento específico. Algunos autores han descrito una mejoría en la evolución de estos pacientes al disminuir el aporte de grasas en la nutrición parenteral o su eventual suspensión<sup>(7)</sup>.

Nuestro paciente desarrolló cirrosis hepática posterior al uso de alimentación parenteral, por más de 3 meses, presentando posteriormente esplenomegalia, citopenias, hemofagocitosis medular y evidencia en médula ósea de histiocitos azul marinos mediante la tinción de May-Grünwald-Giemsa, por lo que interpretamos como un cuadro de síndrome del histiocito azul marino, secundario al uso de nutrición parenteral.

### Conclusión

Presentamos el caso clínico de un paciente que desarrolló el SHAM y cirrosis hepática, asociado al uso prolongado de NTP; sumado a un contexto clínico desfavorable, por múltiples complicaciones intrahospitalarias, no pudiendo tratarse la hemofagocitosis, con un desenlace fatal. El síndrome del histiocito azul marino es una entidad extremadamente rara, por lo que es importante tener en cuenta esta complicación en pacientes que reciben alimentación parenteral de forma prolongada, que desarrollan citopenias, esplenomegalia, alteraciones hepáticas, fiebre sin aislamiento de cultivos, para su diagnóstico pertinente y así modificar oportunamente el contenido lipídico de las emulsiones parenterales.

### References

1. Moeschlin S. Die Milzpunktion: Technik, Klinisch Diagnostische, Hematologische Ergebnisse. Schwabe, Basel; (1947) p37.
2. Egaña N, Parón L, Cuerda C y col. Síndrome del histiocito azul marino en relación a nutrición parenteral domiciliaria [Sea-blue histiocyte syndrome associated with home parenteral nutrition]. *Nutr Hosp*. 2009 May-Jun; 24(3):361-363.
3. Bigorgne C, Le Tourneau A, Messing B y col. Sea-blue histiocyte syndrome in bone marrow secondary to total parenteral nutrition including fat-emulsion sources: a clinicopathologic study of seven cases. *Br J Haematol*. 1996 Nov;95(2):258-262.
4. Bigorgne C, Le Tourneau A, Vahedi K, Rio B, Messing B, Molina T, Audouin J, Diebold J. Sea-blue histiocyte syndrome in bone marrow secondary to total parenteral nutrition. *Leuk Lymphoma*. 1998 Feb;28(5-6):523-9.
5. Silverstein MN, Ellefson RD, Ahern EJ. The syndrome of the sea-blue histiocyte. *N Engl J Med*. 1970 Jan 1;282(1):1-4.
6. Hirayama Y, Kohda K, Andoh M, Matsumoto S, Nakazawa O, Nobuoka A, Mochizuki C, Takayanagi N, Ezoe A. Syndrome of the sea-blue histiocyte. *Intern Med*. 1996 May;35(5):419-21.
7. Goulet O, Girot R, Maier-Redelsperger M, Bougle D, Virelizier JL, Ricour C. Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986 May-Jun;10(3):284-8.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.