

**JOSEFA E. MARCO BUADES
ANA GARCÍA FERÍA
M^a LEONOR SENENT PERIS
SANTIAGO BONANAD BOIX**

CASOS DEL CLUB CITOLÓGICO DE LA COMUNITAT VALENCIANA Y MURCIA

2025



1ª edición, 2025

Con el aval científico de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia (AVHH) y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

Coordinadoras: Josefa E. Marco Buades, Ana García Fería y Mª Leonor Senent Peris

Edición y Composición gráfica: Santiago Bonanad Boix

© Club Citológico de la Comunitat Valenciana y Murcia, 2025

ISBN: XXXX

Este material pertenece a sus autores, y su opinión es personal.

No se admite la copia ni reproducción no autorizada del contenido de este libro en ninguna forma.

Este libro no está a la venta. La distribución la realiza el patrocinador y la AVHH. Es posible solicitar ejemplares a la AVHH mientras haya existencias mediante el envío de un correo a contactar.avhh@gmail.com.

Novartis y Johnson & Johnson han colaborado en el patrocinio este libro.

No obstante lo anterior, no han intervenido en la selección, redacción o discusión de ninguno de los casos presentados.

Impreso en Estudi Gràfic Calatayud, Sollana, en marzo de 2025. www.calata.net

LIBRO DE CASOS CLÍNICOS CITOLÓGICOS 2025

CLUB CITOLÓGICO DE LA COMUNITAT VALENCIANA Y MURCIA

Avalado por:



M^a Leonor Senent Peris

PRESEN- TACIÓN

La citología es una herramienta esencial en el diagnóstico y seguimiento de muchas enfermedades, permitiendo una evaluación rápida, mínimamente invasiva y de gran valor clínico. Este **Libro de Casos Clínicos Citológicos** de la Comunidad Valenciana y Murcia surge como una iniciativa para compartir experiencias y conocimientos entre profesionales del diagnóstico en hematología, promoviendo el aprendizaje basado en casos reales.

A lo largo de sus páginas, el lector encontrará una recopilación de casos representativos que abordan desde hallazgos citológicos frecuentes hasta diagnósticos más desafiantes. Cada caso ha sido cuidadosamente seleccionado, proporcionando no solo imágenes y descripciones detalladas, sino también una interpretación diagnóstica y discusión sobre su correlación clínica.

El **objetivo** de esta obra es servir como una guía de referencia para hematólogos, patólogos en formación y otros profesionales de la salud interesados en el diagnóstico. Además, pretende fomentar el debate y la actualización continua en un campo en constante evolución, donde la precisión diagnóstica es el resultado del análisis integrado de las distintas disciplinas que intervienen en el proceso de diagnóstico (citometría de flujo, citogenética, biología molecular y las características clínicas y analíticas), sólo con un diagnóstico integrado podemos alcanzar un diagnóstico correcto y en consecuencia el mejor tratamiento para el paciente.

Agradecemos a todos los colaboradores que han hecho posible este libro con su dedicación y experiencia; esperamos que las reuniones del **Club Citológico de la Comunidad Valenciana y Murcia** sigan siendo un punto de encuentro de hematólogos que aliente y contribuya a un mejor conocimiento de la aplicación de la citomorfología en el proceso de diagnóstico hematológico.

Un abrazo,

Dra. M^a Leonor Senent Peris

Coordinadora del libro

SIETE HOSPITALES

72 AUTORES

Amat P.; Amorós Pérez, C. C.; Argilés Aparicio, B.; Arroyo I.; Barrios, A.; Barragán González, E.; Beltrán Archiles D.; Benet Campos, C. M.; Berenguer Piqueras, M.; Blasco Ibáñez, V.; Buelvas de la Ossa, K.; Cañigral Ortiz, C.; Cámara Rodenas, M. A.; Cámara, A.; Caracena López, S.; Clavel Pia, J.; Claros Barrachina, N.; Cortés Ortega, O.; Cervera Zamora, J. V.; de la Rubia Comos, J.; Díaz González, Á.; Eirís del Río, J.; Espinosa Arnandis, C.; Ferrer Rodrigo, A.; Ferrer, B.; Fernández-Delgado Momparler, M.; Freixes García, A.; Freiría Alberte, C.; García Boyero, R.; García Feria, A.; García Tomás, L.; González Gutiérrez, L.; Gascón Buj, A.; Gómez Beltrán, E.; Granados Serrano, P.; Hernández, F.; Ivars SantaCreu, D.; Játiva Sáez, C.; Linares Latorre, D.; Luna del Valle, I.; Marco Ayala J.; Marco Buades, J.E.; Marín Silvestre, C.; Martínez Campuzano, D.; Martín Gascón, A.; Martínez Gaspar, T.; Mas Esteve, M.; Meseguer Martínez, E.; Mompel Porras, O.; Monzón Torres, M.; Mora Casterà, E.; Nicolás Sandoval, A.; Orero, M. T.; Ortiz Salvador, P.; Ortuño Giner, F.; Pastor-Galán, I.; Pérez Ceballos, E.; Pérez Serrano, S.; Remigia, M. J.; Risco Gálvez, I.; Roig, M.; Sempere Talens, A.; Senent Peris, M. L.; Serna Muñoz, J.; Serrano Picazo, L.; Soler Espejo, E.; Such Taboada, E.; Torres Macías, L.; Trejos Carvajal, D.; Vicente Sánchez, A. I.; Vivas Arteaga, J. S.; Zazo-Luengo, B. A.

12 CASOS CITOLÓGICOS

ÍNDICE

05

Presentación

07

Autores

11

Neoplasia mielodisplásica con bajo recuento de blastos y mutación SF3B1/síndrome mielodisplásico no especificado con displasia multilínea.

Risco Gálvez, I; Benet Campos, CM.

21

Un dilema diagnóstico.

Cortés Ortega, O; Meseguer Martínez, E; Ortiz Salvador, P; Pérez Serrano, S; González Gutiérrez, L; Gómez Beltrán, E; García Fera, A; Marco Buades, JE.

29

Varón de 84 años con síndrome constitucional y eosinofilia

Meseguer Martínez, E; Marco Buades, JE; García Fera, A; Cortés Ortega, O; Ortiz Salvador, P; Pérez Serrano, S; González Gutierrez, L; Gómez Beltrán, E; Ivars SantaCreu, D.

39

Bicitopenia y monocitosis a estudio.

Cámara, A; Pastor-Galán, I; Ferrer, B; Amat, P; Remigia, MJ.

49

Pancitopenia en paciente con Mieloma Múltiple en respuesta completa.

Arroyo, I; Cámara, A; Amat, P; Remigia, MJ; Pastor, I.

57

Erdheim Chester Enmascarado

Torres Macías, L; Trejos Carvajal, D; Cañigral Ortiz, C; Fernández-Delgado Momparler, M; Freixes García, A; Espinosa Arnandis, C; Ferrer Rodrigo, A; Beltrán Archiles, D; Blasco Ibañez, V; Mas Esteve, M; Buelvas de la Ossa, K; Freiría Alberte, C; Gascón Buj, A; Serrano Picazo, L; Clavel Pia, J; Claros Barrachina, N; Linares Latorre, D; Martínez Gaspar, T; García Boyero, R.

65

Cuando nada es lo que parece: la simulación de una leucemia en un lactante. Un caso inusual de anemia de Blackfan-Diamond

Martínez Campuzano, D; Granados Serrano, P; Eirís del Río, J; Linares Latorre, MD; Sempere Talens, A; Argilés Aparicio, B; Cervera Zamora, JV; Luna del Valle, I; Vicente Sánchez, AI; Senent Peris, ML.

73

Leucemia mieloides crónica de presentación trombocitémica. La trombocitosis clonal más allá del JAK-2 mutado.

Eirís del Río, J; Martínez Campuzano, D; Granados Serrano, P; Vicente Sánchez, AI; Mora Casterà, E; Díaz González, A; Such Taboada, E; Luna del Valle, I; Barragán González, E; de la Rubia Comos, J; Senent Peris, ML.

79

Varón que ingresa por fiebre y pancitopenia progresiva, con hallazgos de hemofagocitosis y displasia eritroide en el estudio medular.

Zazo-Luengo, BA; Serna Muñoz, J; Marín Silvestre, C; Martín Cascón, A; Vivas Arteaga, JS; Marco Ayala, J; Berenguer Piqueras, M; Ortuño Giner F.

89

Varón de 22 años con enfermedad de Crohn tratada con azatioprina y trombocitopenia severa

Soler Espejo, E; Nicolás Sandoval, A; Caracena López, S; García Tomás, L; Pérez Ceballos, E; Berenguer Piqueras, M; Marco Ayala, J; Ortuño Giner, FJ.

101

Presentación simultánea de linfoma indolente y transformación extranodal en sistema nervioso central

Roig, M; Monzó M; Orero, MT; Hernández, F; Barrios A.

111

Sincronismo de neoplasia mieloides y linfoides

Cámara Rodenas, MA; Mompel Porras, O; Játiva Sáez, C; Monzón Torres, M; Amorós Pérez, CC.

121

Agradecimientos

N EOPLASIA MIELODISPLÁSICA CON BAJO RECUENTO DE BLASTOS Y MUTACIÓN SF3B1/ SÍNDROME MIELODISPLÁSICO NO ESPECIFICADO CON DISPLASIA MULTILÍNEA

Autores: Irene Risco Gálvez, Carmen María Benet Campos

Centro: Hospital Arnau de Vilanova

Resumen

- El diagnóstico de las neoplasias mielodisplásicas debe integrar los hallazgos clínico-analíticos, la citomorfología y los estudios citogenéticos y moleculares.
- En la clasificación ICC, la asociación de *SF3B1* con otras mutaciones no modifica el pronóstico ni diagnóstico. Exceptuando la mutación *TP53* multihit y *RUNX1* al conferir ambas peor pronóstico.
- En este caso, el diagnóstico integrado nos lleva a dos diagnósticos diferentes según la clasificación empleada.

INTRODUCCIÓN

Se están realizando importantes avances en el conocimiento de las neoplasias mielodisplásicas. Es por ello que, la clasificación diagnóstica se encuentra en revisión constante con la reciente aparición de dos nuevas clasificaciones.

En ambas clasificaciones, el peso de la información molecular y citogenética en la definición de entidades y su caracterización pronóstica es cada vez mayor. Sin embargo, el diagnóstico debe ser integrado y la valoración citomorfológica continúa siendo esencial en el mismo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 83 años remitida a consulta de Hematología para estudio de pancitopenia. Se trataba de un hallazgo analítico casual al realizarse una analítica rutinaria en Atención Primaria. Clínicamente, la paciente refería astenia, anorexia y pérdida de peso involuntaria. En la exploración física no había hallazgos patológicos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En el hemograma destacaba una hemoglobina de 10,1 g/dL, un volumen corpuscular medio de 114 fL, leucocitos totales de $4,2 \times 10^9/L$, neutrófilos de $1 \times 10^9/L$, una cifra de plaquetas de $91 \times 10^9/L$ y reticulocitos de $41,5 \times 10^9/L$. La bioquímica constataba una creatinina de 1,03 mg/dL, una vitamina B12 de 1.511 pg/mL, un ácido fólico de 5,0 ng/mL,

una ferritina de 279 ng/mL y un índice de saturación de transferrina 66%. La cifra de eritropoyetina era de 164,96 mUI/L

El proteinograma era normal y las serologías de virus de la hepatitis B y C y virus de la inmunodeficiencia humana resultaron negativas.

En la morfología de sangre periférica se confirmó la pancitopenia. Se observaba anisopoiquilocitosis de la serie roja, 3 eritroblastos por cada 100 células nucleadas (**Imagen 1**) y neutrófilos hipogranulados e hiposegmentados (**Imagen 2**). El porcentaje de blastos era de 1% (**Imagen 3**).

Ante las alteraciones analíticas descritas, se decidió realizar un estudio medular, cuyos hallazgos citomorfológicos se describirán en el siguiente apartado.

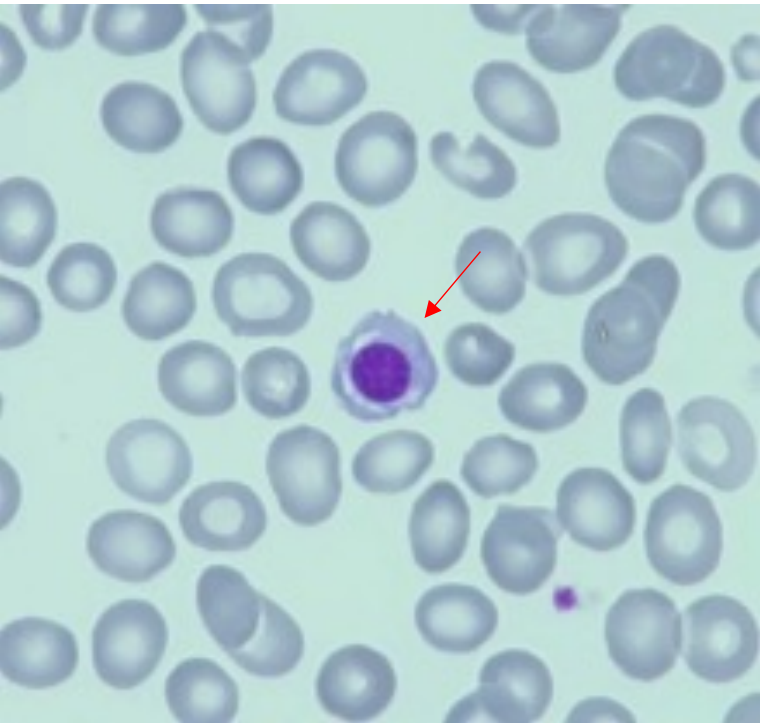


Imagen 1. May-Grünwald-Giemsa 100x.

