

Inicialmente, la clínica y las características microscópicas no son suficientes para distinguir un linfoma plasmablastico. La ausencia de marcadores B, la presencia de marcadores de células plasmáticas y la diferenciación plasmocitoide usualmente llevan a plantear el diagnóstico diferencial en primer lugar con un mieloma plasmablastico, pero ante la ausencia de proteína monoclonal en suero, la no evidencia de lesiones líticas radiológicamente y el índice de proliferación tan elevado (determinado mediante Ki-67) se puede llegar a descartar esta posibilidad. El diagnóstico diferencial incluye también carcinomas pobremente diferenciados, el linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt y algunos linfomas anaplásicos.

La evolución clínica suele ser muy agresiva, con un pronóstico pobre y escasa respuesta a los tratamientos. La mayoría de los pacientes mueren en el primer año del diagnóstico. En una serie de 98 pacientes, el 60% falleció a los 10 meses del diagnóstico en los de localización oral y el 59% a los 6 meses en los extraorales⁽⁵⁾.

No se dispone de un régimen de tratamiento específico para este tipo de linfomas. De forma heterogénea, se han utilizado regímenes de quimioterapia basados en agentes alquilantes, radioterapia o combinaciones de ambos, dependiendo del estadio de la enfermedad o la asociación con el VIH. La adición de tratamiento antirretroviral de gran actividad en los casos asociados al VIH ha mejorado la supervivencia en estos pacientes^(4,5).

Nuestro caso resulta característico por dos razones: es el segundo caso que se describe en un paciente inmunodeprimido por enfermedad de Crohn después de tratamiento con infliximab. Este agente inhibidor del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) se ha invocado en la aparición de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide por la inmunodepresión que produce. Por otro lado, la localización anal es infrecuente en este tipo de linfomas. El diagnóstico inicial fue complejo, aunque los datos inmunohistoquímicos, la infiltración de la médula ósea, la piel, los ganglios linfáticos y el comportamiento clínico confirmaron el diagnóstico de linfoma plasmablastico. A pesar de la buena respuesta inicial, la paciente falleció por causas no aclaradas de probable origen infeccioso.

Para recordar

- El linfoma plasmablastico representa un subtipo infrecuente y agresivo de linfoma no hodgkiniano que puede resultar de difícil diagnóstico.
- Se debe considerar el diagnóstico de linfoma plasmablastico en pacientes con inmunodepresión severa debida o no a infección por el VIH.
- El uso de agentes farmacológicos nuevos que producen una disminución importante de la inmunidad celular puede hacer que aumente la incidencia de este tipo de linfomas.

Bibliografía

1. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 89: 1413-20.
2. Carbone A, Ghoghini A, Larocca LM, et al. Expression profile of MUM1/IRF4, BCL-6, and CD138/syndecan-1 defines novel histogenetic subsets of human immunodeficiency virus-related lymphomas. *Blood* 2001; 97: 744-51.
3. Stein H, Harris NL, Campo E. Mature B-cell neoplasms. En: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: WHO; 2008. pp. 256-7.
4. Folk GS, Abbondanzo SL, Childers EL, et al. Plasmablastic lymphoma: a clinicopathologic correlation. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10: 8-12.
5. Rafaniello Raviele P, Pruner G, Maiorano E. Plasmablastic lymphoma: a review. *Oral Diseases* 2009; 15: 38-45.
6. Colomo L, Loong F, Rives S, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 736-47.
7. Vega F, Chang CC, Medeiros LJ, et al. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol* 2005; 18: 806-15.
8. Montes-Moreno S, Medina-Gonzalez A, Rodríguez Pinilla S, et al. Aggressive large B-cell lymphoma with plasma cell differentiation: immunohistochemical characterization of plasmablastic lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with partial plasmablastic phenotype. *Haematologica* 2010; 95: 1342-9.
9. Redmond M, Quinn J, Murphy P, et al. Plasmablastic lymphoma presenting as a paravertebral mass in a patient with Crohn's disease after immunosuppressive therapy. *J Clin Pathol* 2007; 60: 80-1.
10. Reid-Nicholson M, Kavuri S, Ustun C, et al. Plasmablastic lymphoma: cytologic findings in 5 cases with unusual presentation. *Cancer Cytopathology* 2008; 114: 333-41.

CASO 5

VARÓN CON FIEBRE, ADENOPATÍAS Y CÉLULAS PLASMÁTICAS EN SANGRE PERIFÉRICA

E. TUSET¹, N. LLOVERAS¹, R. COLL¹,
L. ELICEGUI¹, G. FERRET¹, A. BLANCO¹,
L. BERNADO², S. MONTES³, D. GALLARDO¹

¹ Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia (ICO). Girona. ² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona.

³ Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) Madrid

Historia clínica: Varón de 59 años, sin alergias a medicamentosas conocidas, fumador de 20 cigarrillos/día y bebedor moderado. Con los antecedentes patológicos de hernia discal lumbosacra en tratamiento sintomático por la unidad del dolor.

En octubre de 2010, el paciente consultó a otro centro por un cuadro tóxico con fiebre, escalofríos y odinofagia de 3 semanas de evolución.

Exploración física: Estado general: algo postrado. Normocoloreado y normohidratado.

Tumefacción eritematosa a nivel submandibular izquierdo junto a poliadenopatías laterocervicales, axilares e inguinales bilaterales de entre 1 y 2 cm de diámetro y dolorosas a la palpación. Abdomen blando y depresible con hepatomegalia y esplenomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal. A la exploración otorrinolaringológica se observaban exudados amigdalares bilaterales. La auscultación cardiaca era normal y la respiratoria mostraba crepitantes bilaterales. El resto de la exploración resultó dentro de la normalidad.

Exploraciones complementarias: *Hemograma:* hemáties: $4,42 \times 10^{12}/L$; Hb: 144 g/L; hematocrito: 44%; VCM: 100 fL; leucocitos: $14,1 \times 10^9/L$ (34% neutrófilos, 2% bandas, 2% metamielocitos, 21% linfocitos, 2% células plasmáticas, 39% células linfomonocíticas); plaquetas: $85 \times 10^9/L$.

VSG: 106 mm/h.

Pruebas de coagulación: dentro de la normalidad.

Bioquímica: uratos: 8,17 mg/dL; GOT: 57 UI (0-40); FA: 356 UI (40-129); GGT: 248 UI (0-60); TG: 225 mg/L (0-200); LDH: 906 UI (135-225). Resto dentro de la normalidad.

Proteinograma: proteínas totales: 8,4 g/dL; albúmina: 2,4 g/L; beta2-globulina: 0,79 g/dL; gamma-globulina: 3,5 g/dL.

Dosificación de inmunoglobulinas: IgG: 2.883 mg/dL; IgA: 1.545 mg/dL; IgM: 378 mg/dL.

Radiografía de tórax: sin alteraciones significativas.

El paciente fue tratado con antibiótico de amplio espectro junto a corticoides, mejorando clínica y analíticamente en pocos días. A las 2 semanas reapareció el cuadro clínico con aumento de las adenopatías y la hepatoesplenomegalia, por lo que el paciente fue remitido a nuestro centro.

Exploración física: Mal estado general. Poliadenopatías en todos los territorios ganglionares de 2-3 cm de diámetro. Abdomen blando y depresible con hepatomegalia y esplenomegalia 3-6 cm por debajo del reborde costal. Auscultación respiratoria con crepitantes bilaterales. Resto de la exploración: dentro de la normalidad.

Exploraciones complementarias: *Hemograma:* hemáties: $3,6 \times 10^{12}/L$; Hb: 121 g/L; hematocrito: 35%; VCM: 96 fL; leucocitos: $25,6 \times 10^9/L$ (13% neutrófilos, 2% bandas, 5% metamielocitos, 30% linfocitos, 6% células plasmáticas, 44% células linfomonocíticas-linfoplasmocitarias); plaquetas: $47 \times 10^9/L$.