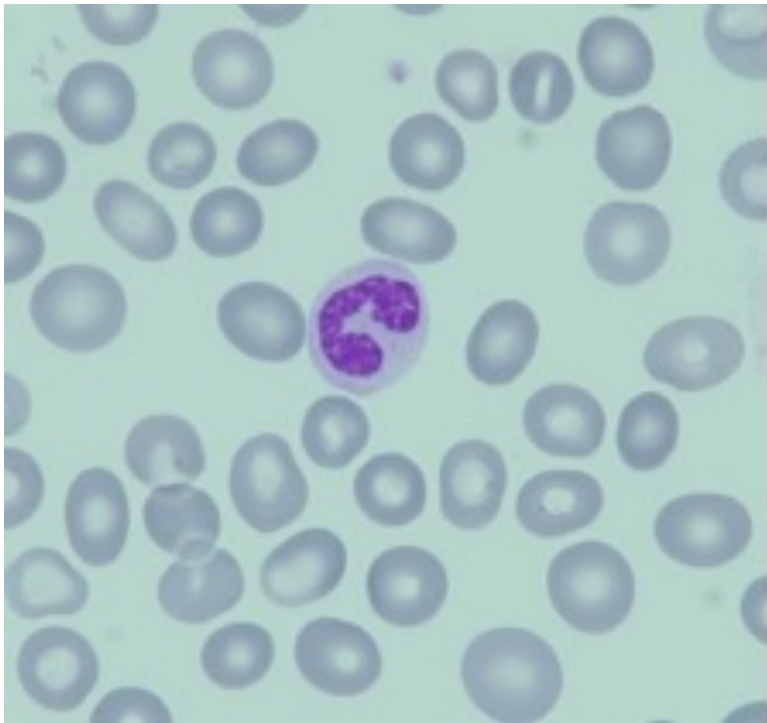


Imagen 2. May-Grünwald-Giemsa 100x.

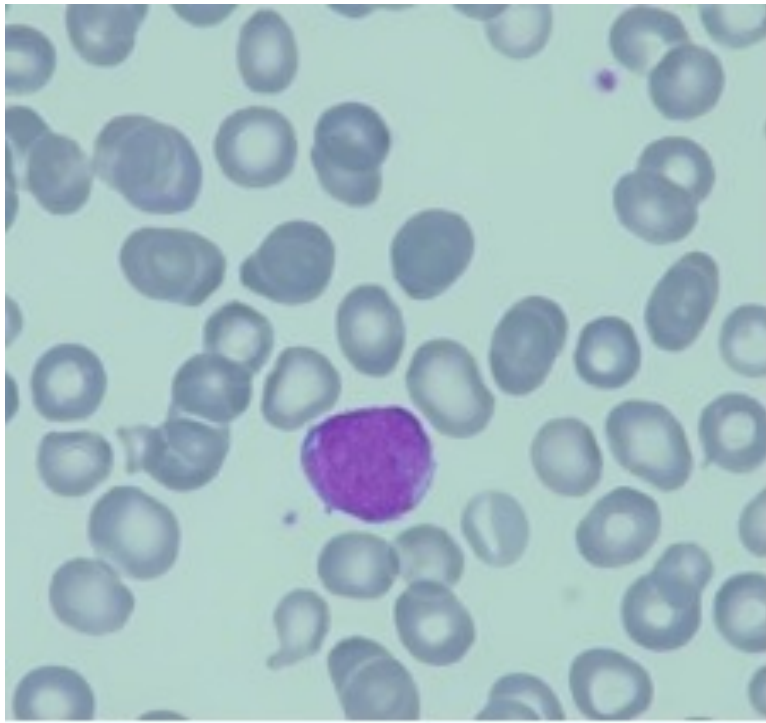


Imagen 3. May-Grünwald-Giemsa 100x.

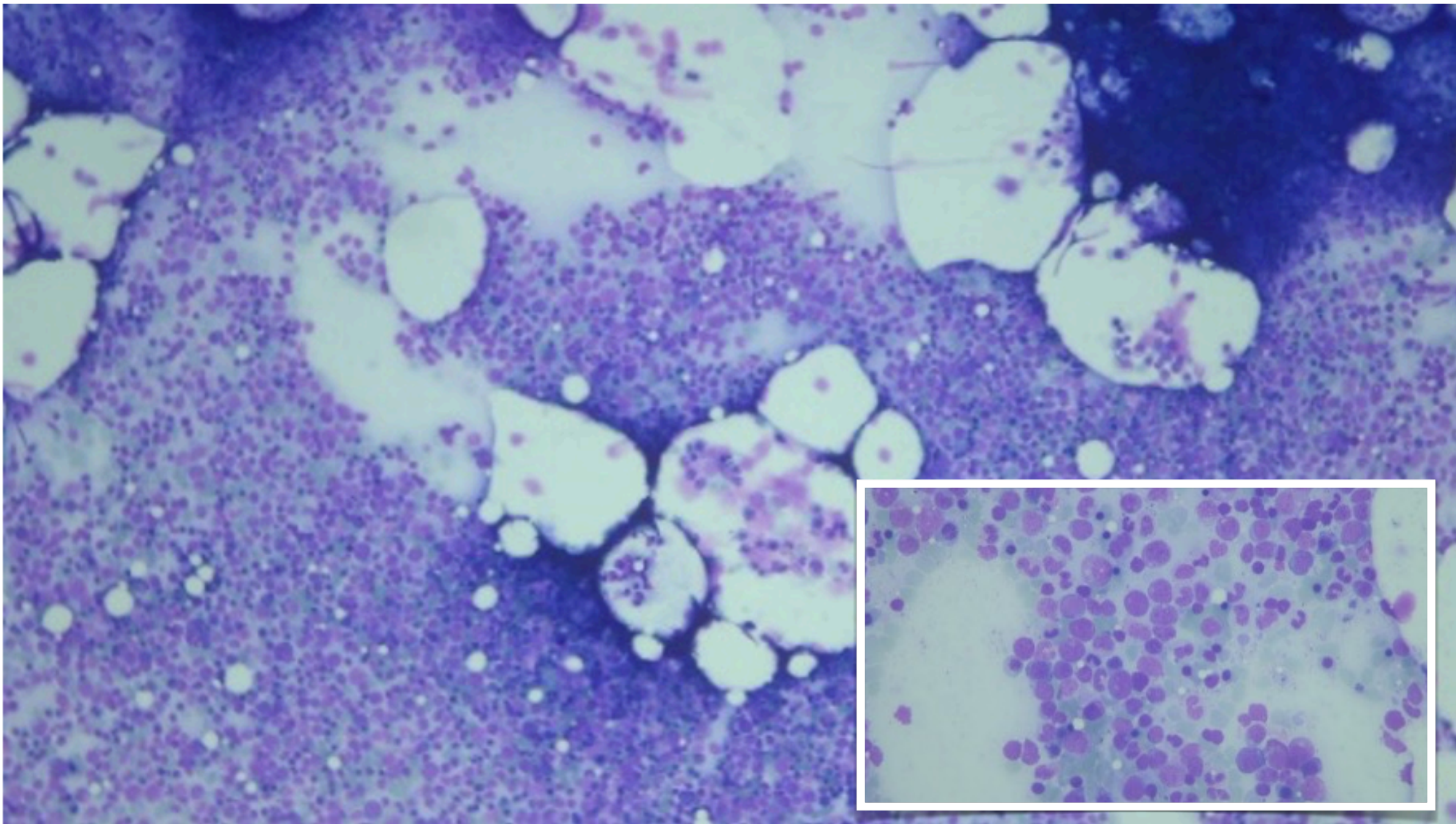


Imagen 4. May-Grünwald-Giemsa 10x.

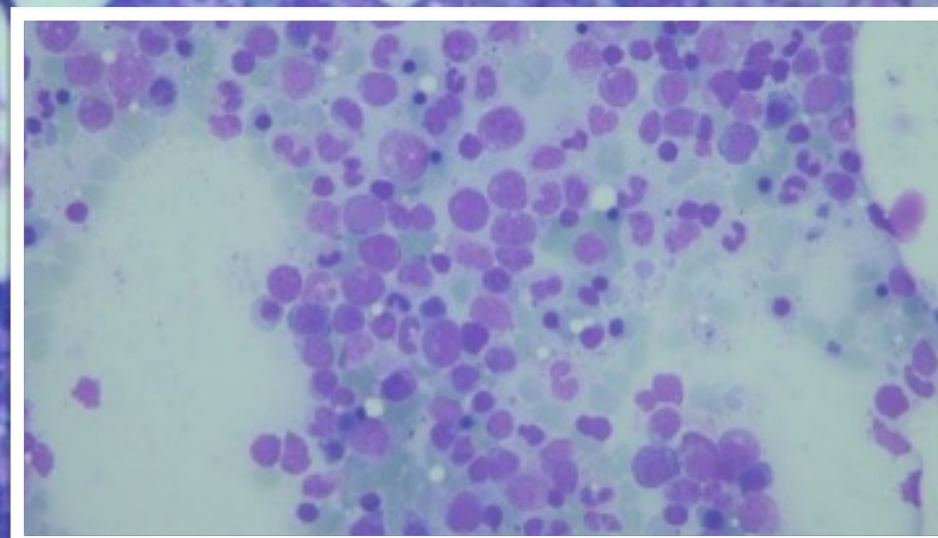


Imagen 5. May-Grünwald-Giemsa 100x.

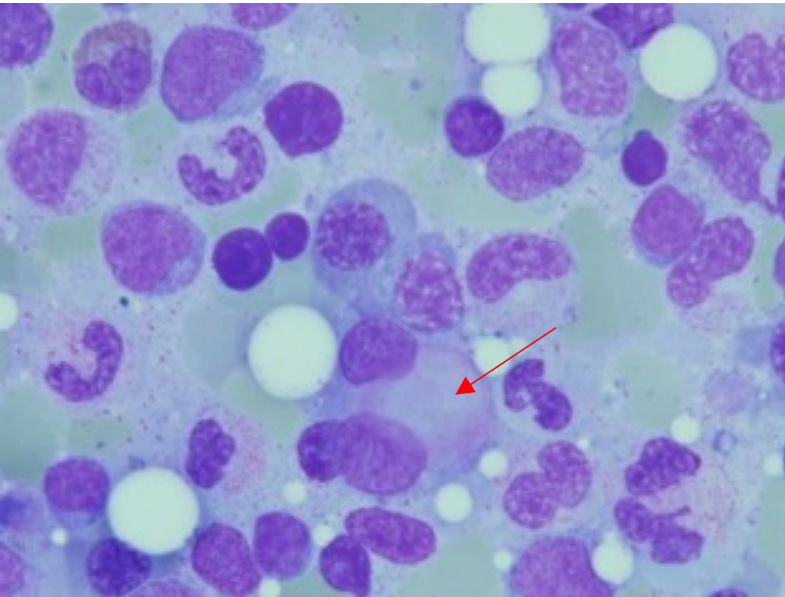


Imagen 6. May-Grünwald-Giemsa 100x.

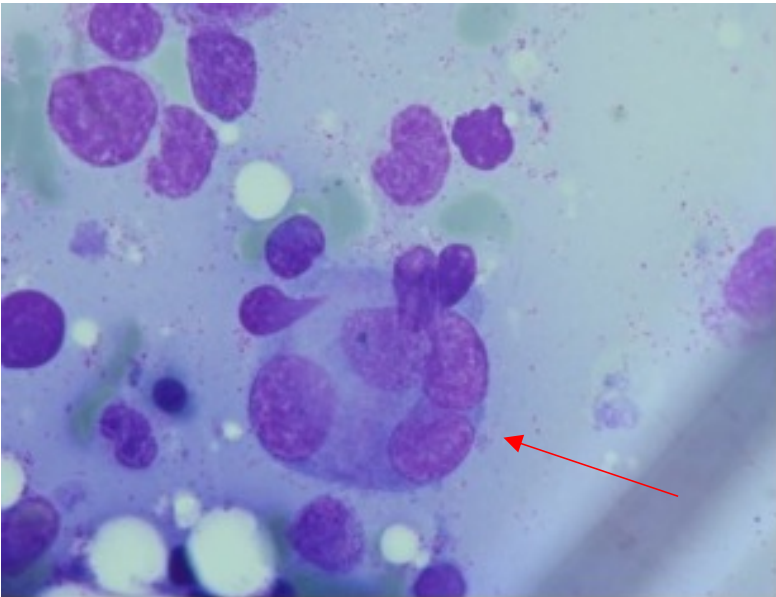


Imagen 7. May-Grünwald-Giemsa 100x.

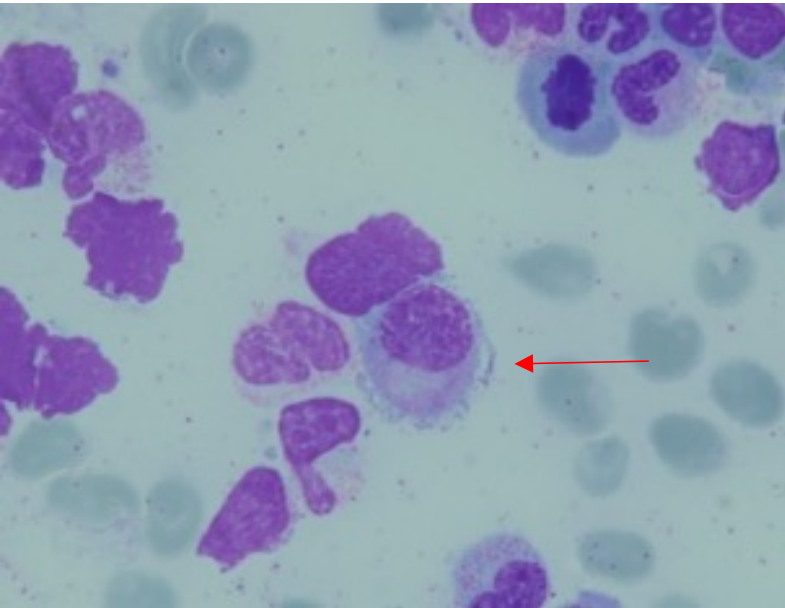


Imagen 8. May-Grünwald-Giemsa 100x.

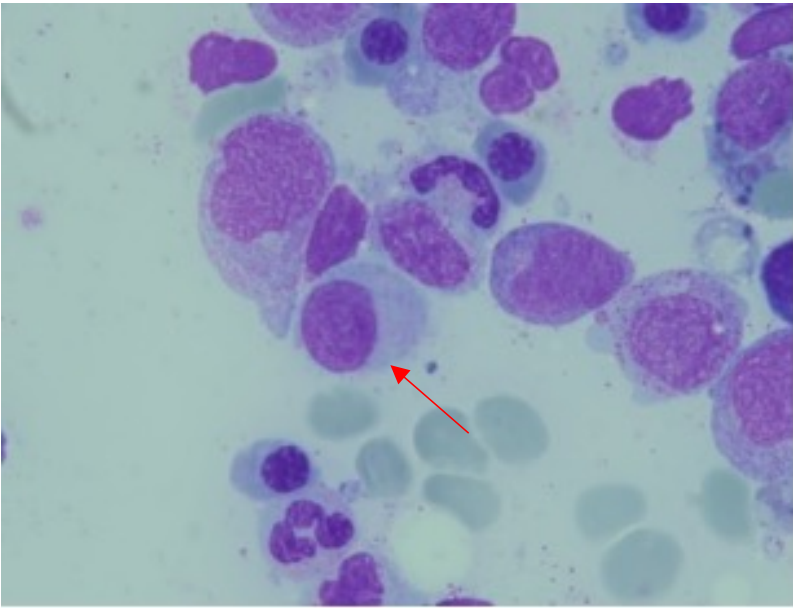


Imagen 9. May-Grünwald-Giemsa 100x.

Para completar el diagnóstico se extrajeron muestras para estudio genético. El panel de secuenciación masiva de patología mieloide evidenció la presencia de variantes patogénicas en el gen *SF3B1* p.(Lys700Glu) exón 15 con una frecuencia alélica de 42,5% y en el gen *RUNX1* p.(Asp123Glyfs*15) exón 15 con una frecuencia alélica de 42,2%. Mientras que el estudio citogenético mediante cariotipo convencional fue normal: 46,XX[20].

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO CITOLÓGICO

El aspirado de médula ósea resultó hiper celular (Imagen 4). A pequeño aumento se identificaba serie mieloide y eritroide, pero no megacariocítica (Imagen 5).

A mayor aumento se podían observar megacariocitos de muy pequeño tamaño y binucleados (Imagen 6), otros con núcleos separados (Imagen 7) y micromegacariocitos (Imágenes 8 y 9). La displasia de dicha serie correspondía a un 91%.

En la serie mieloide destacaban rasgos de displasia (26%) como hipogranulación en el citoplasma, hiposegmentación nuclear y formas megaloblásticas (Imagen 10).

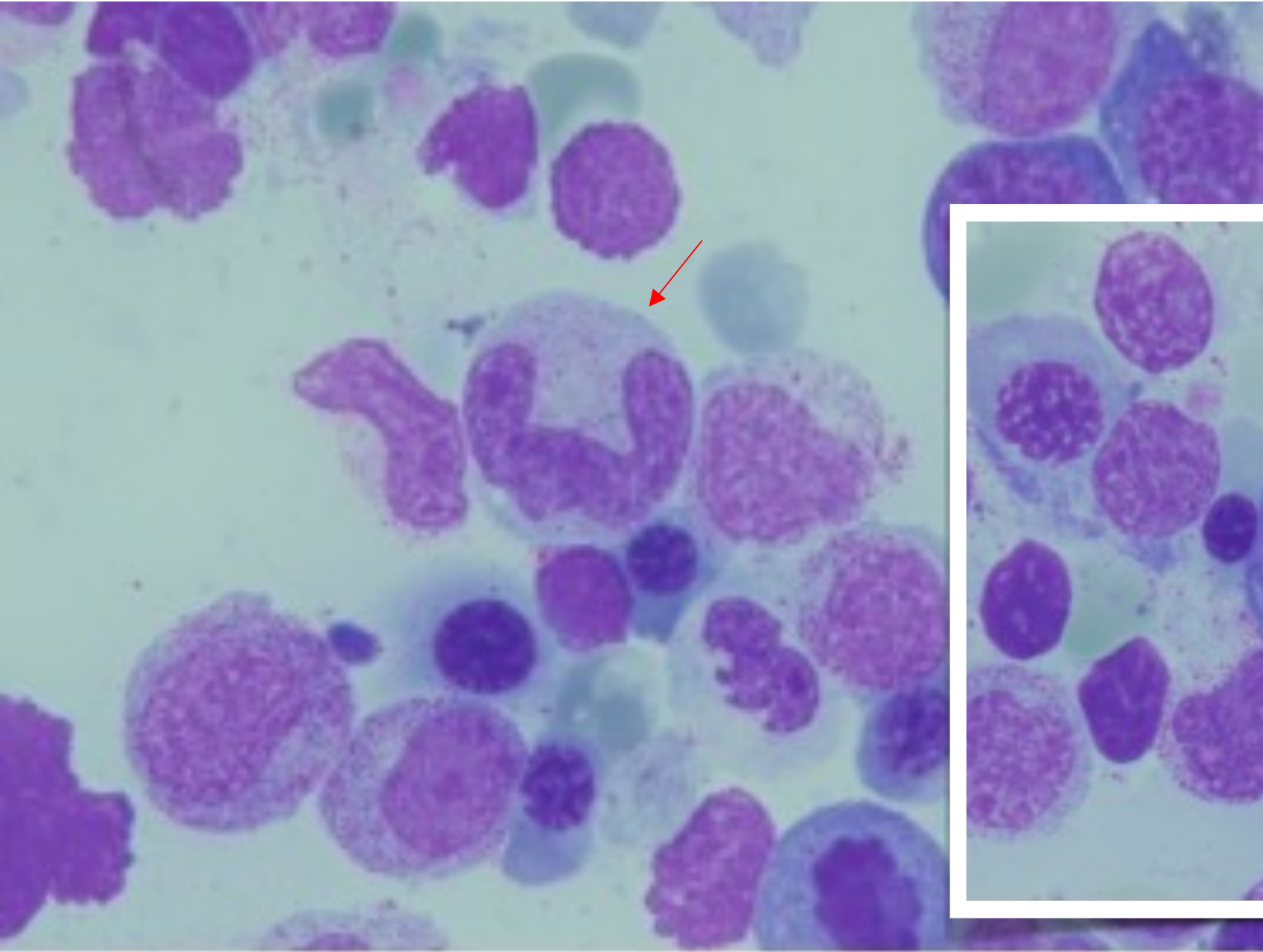


Imagen 10. May-Grünwald-Giemsa 100x.

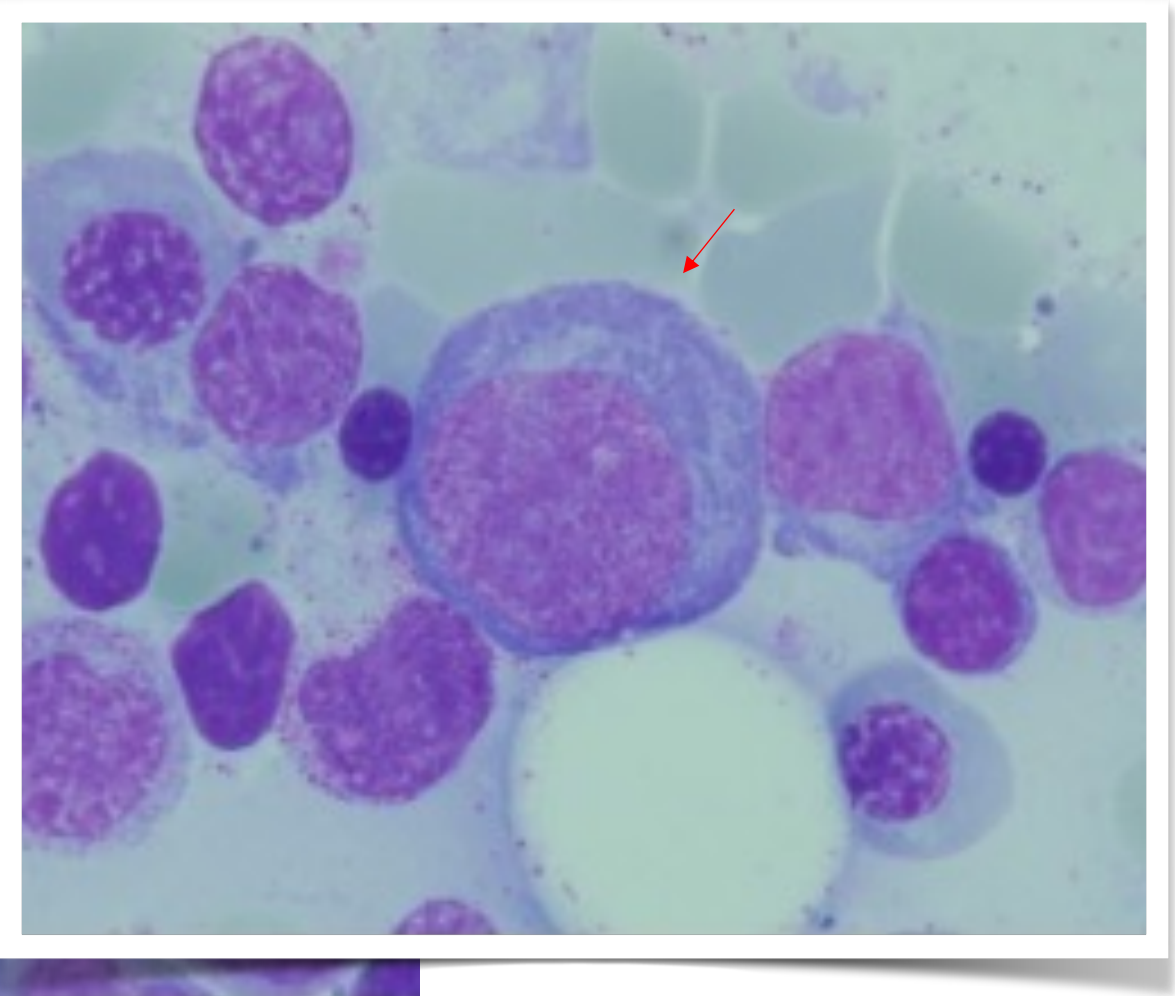


Imagen 11. May-Grünwald-Giemsa 100x.

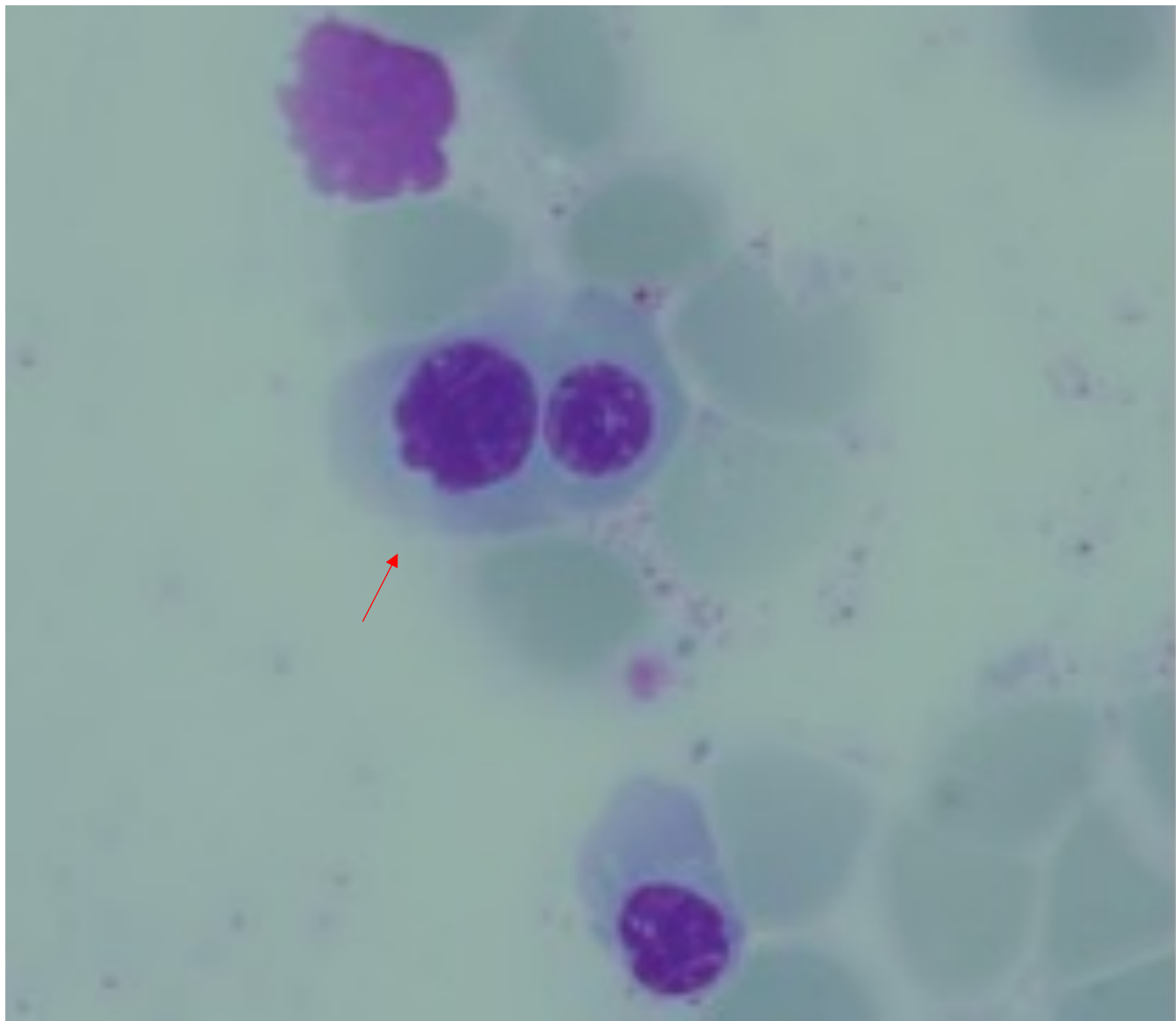


Imagen 12. May-Grünwald-Giemsa 100x.