Estudio morfológico y fenotípico de sangre periférica: en el frotis de sangre periférica destacaba la presencia de un 44% de células de aspecto linfomonocítico y linfoplasmocitario junto a un incremento de células plasmáticas

con algunos rasgos atípicos (Figura 1). El estudio del fenotipo mostró un 18% de células plasmáticas CD138/CD38/CD19; un 33% de linfocitos B CD19, con positividad para marcadores panB con kappa/lambda policlonal; un 9% de linfocitos T CD3 con positividad al resto de marcadores panT, así como una distribución CD4/CD8 normal.

Pruebas de coagulación: AP: 68%; TTPA: 28 segundos.

Bioquímica: GOT: 90 UI (0-40); GPT: 62 UI (0-41); FA: 405 UI (40-129); GGT: 492 UI (0-60); TG: 401 mg/dL (0-200); LDH: 771 UI (135-225); β 2-microglobulina: 6,7 μ g/mL (0,6-2,4). Resto: dentro de la normalidad.

Proteinograma: proteínas totales: 9,4 g/dL; albúmina: 2,2 g/L; beta-globulina: 0,8 g/dL; gamma-globulina: 5,1 g/dL. La inmunoelectroforesis sérica detectó un incremento policlonal de las inmunoglobulinas.

Serologías víricas: VHB, VHC, VIH negativas, EBV IgG: 668 UI/mL (positivo > 20 UI/mL); IgM EBV < 10 UI/mL.

TC cervical: múltiples adenopatías bilaterales submandibulares, submentonianas, periyugulares, pericardotideas y en triángulos posteriores.

TC toracoabdominal: múltiples adenopatías bilaterales axilares, mediastínicas, sin afectación del parénquima pulmonar. Hepatomegalia homogénea, esplenomegalia homogénea de 16 cm. Múltiples adenopatías en territorios perigástrico, porto-cava y porto-celiaco, así como cadenas ilíacas e inguinales.

Aspirado de médula ósea: en el estudio del mielograma se apreciaba una celularidad muy abundante con las series hematopoyéticas en proporción conservada en las que destacaba una diseritropoyesis de rasgos megaloblásticos, una ligera eosinofilia y megacariocitos de mayor tamaño polilobulados. Lo más relevante era la presencia de un 25% de células plasmáticas de distribución parcheada con rasgos atípicos, como se muestra en las imágenes (Figura 2). El estudio del fenotipo de médula ósea resultó con las mismas características que el realizado en sangre periférica. El estudio citogenético en médula mostró un cariotipo normal: 46,XY [20 metafases]. El estudio de clonalidad TCR mostró un patrón policlonal, así como para IGH.

Biopsia de médula ósea (BMO): la celularidad hematopoyética estaba preservada con presencia de agregados de linfocitos atípicos CD3+, entre los que se evidencian células de aspecto indiferenciado CD20+ con numerosos agregados de células plasmáticas CD138+ (Figura 3).

Biopsia ganglionar: mostraba el borramiento de la arquitectura ganglionar por una proliferación neoplásica minoritaria de células intermedias/pequeñas de disposición perivenular y fenotipo T, asociada a una población de inmunoblastos y células plasmáticas junto a una proliferación vascular y de células dendríticas foliulares (CD23) (Figuras 4 y 5).

El estudio de restricción de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas fue negativo.

Se observó positividad focal para EBV-LMP1 pero extensa con ISH para EBV-EBER.

Reordenamiento IGH policlonal, mientras el patrón TCR era monoclonal (TCRG1, Beta I, Beta 2).

Diagnóstico: El paciente fue diagnosticado de linfoma no Hodgkin T (LNH-T) tipo angioinmunoblástico.

Evolución y tratamiento: Se inició tratamiento según el esquema CHOP, del que ha recibido un total de 6 ciclos. Como complicaciones presentó un tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral masivo después del primer ciclo, que se resolvió sin otras complicaciones. Actualmente está en remisión radiológica, pendiente de un alotransplante con acondicionamiento de intensidad reducida, de una hermana HLA compatible.