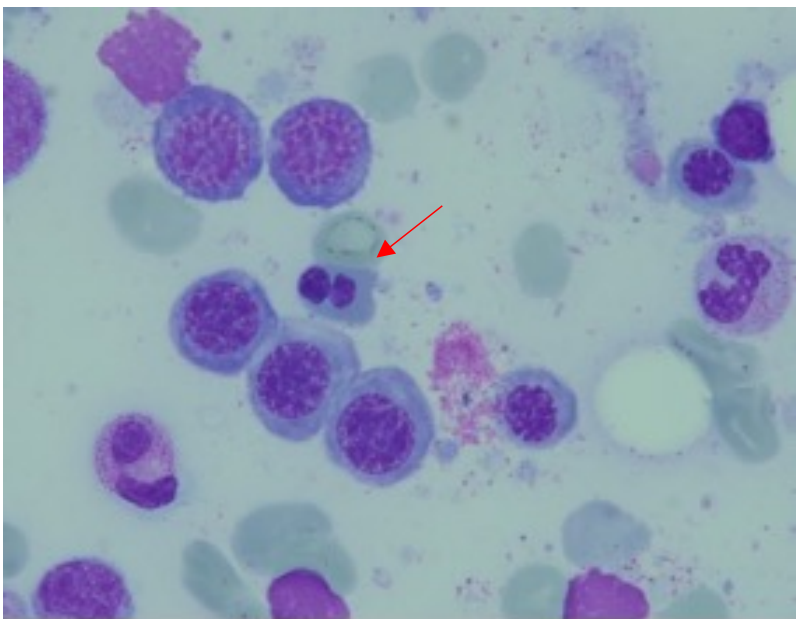


Imagen 13. May-Grünwald-Giemsa 100x.

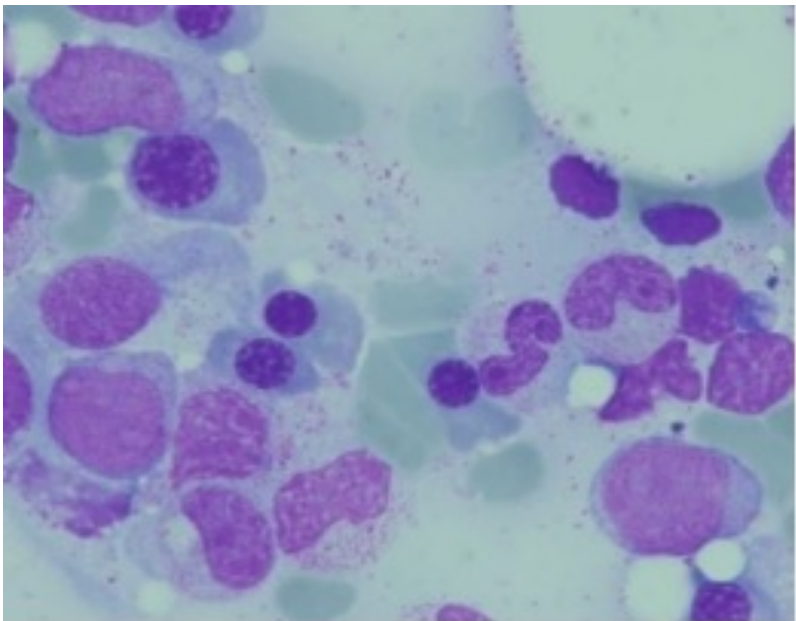


Imagen 14. May-Grünwald-Giemsa 100x.

La displasia de la serie eritroide (10%) era menos llamativa, pero se observaba megaloblastosis (**Imagen 11**), eritroblastos binucleados (**Imagen 12 y 13**).

En médula ósea el porcentaje de blastos era de 2% (**Imagen 14**).

En la tinción de Perls se observaba un hierro macrofágico normal (**Imagen 15**) y presencia de sideroblastos tipo 1 y 2 en un 19% (**imagen 16**).

El porcentaje de sideroblastos anillados correspondía a un 6% (**Imagen 17**).

EVOLUCIÓN

La paciente fue diagnosticada de Neoplasia Mielodisplásica con bajo recuento de blastos y mutación *SF3B1* (WHO, 2022) o Síndrome Mielodisplásico no especificado con displasia multilínea (ICC, 2022).

El cálculo de índices pronósticos suponía un IPSS-RA de 2,05 (riesgo bajo) y un IPSS-M de -0,40 (riesgo moderado-bajo).

Se propuso, por lo tanto, inicio de tratamiento con darbepoetina alfa a dosis de 20 µg/kg de peso semanales.

DESENLACE

Tras 2 meses de tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis, la cifra de hemoglobina continúa siendo de 10 g/dL, la de neutrófilos absolutos de $1,4 \times 10^9/L$ y la de plaquetas de $54 \times 10^9/L$. El porcentaje de blastos en sangre periférica se mantiene en 1%.

La paciente queda pendiente de evolución y respuesta al tratamiento para plantear otras opciones en caso de fallo terapéutico.

DISCUSIÓN

Estudios recientes han mostrado que en las neoplasias mielodisplásicas sin exceso de blastos, la presencia de la mutación *SF3B1* define un grupo de pacientes más homogéneo que el obtenido a través del conteo de sideroblastos anillados.

La entidad anteriormente conocida como síndrome mielodisplásico con sideroblastos anillados ha sido reemplazada tanto en la clasificación de la WHO como de la ICC, y dan prioridad a la mutación *SF3B1*. De este modo, el porcentaje de sideroblastos en anillo ya no es un requisito necesario para su reconocimiento.

Dicho cambio en la clasificación se debe a que aquellos pacientes con sideroblastos en anillo que no presentan la mutación *SF3B1*, tienen un pronóstico similar a los clasificados actualmente como síndromes mielodisplásicos no especificados de otro modo (MDS, NOS). Mientras que los que sí presentan dicha mutación, tienen un pronóstico relativamente bueno y potencialmente una mejor respuesta al tratamiento con luspatercept.

Se debe tener en cuenta que en pacientes con la mutación *SF3B1*, la asociación de la mutación *RUNX1* confiere un mayor riesgo de progresión a leucemia aguda y peor supervivencia global. Por ello, la coexistencia de ambas mutaciones excluye el diagnóstico de SMD con mutación de *SF3B1* en la clasificación de la ICC.

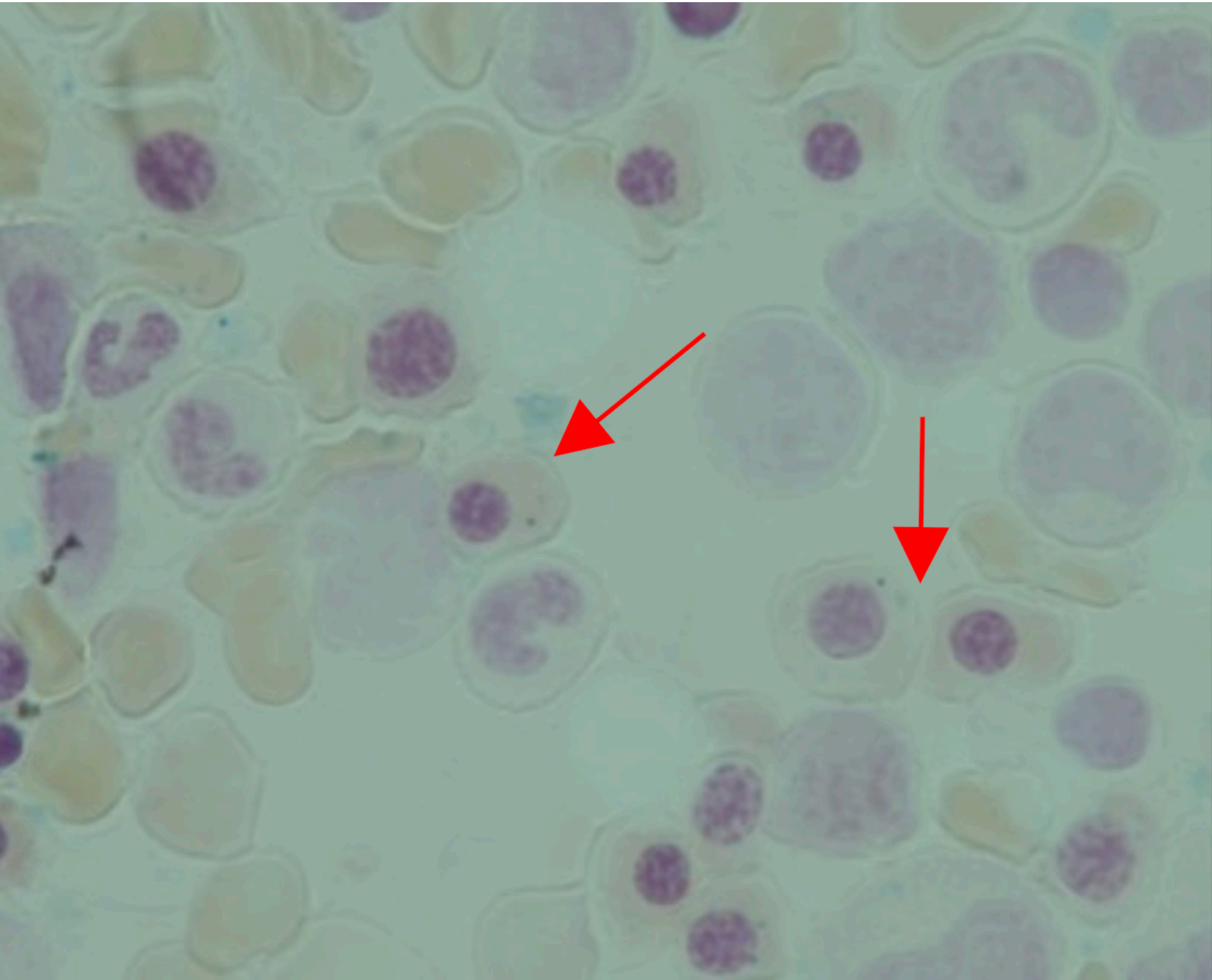


Imagen 16. Tinción de Perls 100x.

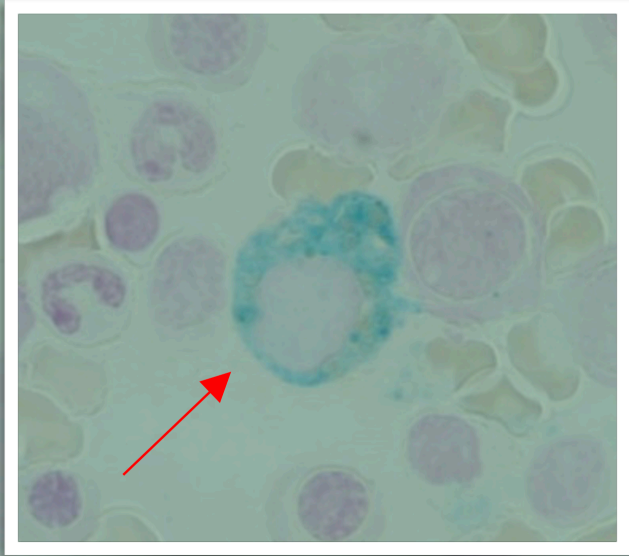


Imagen 15. Tinción de Perls 100x .

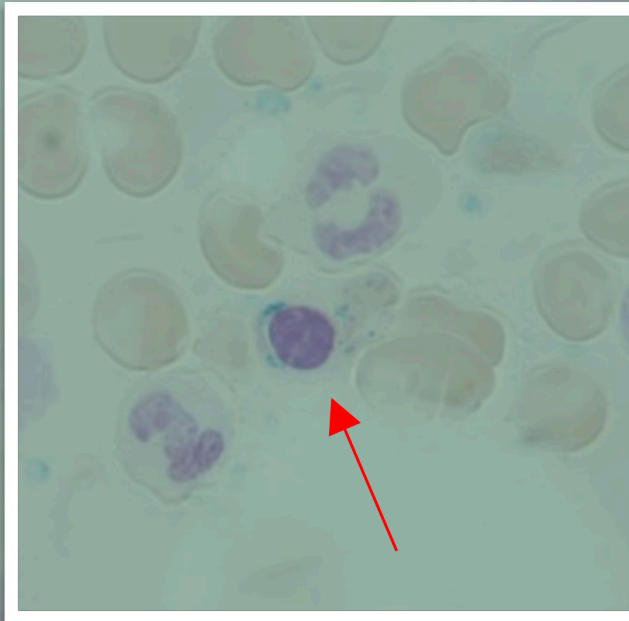


Imagen 17. Tinción de Perls 100x.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140:1200–1228.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703–1719
3. Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood*. 2020;136(2):157-170.



N DILEMA DIAGNÓSTICO

Autores: Omara Cortés Ortega, Elena Mesequer Martínez, Pedro Ortiz Salvador, Sergio Pérez Serrano, Laura González Gutiérrez, Elena Gómez Beltrán, Ana García Fera, Josefa Esperanza Marco Buades

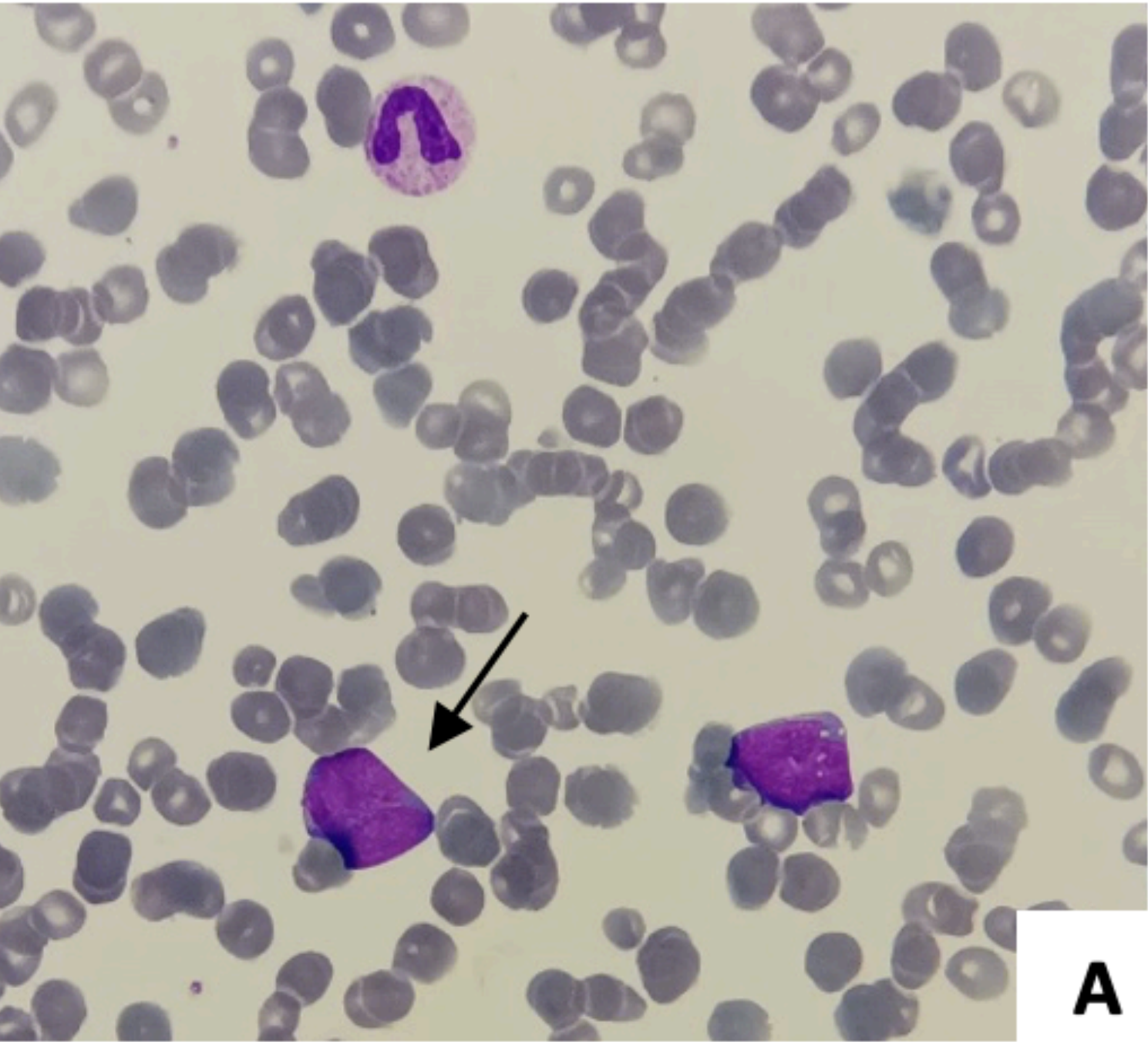
Centro: Hospital Universitari Doctor Peset. Valencia

Resumen

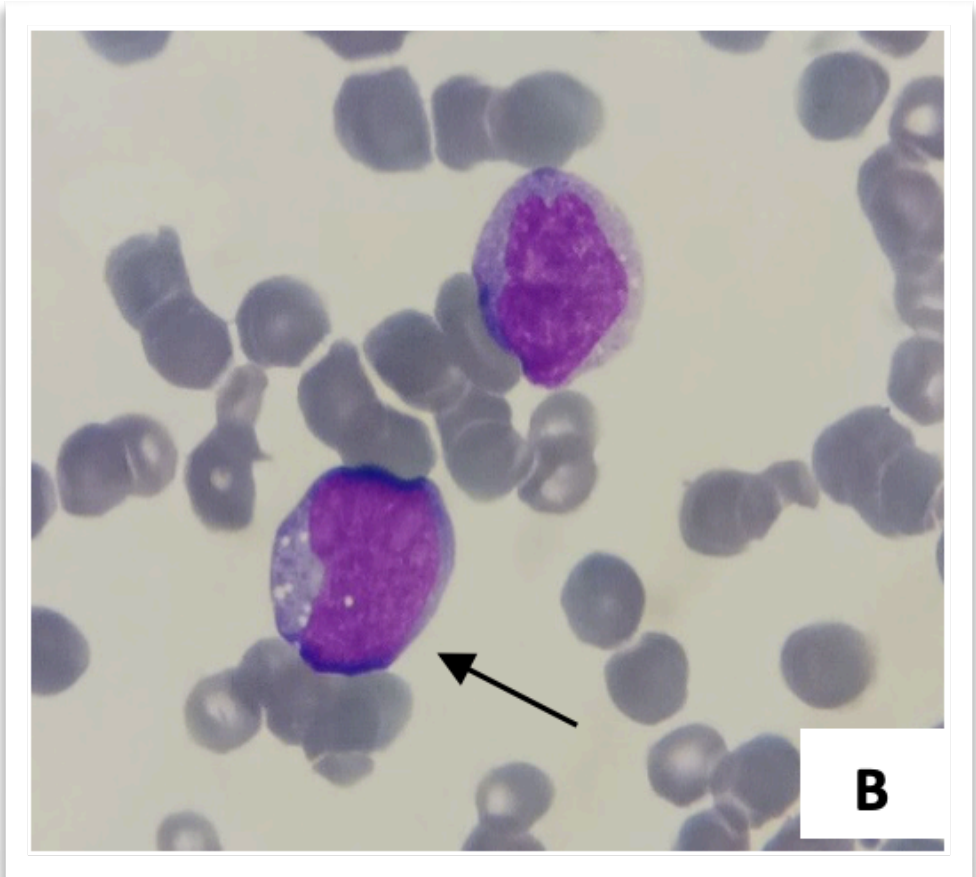
- Las neoplasias de células B que expresan características de inmadurez y que debutan con afectación de la médula ósea representan un desafío diagnóstico y, por tanto, es de gran importancia la realización de un diagnóstico integrado.
- El desarrollo de técnicas genómicas moleculares ha permitido una mejor caracterización y distinción de las neoplasias linfoides de células B que presentan fenotipo y morfología superpuestos.
- Las clasificaciones actuales (OMS-HAEM5 y International Consensus Classification) reconocen como entidad el linfoma de células B de alto grado (HGBCL) con reordenamiento de *MYC* y *BCL2* y han refinado aún más sus criterios diagnósticos.
- Es importante la distinción entre los pacientes con HGBCL TdT+ y aquellos con leucemia linfoblástica aguda para determinar las modalidades de tratamiento correctas.

INTRODUCCIÓN

La clasificación de las neoplasias hematológicas es un proceso dinámico y en evolución. Inicialmente se tenía en cuenta la arquitectura tisular y las características citológicas para su clasificación, pero en las últimas décadas los importantes avances clínico-patológicos, inmunofenotípicos y genéticos han contribuido a caracterizarlas mejor. En el caso de las neoplasias linfoides, la expresión de marcadores de inmadurez (expresión de la desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT), la expresión de CD34, la ausencia de cadenas ligeras de inmunoglobulinas de superficie) y la morfología pueden ayudar a diferenciar las neoplasias inmaduras de las neoplasias de células B maduras.



A



B

Figura 1. Frotis de sangre periférica. Se observan células de talla media con alta relación núcleo-citoplasma, cromatina laxa, citoplasma ligeramente basófilo. May-Grünwald Giemsa 50x (A) y 100x (B).

De forma complementaria, existen alteraciones genéticas específicas que definen ciertos linfomas y ayudan en su clasificación: los linfomas triple *hit*/doble *hit* se caracterizan por los reordenamientos del locus *MYC* en combinación con translocaciones de *BCL-2* y/o *BCL-6*.

La clasificación de la OMS 2016 establece que las neoplasias linfoides TdT positivas con reordenamientos de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6* se clasifican como leucemia/linfoma linfoblástico agudo (LLA), lo cual puede generar controversia ya que existe un subconjunto de neoplasias linfoides que expresan características morfológicas agresivas, con un inmunofenotipo de célula B madura y expresión de TdT que encaja en las entidades definidas. Presentamos un caso poco frecuente de una neoplasia linfóide doble *hit* TdT positiva.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 63 años con antecedentes de dislipemia que acude al servicio de urgencias hospitalarias por dolor dorsolumbar de una semana de evolución que irradia a epigastrio y que responde parcialmente a analgesia. Además, la paciente refería astenia y pérdida ponderal no cuantificada.

En la exploración física presenta un regular estado general con palidez cutáneo-mucosa y dolor a la

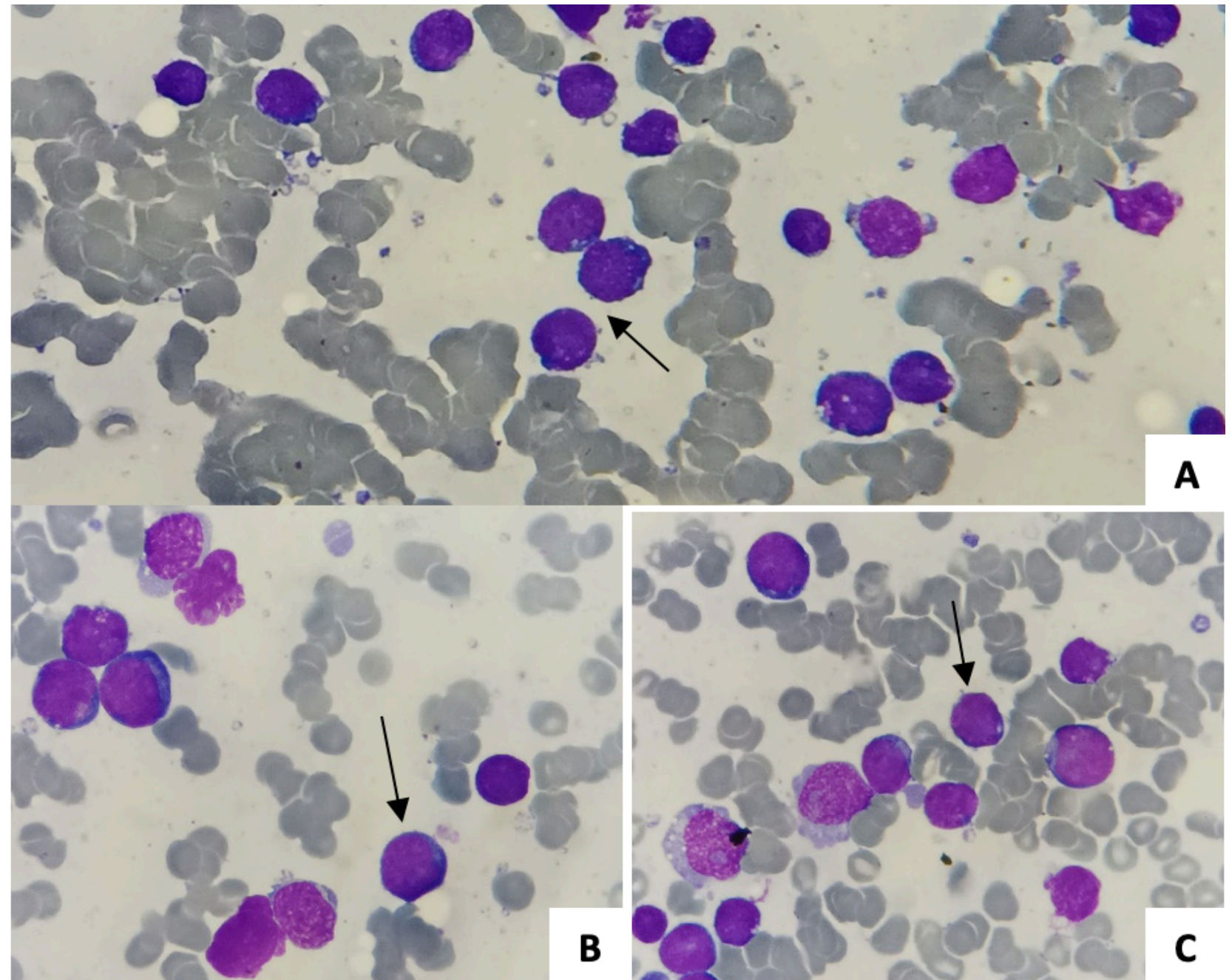


Figura 2. Aspirado de médula ósea al diagnóstico. Se observan las células de aspecto blástico que desplaza al resto de series hematopoyéticas. May-Grünwald Giemsa 50x (A) y 100x (B y C).