Discusión: El LNH-T tipo angioinmunoblástico (LAIT) es reconocido por la organización Mundial de la Salud (OMS) como una entidad dentro de los linfomas T maduros periféricos. El LAIT se describió en 1974 con el nombre de angioinmunoblastosis linfadenopática con dislipoproteinemia debido a su frecuente asociación a fenómenos autoinmunes por presencia de autoanticuerpos circulantes y a una menor actividad del complemento, pasando a ser considerado como una neoplasia T a partir de los años 80.

El LAIT, aunque tiene una baja frecuencia con una incidencia del 1-2% de todos los LNH, representa entre el 15-20% de los LNH-T periféricos. Suele presentarse entre la 6.^a y la 7.^a década de la vida y es muy frecuente, al momento del diagnóstico, la afectación sistémica a nivel ganglionar, hepático, esplénico, cutáneo y medular como las más frecuentes.

Clínicamente suele dar síntomas en estadios avanzados de la enfermedad y su forma de presentación es muy heterogénea debido a la asociación de fenó-

menos inmunes en la mayoría de casos. Los síntomas más frecuentes son astenia, fiebre, escalofríos nocturnos, prurito y *rash* cutáneo, no siendo infrecuentes el derrame pleural o ascítico, además de los síntomas derivados de la autoinmunidad por glomerulonefritis, artritis reumatoide o polineuropatía, entre otras, lo que en muchas ocasiones dificulta la orientación diagnóstica. En nuestro caso la afectación era sistémica, aunque no cutánea ni con alteraciones inmunes asociadas. De igual manera ocurre con las alteraciones de laboratorio; a nivel hematológico lo más frecuente es la anemia asociada a parámetros de hemólisis y eosinofilia, mientras que a nivel bioquímico es muy variable, siendo frecuente la presencia de alteraciones relacionadas con la desregulación inmune, como inmunocomplejos circulantes, aglutininas frías, factor reumatoide e hipergammaglobulinemia policlonal, entre otros^(1,2).

Hasta en un 60% de los casos se encuentra infiltrada la médula ósea, infiltración que suele ser multifocal de predominio nodular (75%), aunque suele asociarse a otros patrones. Sin embargo, el diagnóstico por BMO resulta difícil debido a que no siempre hay infiltración por linfocitos T neoplásicos, ni estos son CD10+. Es preciso destacar que hasta un 50% de los casos se acompaña de una plasmocitosis lo que, en algunos pacientes que no presentan infiltración linfomatosa, hace que sean diagnosticados de mieloma múltiple. Las características morfológicas de esta plasmocitosis reactiva varían desde la presencia de precursores celulares plasmáticos hasta formas maduras altamente proliferativas con capacidad para segregar Ig en presencia de I κ L6^(3,4), como presentaba este caso, en el que había una importante plasmocitosis en médula junto a una proliferación de linfocitos B.

La presencia de linfocitos circulantes atípicos junto a células plasmáticas en sangre periférica es variable tanto en frecuencia como en proporción y suele reflejar la afectación medular, observándose desde células

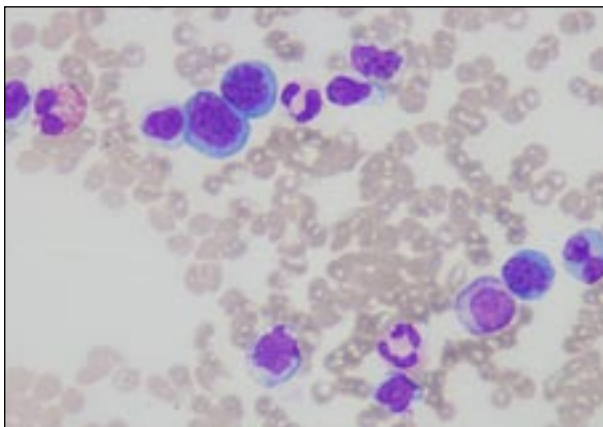


Figura 1. Sangre periférica. Imagen a pequeño detalle con presencia de células linfoides atípicas junto a elementos de la serie blanca (May-Grünwald-Giemsa × 400).