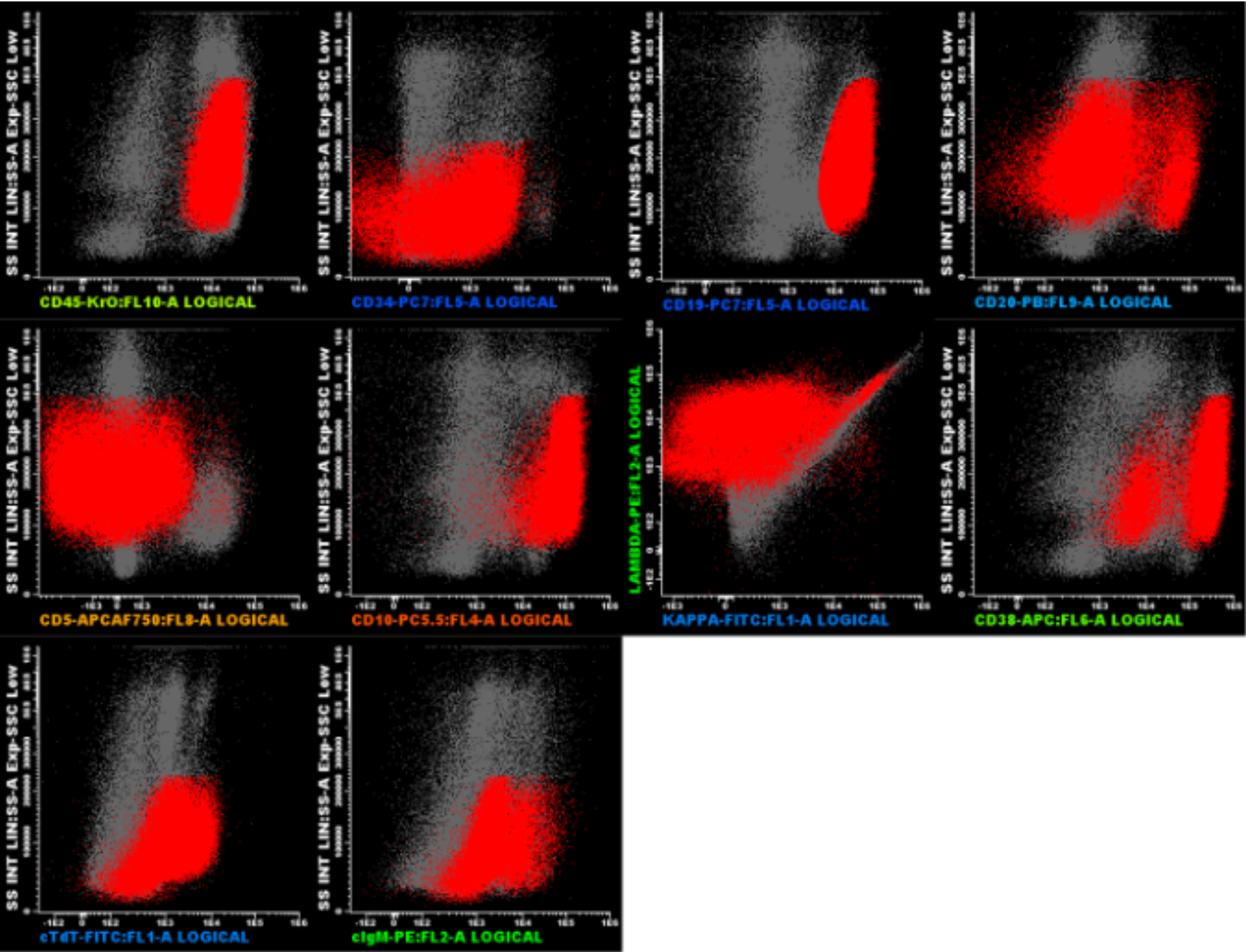


Figura 3. Citometría de flujo (médula ósea). Color rojo: población de células maduras (CD45+, CD34-), de línea B (CD19+) que muestran expresión intensa de CD10 y CD38.

palpación de abdomen sin signos de irritación peritoneal y sin palparse visceromegalias.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- **Bioquímica:** creatinina 0.56 mg/dL, GOT de 67 UI/L, GGT de 283 UI/L, GPT de 90 UI/L y fosfatasa alcalina 282 UI/L, lactato deshidrogenasa (LDH) de 6.826 UI/L, proteína C reactiva (PCR) de 415 mg/L y ferritina 2.723 ng/mL.
- **Hemograma:** hemoglobina de 73 g/dL con volumen corpuscular medio (VCM) 72,7 fL, leucocitos $5.900 \times 10^9/L$ (neutrófilos $1.80 \times 10^9/L$, linfocitos $1,10 \times 10^9/L$, monocitos $3,00 \times 10^9/L$) y plaquetas $20 \times 10^9/L$.
- **Tomografía axial computarizada abdomino-pélvica:** Múltiples ganglios mesentéricos, que se agrupan formando conglomerados de adenopatías y tejido de partes blandas mesentérico y retroperitoneal periaórtico. Hepatoesplenomegalia con lesiones focales a estudio. Estos hallazgos sugieren origen linfoproliferativo/leucémico como primera posibilidad.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO CITOLÓGICO

En el **frotis de sangre periférica** se observa un 30% de células de aspecto blástico de mediano tamaño con alta relación núcleo-citoplasma, núcleo con cromatina laxa, nucleolos visibles y citoplasma basófilo, alguno de ellos con vacuolización (**Figura 1**). Estas mismas células se evidencian en el aspirado de médula ósea, donde se observa población de células blásticas (88%) que desplaza el resto de las series hematopoyéticas (**Figura 2**).

Mediante la **citometría de flujo** se identifica una 65% de linfocitos B patológicos CD45+/CD34-/CD10++/CD19+/CD20-/CD38++/Tdt+ con expresión de cadena μ intracitoplasmática y de Ig de superficie lambda (**Figura 3**).

En la **hibridación fluorescente in situ (FISH)** se detecta t(14;18)(q32;q21) en el 93% de las células B analizadas: un 72% presenta la t(14;18) (q32;q21) típica, mientras que el 21% restante presenta patrones variantes asociados a la ganancia de una señal extra a nivel del gen IGH (14q32). Además se observa translocación a nivel del gen MYC (8q24) en el 96% de dichas células, distinta de la t(8;14) (q24;q32).

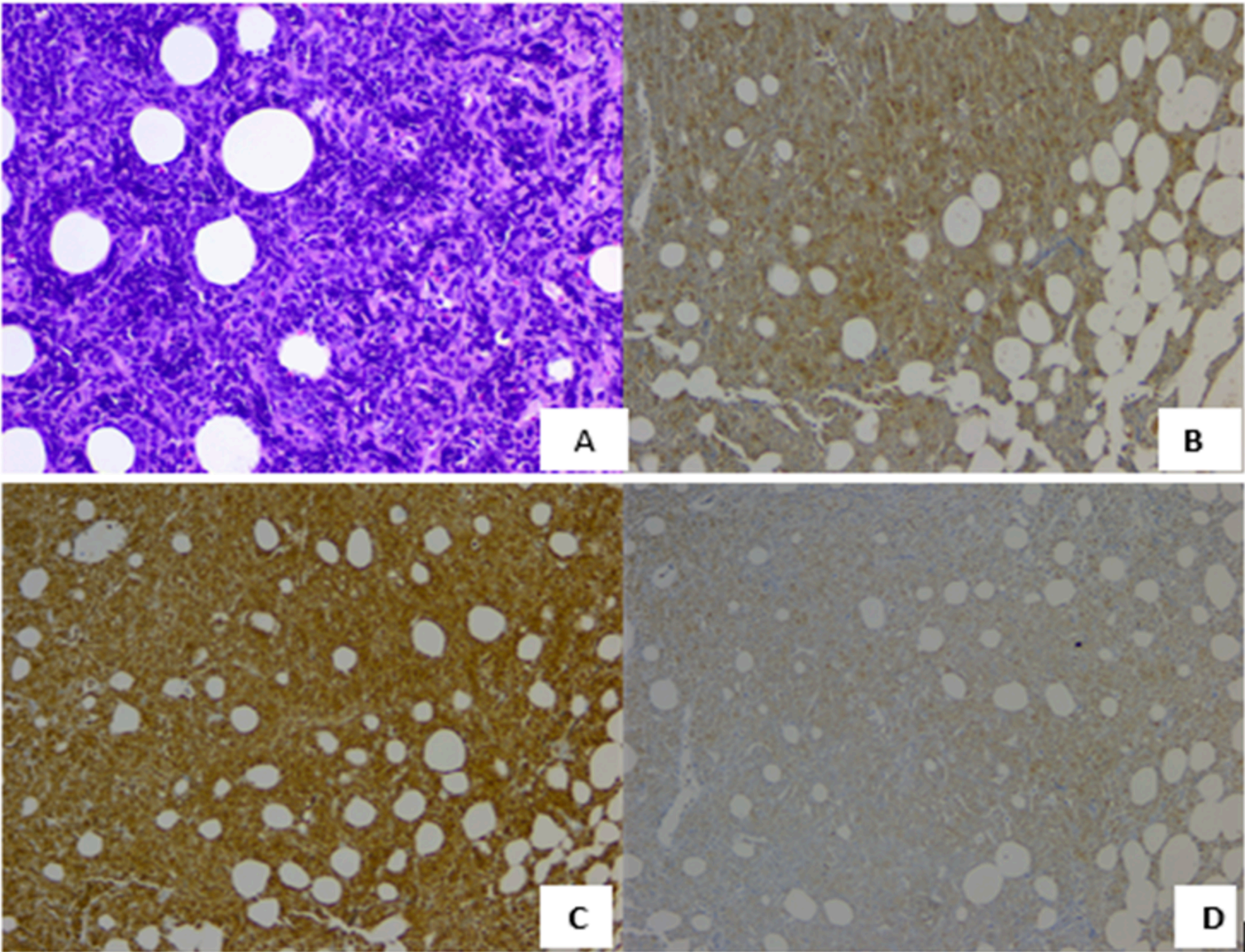


Figura 4. Biopsia de médula ósea. A: Hematoxilina-eosina 40x. Inmunohistoquímica, destaca la positividad para TdT (B), bcl-2 (C) y c-myc (D) 40x.

No se observan otras alteraciones en el resto de regiones cromosómicas estudiadas.

En la **biopsia de médula ósea** se observa una infiltración difusa de células monoformas de núcleos grandes y citoplasma mal definido. Esta infiltración ha sustituido casi en su totalidad a la celularidad hematopoyética. No se observa expresión de c-kit y la celularidad CD34 es menor al 1%. Fibrosis reticulínica grado 2-3. La inmunohistoquímica reveló positividad de la TdT: 20%, C-MYC: 80%, BCL2: 99%. CD79a: 90% y Ki67: 85%. BCL6 fue negativo (**Figura 4**).

También se ha realizado inmunofenotipo de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el cual no se evidencia infiltración por linfocitos patológicos.

EVOLUCIÓN

A su ingreso en sala de hematología la paciente presenta episodio de insuficiencia ventricular izquierda que resuelve con tratamiento diurético. Tras realización de estudio de médula ósea se establece un diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica aguda/linfoma de Burkitt en espera de estudios complementarios y se inicia tratamiento quimioterápico intensivo según esquema **Burkimab-14** para mayores de 60 años. Al obtener el resultado del estudio de citogenética molecular finalmente se establece diagnóstico de linfoma de células B de alto grado doble *hit* (HGBCL-DH) con reordenamiento de *MYC* y *BCL-2*.

DESENLACE

La paciente logra completar los 6 ciclos de tratamiento establecidos en el esquema Burkimab-14. Sin embargo, al mes siguiente de finalizar tratamiento presenta con clínica neurológica consistente en parestesias en hemicara izquierda y disminución de la agudeza visual en ojo izquierdo asociado a dolor dorsal que no se controla con la analgesia. Se decide ingreso hospitalario para completar estudios diagnósticos tras lo

cual se confirma recaída a nivel de sistema nervioso central de linfoma de células B de alto grado.

DISCUSIÓN

El linfoma de células B de alto grado se introdujo como categoría en la cuarta edición de la clasificación de la OMS. Este grupo constituye una enfermedad heterogénea de curso agresivo y de mal pronóstico. Alrededor de la mitad de estos casos presentan reordenamientos de *MYC*, *BCL-2* y con menor frecuencia *BCL-6*. Un subconjunto de casos presentan características morfológicas de aspecto blástico que se superponen con otros linfomas de variante blastoide al igual que la leucemia linfoblástica aguda¹. La tercera edición de la clasificación de la OMS proporciona un algoritmo diagnóstico para ayudar con el diagnóstico diferencial de estas entidades, donde todos los linfomas de células B con reordenamientos de *MYC* y *BCL-2* y/o *BCL-6*, se incluían en una única categoría de HGBCL, excepto los casos que expresan TdT, que se clasificarían como B-ALL. No obstante, la TdT puede ser útil para identificar células inmaduras, pero no es apropiado para caracterizar un tipo celular por sí solo. Los antígenos TdT y CD34 son los distintivos de las neoplasias linfoides inmaduras, sin embargo, en la literatura están bien descritas la LLA-B negativa para TdT, la LLA-B negativa para CD34 y la LLA-B negativa dual⁵. Del mismo modo, la expresión de TdT también se ha observado en neoplasias linfoides maduras, incluidas las neoplasias de células B de alto grado⁴. Por otra parte, los reordenamientos en *MYC* y *BCL-2* y/o *BCL-6* son extremadamente raros en el linfoma/leucemia linfoblástica B de novo³.

Recientemente se han publicado dos clasificaciones, la quinta edición de la clasificación de la OMS y la Clasificación del Consenso Internacional (ICC), que han actualizado los criterios diagnósticos para el HGBCL. En la 5ª edición de la clasificación de la OMS se reconoce que la morfología de esta categoría puede estar compuesta de células grandes, intermedio tamaño o de aspecto blástico⁶. La ICC contempla que los casos de linfomas agresivos de células B a veces pueden expresar TdT y tener otros

marcadores fenotípicos de inmadurez y que estos casos deben clasificarse en el linfoma apropiado y no en la categoría de B-ALL. De esta forma concluimos que nuestro caso debe ser considerado como un HGBCL doble hit con reordenamientos de MYC y BCL2².

6. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022).

BIBLIOGRAFÍA

1. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, Michele Ghilmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz, Elaine S. Jaffe; The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127 (20): 2375–2390.
2. Elias Campo, Elaine S. Jaffe, James R. Cook, Leticia Quintanilla-Martinez...; International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140 (11): 1200–1228.
3. Liu W, Hu S, Konopleva M, Khoury JD, Kalhor N, Tang G, Bueso-Ramos CE, Jorgensen JL, Lin P, Medeiros LJ, Lu X. De Novo MYC and BCL2 Double-hit B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) in Pediatric and Young Adult Patients Associated With Poor Prognosis. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(8):535-47.
4. Ok, C.Y., Medeiros, L.J., Thakral, B. et al. High-grade B-cell lymphomas with TdT expression: a diagnostic and classification dilemma. *Mod Pathol* 32, 48–58 (2019).
5. Singh, A., Asghar, I., Kohler, L., Hakim, H., Snower, D. and Lebovic, D. (2022) “BCL2 AND BCL6 REARRANGEMENTS”, *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2022. 14(1).