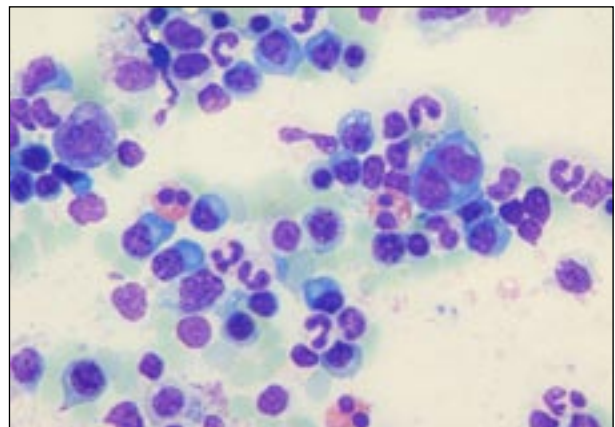


Figura 2. Aspirado de médula ósea. Destaca la presencia de abundantes células plasmáticas, linfoplasmocitarias y eosinofilia (May-Grünwald-Giemsa × 400).

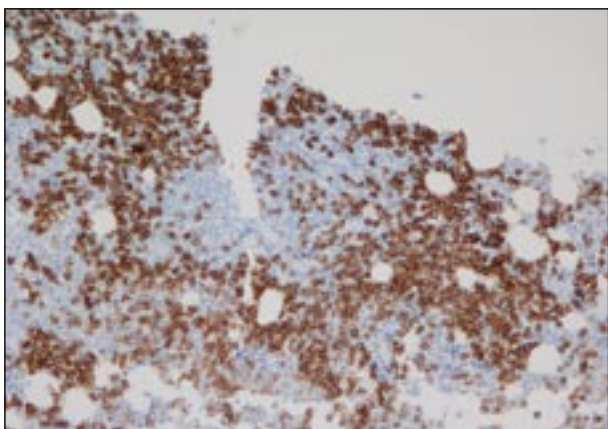


Figura 3. Biopsia de médula ósea, CD138. Presencia de cúmulos de células plasmáticas CD138 (técnica de inmunoperoxidasa $\times 400$).

leucocitarias y linfomonocíticas hasta inmunoblastos y células plasmáticas, como ocurría en este caso. Esto

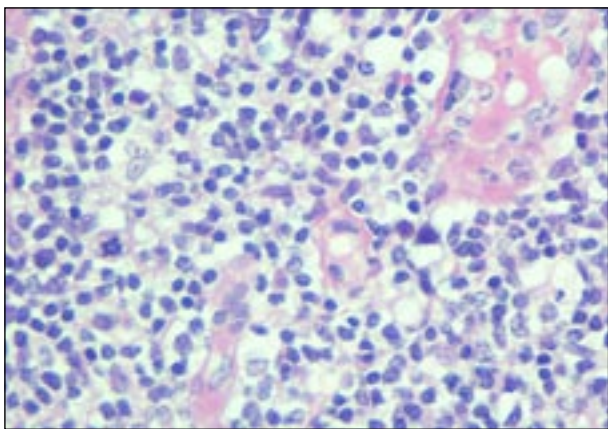


Figura 4. Biopsia ganglionar. Presencia de proliferación venular junto a infiltrado linfocitario atípico y aisladas células de aspecto inmaduro (hematoxilina-eosina $\times 400$).

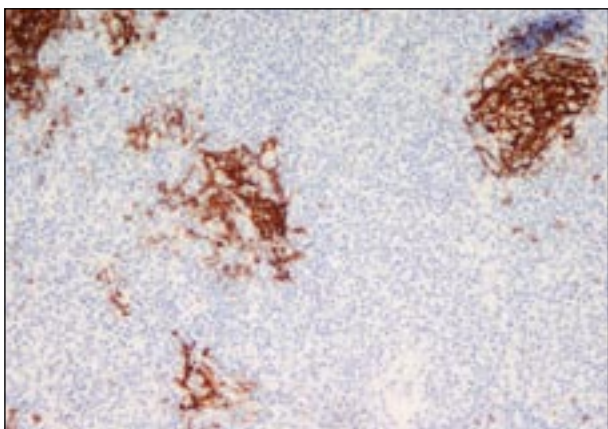


Figura 5. Biopsia ganglionar, CD23. Proliferación de células dendríticas foliculares (técnica inmunoperoxidasa $\times 100$).

puede plantear el diagnóstico diferencial con procesos proliferativos reactivos o infecciosos como una mononucleosis infecciosa. El estudio del fenotipo muestra, tanto en sangre como en médula, la proliferación policlonal B con diferentes componentes celulares, tal y como referimos en este paciente^(2,3,5).

Como alteraciones genéticas en el LAIT se ha objetivado con frecuencia variable +3,+5, cromosoma X adicional y, por técnica de hibridación genómica comparada -CGH-, ganancias en 22q,19,11q23 con pérdidas en 13q. Las alteraciones se detectan en el ganglio linfático mayoritariamente^(1,2).

Desde un punto de vista etiopatogénico, como en otros linfomas, los mecanismos de la enfermedad no están del todo claros. El hecho de que en hasta 1/3 de los casos se detecte reordenamiento del gen IgH junto a una proliferación de linfocitos B EBV+ (75%) hizo pensar en la implicación de este virus en el desarrollo de la enfermedad. Pero, según diferentes estudios, parece que esta proliferación B y su asociación a EBV+ vendría por la menor vigilancia inmune de los linfocitos T, sin intervenir en el desarrollo de la enfermedad. Estudios de perfiles génicos parecen apuntar al linfocito T *helper* del centro folicular germinal como el componente celular original de la enfermedad, lo que podría estar correlacionado con la inmunorreactividad de estos linfocitos a CD10, PD-1, BCL-6 y la citocina CXCL13 que se ve en condiciones normales. De éstos, la citocina CXCL13 y la interleucina 21 parecen estar relacionadas con la expansión de los linfocitos B a partir de su activación y proliferación en el centro germinal, lo que favorece su diferenciación plasmática y la hipergammaglobulinemia. Sin embargo, sigue siendo incierto el mecanismo patogénico que provoca la transformación neoplásica del linfocito T *helper* folicular^(2,3,5).

Dada la heterogeneidad clinicoanalítica y de médula ósea, en la mayoría de los casos el diagnóstico se hace a partir de la biopsia ganglionar, en la que mayoritariamente hay un borramiento de la arquitectura del mismo, junto a una proliferación de vénulas endoteliales y células dendríticas foliculares en presencia de un infiltrado pleomórfico paracortical compuesto por linfocitos T de pequeño tamaño y citoplasma claro, sin atipias, que suelen formar *clusters* alrededor de los folículos, aunque se han descrito otros patrones morfológicos en función del grado de infiltración ganglionar, así como del componente celular proliferativo. Además, encontraremos un componente celular pleomórfico constituido por linfocitos reactivos, eosinófilos, células plasmáticas y presencia de inmunoblastos B en proporción variable, incluso se pueden observar células tipo Reed-Sternberg EBV+^(1,2,4).

Este contexto celular acompañante varía en proporción, pero suele predominar en estadios iniciales y genera dificultad en el diagnóstico. En nuestro caso, la biopsia ganglionar fue diagnóstica, así como la biop-

sia de médula ósea, en la que había un componente de linfocitos T neoplásicos junto al contexto celular proliferativo B.

La mayoría de los linfocitos T neoplásicos muestra un patrón de expresión génica panT, en su mayoría CD4, con expresión variable de CD10, PD-1 y CXCL13. La expresión de estos últimos marcadores nos permite diferenciar estos linfocitos tumorales de otros linfomas T periféricos y de hiperplasias paracorticales atípicas.

En un 75-90% de los casos se detecta reordenamiento TCR por PCR y, como ya comentamos anteriormente, hasta en un 25% hay reordenamiento IGH, que en nuestro caso no se objetivó pese a la proliferación linfocitaria B observada en sangre y médula^(1,2,5).