V ARÓN DE 84 AÑOS CON SÍNDROME CONSTITUCIONAL Y EOSINOFILIA

Autores: Meseguer Martínez E; Marco Buades J; García Feria A; Cortés Ortega O; Ortiz Salvador P; Pérez Serrano S; González Gutierrez L; Gómez Beltrán E; Ivars SantaCreu D

Centro: Hospital Universitari Doctor Peset. Valencia

Resumen

- La HE clonal asociada a reordenamientos (*PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *ABL1* o *FLT3*) que resultan en genes de fusión TK pueden tener diferentes presentaciones clínicas que incluyen las neoplasias mieloproliferativa Ph negativas con eosinofilia, síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con eosinofilia, leucemia mieloblástica aguda, linfomas de células B o T, leucemia linfoblástica aguda o leucemia/linfoma de linaje mixto.
- La eosinofilia con reordenamiento *PDGFRB* con gen de fusión *ETV6-PDGFRB* [t(5;12) (q31-33;p13.2)] es la anomalía más común con presentación similar a LMMC. Además de *ETV6*, se han descrito más de 30 genes de fusión diferentes asociados a reordenamiento de *PDGFB*.
- En este caso, el diagnóstico histológico de LMMC asociado a hipereosinofilia con t(3;5) (p22;q32) conduce al diagnóstico de NML-eo con reordenamiento *GOLGA4-PDGFRB* demostrado por técnicas de FISH y secuenciación masiva.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos eosinofílicos y los síndromes relacionados representan un grupo heterogéneo de afecciones neoplásicas y no neoplásicas, caracterizadas por aumento de eosinófilos en sangre periférica y pueden implicar daño orgánico inducido por eosinófilos. La hipereosinofilia (HE) se define como un recuento elevado persistente de eosinófilos $> 1,5 \times 10^9/L$ en sangre y/o tejido. Se clasifica en cuatro tipos de variantes según la propuesta del consenso internacional: hereditaria (familiar), primaria (clonal/neoplásica); secundaria (reactiva) y de significado indeterminado.

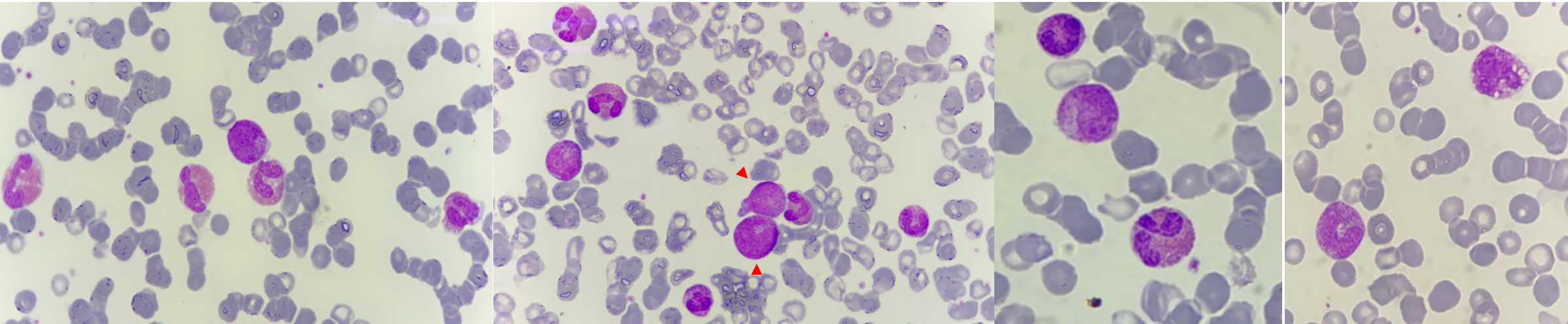
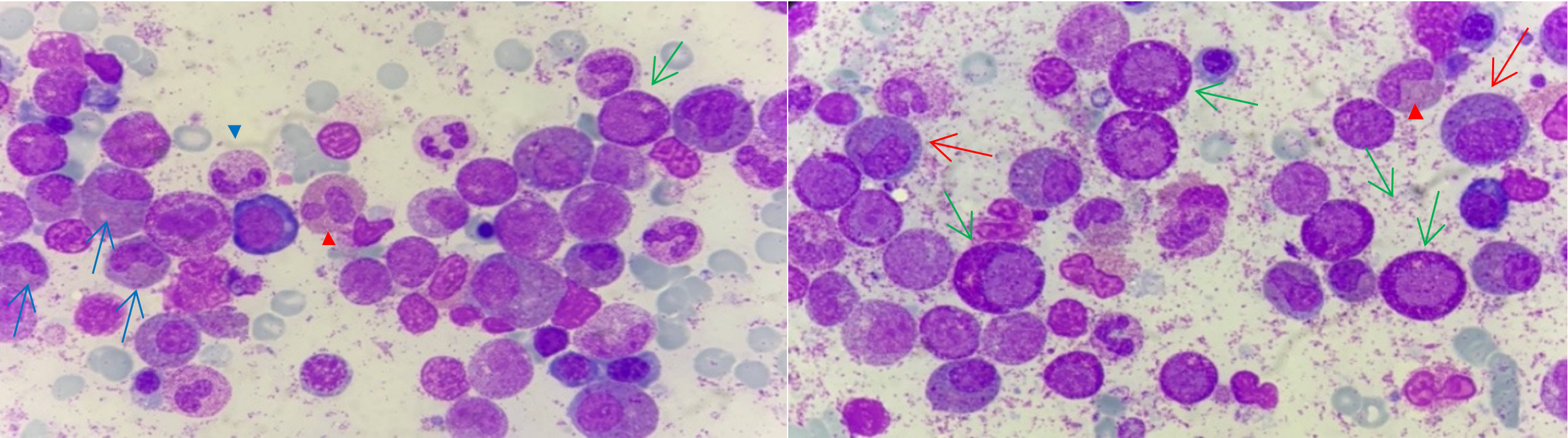
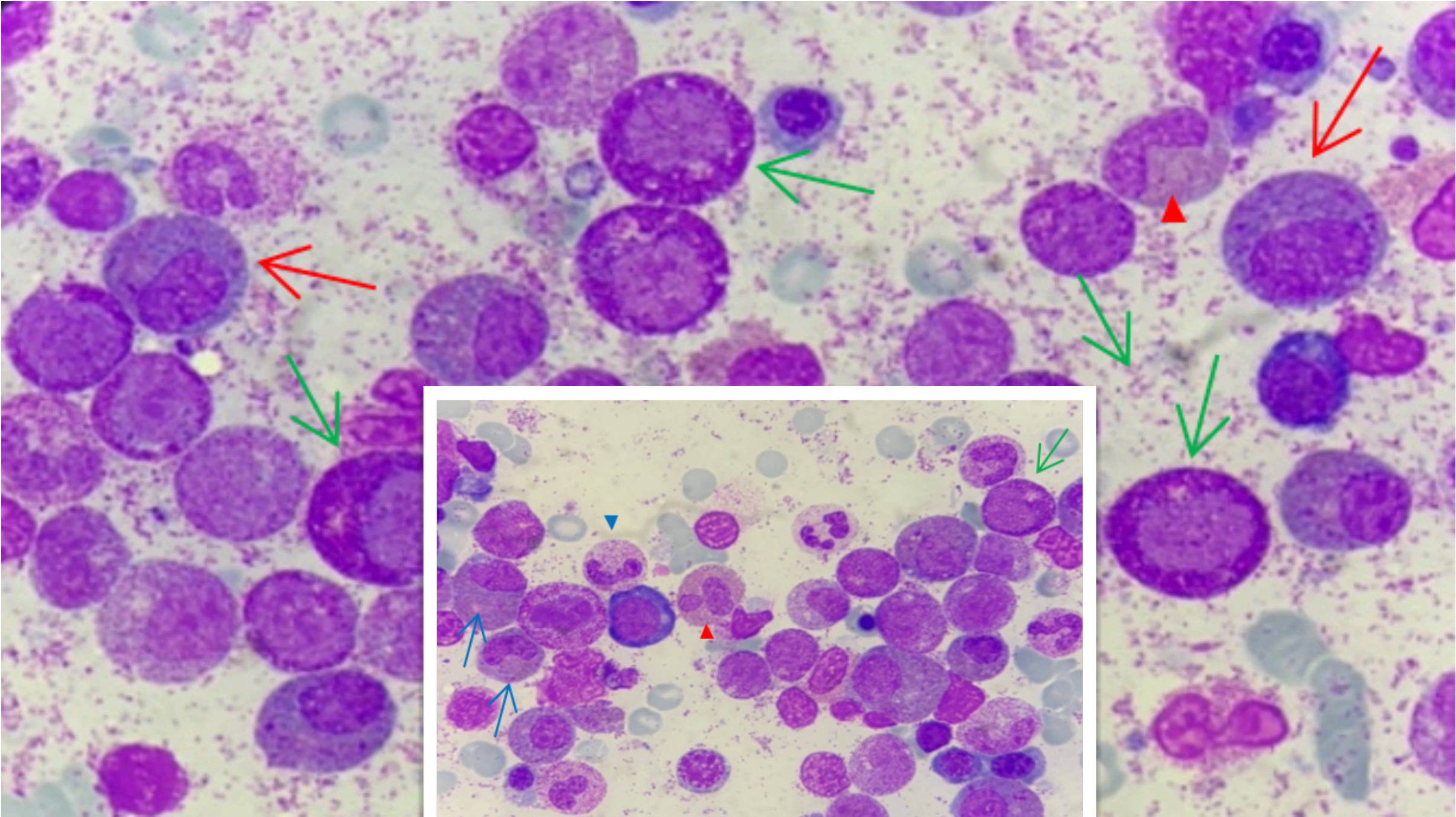


Figura 1. A) Eosinófilos de gran tamaño, hiposegmentación nuclear y distribución anómala de la granulación (flechas). B) Mielocitos (triángulo rojo) y metamielocitos (flecha) con refuerzo de la granulación primaria. C) Neutrófilo maduro con refuerzo de la granulación primaria (flecha). D) Cayado o banda (flecha). May-Grünwald-Giemsa 100x.





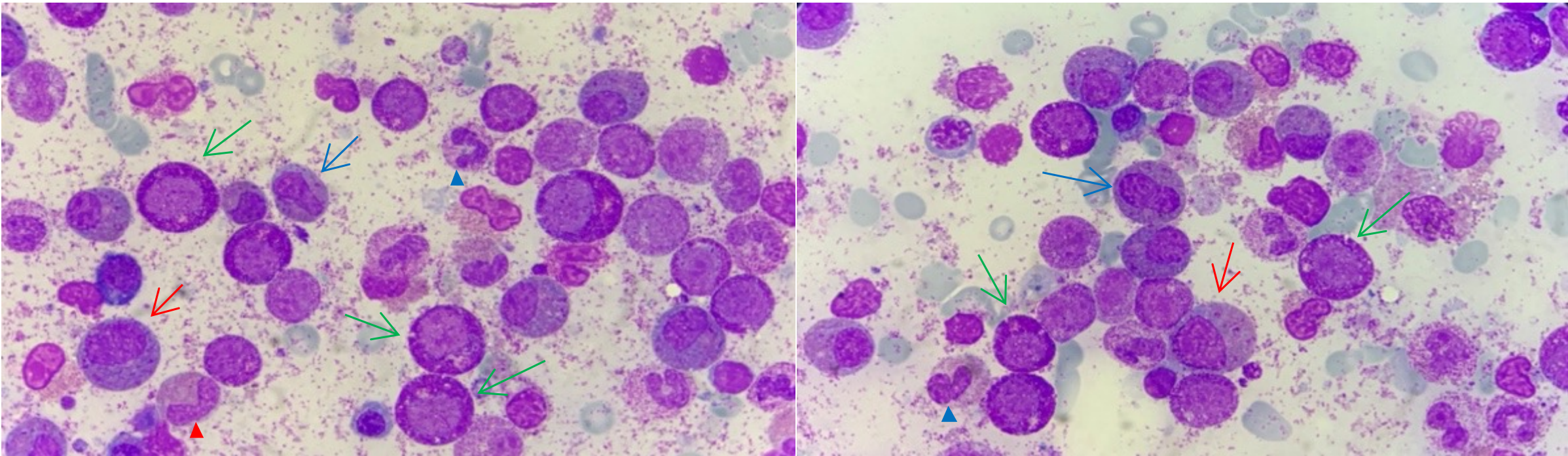


Figura 2. Médula ósea hipercelular con aumento de la diferenciación eosinófila. Mielocito eosinófilo (flechas verdes), mielocito eosinófilo con alteración de la granulación (flechas roja). Metamielocito eosinófilo con alteración de la granulación (flecha azul). Eosinófilo maduro hiposegmentado (triángulo rojo). Eosinófilo parcialmente desgranulado (triángulo azul). May-Grünwald-Giemsa 100x.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 84 años con antecedentes de síndrome metabólico, cardiopatía isquémica crónica y neoplasia de colon libre de enfermedad. Es remitido al Servicio de Urgencias por síndrome constitucional y hallazgo de leucocitosis con eosinofilia en control analítico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analíticamente destaca anemia normocítica de 8,8 g/dl, leucocitosis (34 x10⁹/L) con neutrofilia (21,3 x10⁹/L) y eosinofilia (8,5 x10⁹/L). Así mismo se constata la elevación de LDH (413 UI/L), vitamina B12 (> 2.000 pg/ml) y triptasa sérica (13,3 µg/l).