Por todo lo expuesto, es muy importante en esta entidad hacer un diagnóstico integrado de la misma dada la heterogeneidad clinicoanalítica y, sobre todo, por el contexto celular acompañante que nos plantea el diagnóstico diferencial con otros procesos, como hiperplasias ganglionares reactivas de tipo vírico o farmacológico, así como con neoplasias linfoproliferativas tipo LNH-B rico en células T, o como el linfoma de Hodgkin, entre otros.

En general, el LAIT está considerado como una entidad de mal pronóstico con un curso clínico agresivo y una mala respuesta al tratamiento poliquimioterápico. La mediana de supervivencia es menor de 3 años, con una probabilidad de supervivencia a 5 años entre el 30 y el 35%^(1,2).

Para recordar

- El LAIT es el segundo en frecuencia entre los linfomas T periféricos.
- Se caracteriza por ser muy heterogéneo clínica y analíticamente, debido a la frecuente asociación a fenómenos inmunes, lo cual dificulta en ocasiones su diagnóstico.
- Histológicamente, junto a la proliferación neoplásica destaca un contexto celular con proliferación de diferentes tipos de células B que pueden enmascarar su diagnóstico.
- Suele diagnosticarse en estadios avanzados, considerándose como una enfermedad de mal pronóstico y mala respuesta al tratamiento poliquimioterápico.

Bibliografía

1. Dogan A, Gaulard P, Jaffe ES, Ralfkiaer E, Müller-Hermelink HK. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (angioimmunoblastic T-cell lymphoma). Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Leval L, Galuard PH. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Br J Haematol 2010; 148 (5): 673-89.

3. Khokhar FA, Payne WD, Talwalkar SS, Joergensen JL, Bueso-Ramos CE, Medeiros LJ, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma in bone marrow: a morphologic and immunophenotypic study. Human Pathol 2010; 41 (1): 78-87.
4. Sakai H, Tanaka H, Katsurada T, Yoshida Y, Okamoto E, Ohno H. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma initially presenting with replacement of bone marrow and peripheral plasmacytosis. Intern Med 2007; 46 (7): 419-24.
5. Bal M, Gujral S, Gandhi J, Shet T, Epari S, Subramanian PG. Angioimmunoblastic T-Cell lymphoma: a critical analysis of clinical, morphologic and immunophenotypic features. Indian J Pathol Microbiol 2010; 53 (4): 640-5.

CASO 6

FRACASO RENAL EN PACIENTE CON LEUCOCITOSIS MANTENIDA

C. RODRÍGUEZ¹, A. LEMES¹, K. QUIROZ¹, M.T. GÓMEZ¹, M. PERERA², M.^a DEL MAR PERERA, D. FIALLO¹, T. MOLERO¹

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia; ² Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Historia clínica: Mujer de 77 años, independiente para las actividades básicas de la vida diaria, con buena calidad de vida previa y en buena situación funcional previa (ECOG 0) que, desde hacía un mes, presentaba síndrome constitucional, con anorexia, astenia importante y pérdida de peso de instauración progresiva.

Se remitió para estudio de anemia con leucocitosis neutrofílica y deterioro de la función renal (creatinina: 1,4 mg/dL)

La paciente no refería síntomas sugestivos de proceso infeccioso, no habiéndose documentado fiebre en ningún momento.

Entre sus antecedentes personales destacan hipertensión arterial (HTA) y alergia a las penicilinas. Sin diabetes mellitus ni cardiopatía previa. Niega antecedentes quirúrgicos. Nulípara. Sin hábitos tóxicos.

La paciente ingresó en la planta de medicina interna y se inició el estudio del fracaso renal agudo y de las causas de la neutrofilia secundaria, excluyendo con el estudio microbiológico la etiología infecciosa. Asimismo, el estudio de autoinmunidad fue estrictamente normal, por lo que se descartó la existencia de conectivopatías y patología glomerular.

Exploración física: Palidez mucocutánea, sequedad de mucosas. Consciente y orientada en tiempo, persona y espacio. No se palpaban adenopatías en territorios cervicales, axilares, supraclaviculares ni inguinales. La auscultación cardiorrespiratoria era normal.

El abdomen era blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda y sin signos de irri-