No se objetivan alteraciones en el metabolismo del hierro, ácido fólico, proteinograma, dosificación de inmunoglobulinas séricas; incluida IgE, β2-microglobulina, PCR, VSG, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) y coagulación. Las serologías de

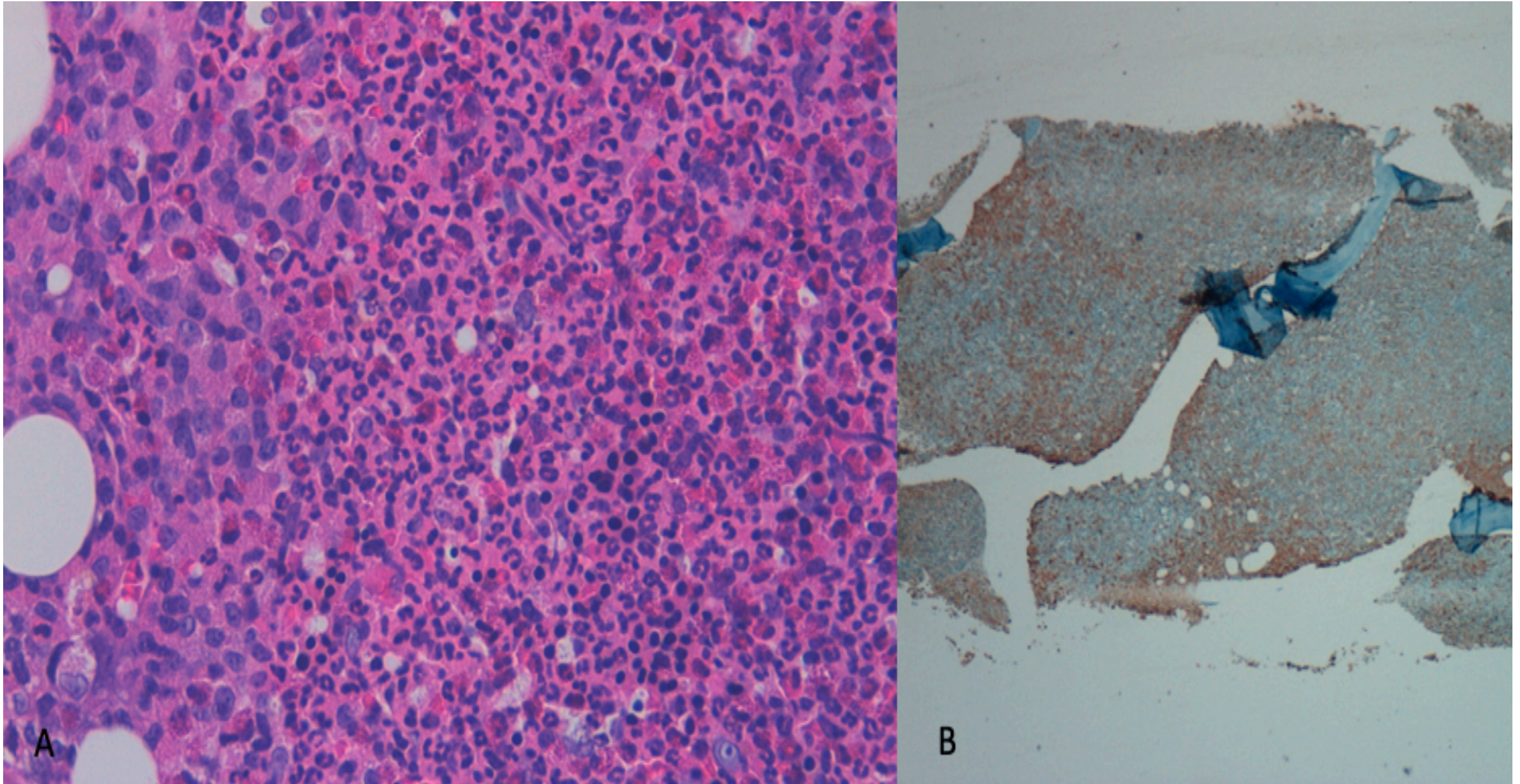


Figura 3. A) Médula ósea hipercelular a expensas de serie mielomonocítica con predominio de eosinófilos. B) Tinción IH de médula ósea. Celularidad mieloperoxidasa positivo.

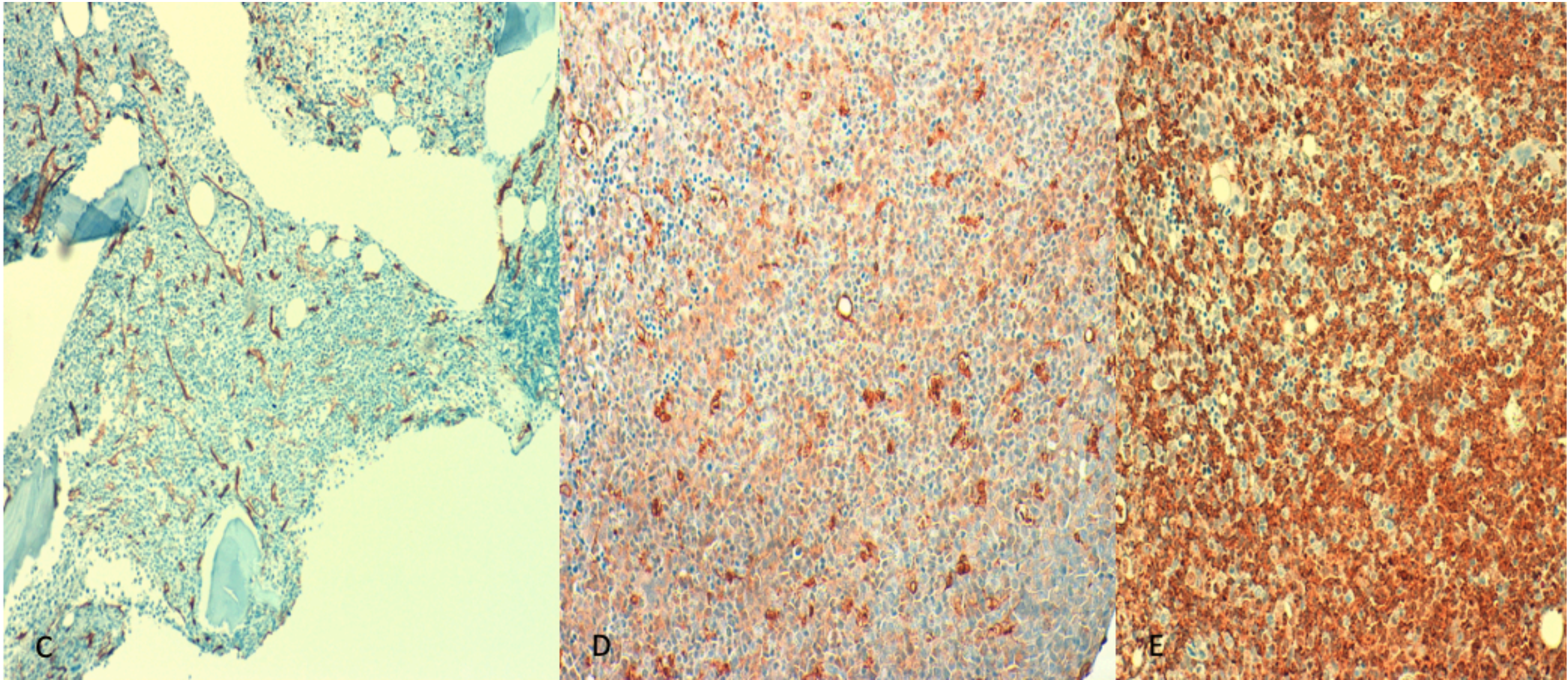


Figura 3. C) CD34 - D) CD68 + E) Lisozima +.

virus hepatitis B y C y virus de la inmunodeficiencia humana son negativas y el estudio de parásitos en heces también resulta negativo. Se completa el estudio con TAC toraco-abdomino-pélvico descartándose la presencia de adenopatías y esplenomegalia.

En la **morfología de sangre periférica** se observan eosinófilos de gran tamaño con hiposegmentación nuclear y distribución anómala de la granulación dejando áreas citoplasmáticas desprovistas de gránulos. Se objetivan precursores granulocíticos con abundante granulación basófila, mielocitos, metamielocitos, cayados o bandas, así como neutrófilos maduros con refuerzo de la granulación primaria (**Figura 1**).

Ante dichas alteraciones, se decide realizar **estudio de médula ósea**, cuya descripción se encuentra en el apartado siguiente.

El proceso diagnóstico continua con despistaje de patología mieloproliferativa. El estudio de mutaciones mediante RT-PCR en sangre periférica del gen *BCR-ABL1*, *JAK2*, *CALR* y *MPL* resulta negativo. Se descarta también reordenamiento del receptor de célula T.

El cariotipo de médula ósea resulta 46XY,(3;5)(p22;q32) y el screening de reordenamiento de genes de fusión tirosina-cinasa (*PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCM1-JAK2*) mediante FISH resulta positivo para el reordenamiento *PDGFRB*.

El estudio molecular mediante RT-PCR descarta la mutación de *KIT* D816V propia de la mastocitosis.

El panel de secuenciación masiva de patología mieloide demuestra el reordenamiento *GOLGA4-PDGFRB* consecuencia de la t(3;5)(p22;q32). También se detectan variantes patogénicas en los genes *SF3B1* y *ASXL1* con una frecuencia alélica del 44%.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO CITOLÓGICO

El **aspirado de médula ósea** muestra una médula ósea (MO) de aspecto hipercelular con hiperplasia de la serie mieloide que desplaza a la serie eritroide (relación mieloide/eritroide de 9/1).

Destaca un aumento de la diferenciación eosinófila, que representa aproximadamente un 42% de la celularidad total. Se observan eosinófilos maduros e inmaduros con distribución anómala de la granulación citoplasmática. Los precursores mieloides presentan abundante granulación basófila que dificulta la identificación del estadio madurativo celular. Como conclusión, médula ósea compatible con neoplasia mieloproliferativa crónica con eosinofilia.

Histológicamente se observa una médula ósea hipercelular con un 95% de la celularidad hematopoyética a expensas sobre todo de la serie mielomonocítica observándose maduración y un predominio de la serie eosinófila. El resto de la celularidad es mieloperoxidasa positivo, CD34 negativo e intensamente positivo para lisozima y CD68 identificándose como celularidad mielomonocítica. La serie eritroide y megacariocítica se encuentran disminuidas. No se observa un incremento de blastos (1%) ni de mastocitos (2%). Médula ósea sugestiva de leucemia mielomonocítica crónica (**Figura 3**).

EVOLUCIÓN

El diagnóstico definitivo del paciente es de neoplasia mieloide/linfoide con reordenamiento *GOLGA4-PDGFRB*, entidad reconocida dentro de las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia (NML-eo) con genes de fusión tirosina-cinasa (TK) en ambas clasificaciones vigentes (WHO, 2022 e ICC, 2022). Se inicia tratamiento con Imatinib dada la buena respuesta de esta entidad a los inhibidores de tirosina-cinasa (ITK).

DESENLACE

A los dos meses de tratamiento con Imatinib 200 mg al día alcanza respuesta hematológica completa. Posteriormente el paciente presenta toxicidad pulmonar por Imatinib lo que obliga a interrumpir el tratamiento. Tras revisión de la bibliografía, se decide iniciar tratamiento con Nilotinib 150 mg/12h. Actualmente tras 20 meses de tratamiento con Nilotinib el paciente persiste en respuesta hematológica con respuesta citogenética y molecular.

DISCUSIÓN

El diagnóstico preciso de la causa subyacente de la HE teniendo en cuenta criterios histopatológicos, clínicos, de laboratorio, citogenéticos y moleculares es esencial para establecer el plan de tratamiento adecuado. Es importante descartar HE secundaria causada por la expansión reactiva de eosinófilos que puede asociarse a una amplia gama de enfermedades no neoplásicas (alergias, infecciones, trastornos inmunes o inflamatorios) o neoplásicas (neoplasias malignas hematológicas o sólidas). La HE primaria (clonal/neoplásica) se caracteriza por la proliferación neoplásica de eosinófilos y puede asociarse con cualquiera de las neoplasias mieloides y/o linfoides definidas por la WHO. Varios genes de fusión TK desregulados se han implicado en la patogénesis de las NML-eo.

El diagnóstico de NML-eo con reordenamiento *PDGFRB* requiere de la presencia de t(5;12)q31q33 o de otra traslocación que resulte en el gen de fusión *ETV6-PDGFRB* u otro reordenamiento de *PDGFRB* que resulte en un gen de fusión variante. Esta entidad se asocia a diferentes presentaciones clínicas como la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemia mieloide crónica (LMC) atípica, síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo, leucemia mielomonocítica juvenil y enfermedad medular en fase blástica o extramedular de linaje mieloide, linfoide o mixto.

Es la segunda en frecuencia dentro de las NML-eo con genes de fusión TK. La mediana de edad se sitúa sobre los 50 años y es más frecuente en varones. Debuta con leucocitosis marcada (medianas 31-51 $\times 10^9/L$), eosinofilia, precursores mieloides, monocitosis y blastos. La eosinofilia es moderada (3,5-4 $\times 10^9/L$), es un signo típico pero hasta en un 20% puede estar ausente. En el aspirado y biopsia de médula ósea se describe como hiper celular debido a una granulopoyesis activa con proliferación de eosinófilos, neutrófilos y sus precursores así como de mastocitos en forma de huso.

Se recomienda la búsqueda de reordenamientos *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3* y *ABL1* ante alteraciones en el cariotipo en 4q12, 5q31-33, 8p11, 9p24, 13q12 y 9q34 respectivamente. También en casos de eosinofilia no reactiva y no asociada a entidades como LMC BCR-ABL1 o leucemia mieloblástica aguda con inv(16) y mastocitosis sistémica con hipereosinofilia o asociada a neoplasia hematológica con mutación *CKIT* ausente.

Las NML-eo responden a dosis bajas de inhibidores de tirosina cinasa (ITK). Imatinib es el tratamiento de elección con una dosis de 100 a 400 mg/día.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerds, A. T., Gotlib, J., Bose, P., Deininger, M. W., Dunbar, A., Elshoury, A., ... & Sundar, H. (2020). Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and TK fusion genes, version 3.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 18(9), 1248-1269
2. Pozdnyakova, O., Orazi, A., Kelemen, K., King, R., Reichard, K. K., Craig, F. E., ... & Wang, S. A. (2021). Myeloid/lymphoid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangements of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1 or with PCM1-JAK2. American journal of clinical pathology, 155(2), 160-178
3. Khoury, J. D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J. F., ... & Hochhaus, A. (2022). The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia, 36(7), 1703-1719.

B ICITOPENIA Y MONOCITOSIS A ESTUDIO

Autores: A. Cámara, I. Pastor-Galán, B. Ferrer, P. Amat, MJ. Remigia

Centro: Hospital Clínico Universitario de Valencia

Resumen

- Un 15% de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica se diagnostican en Fase de Aceleración o de Crisis Blástica siendo lo más frecuente blastos de estirpe mieloide.
- La morfología de la SP y la MO con presencia de mieleemia es de gran ayuda para sospechar el antecedente de LMC.
- Las pruebas citogenéticas y moleculares son concluyentes para el diagnóstico diferencial entre diferentes patologías, lo que demuestra la importancia de un diagnóstico integrado.

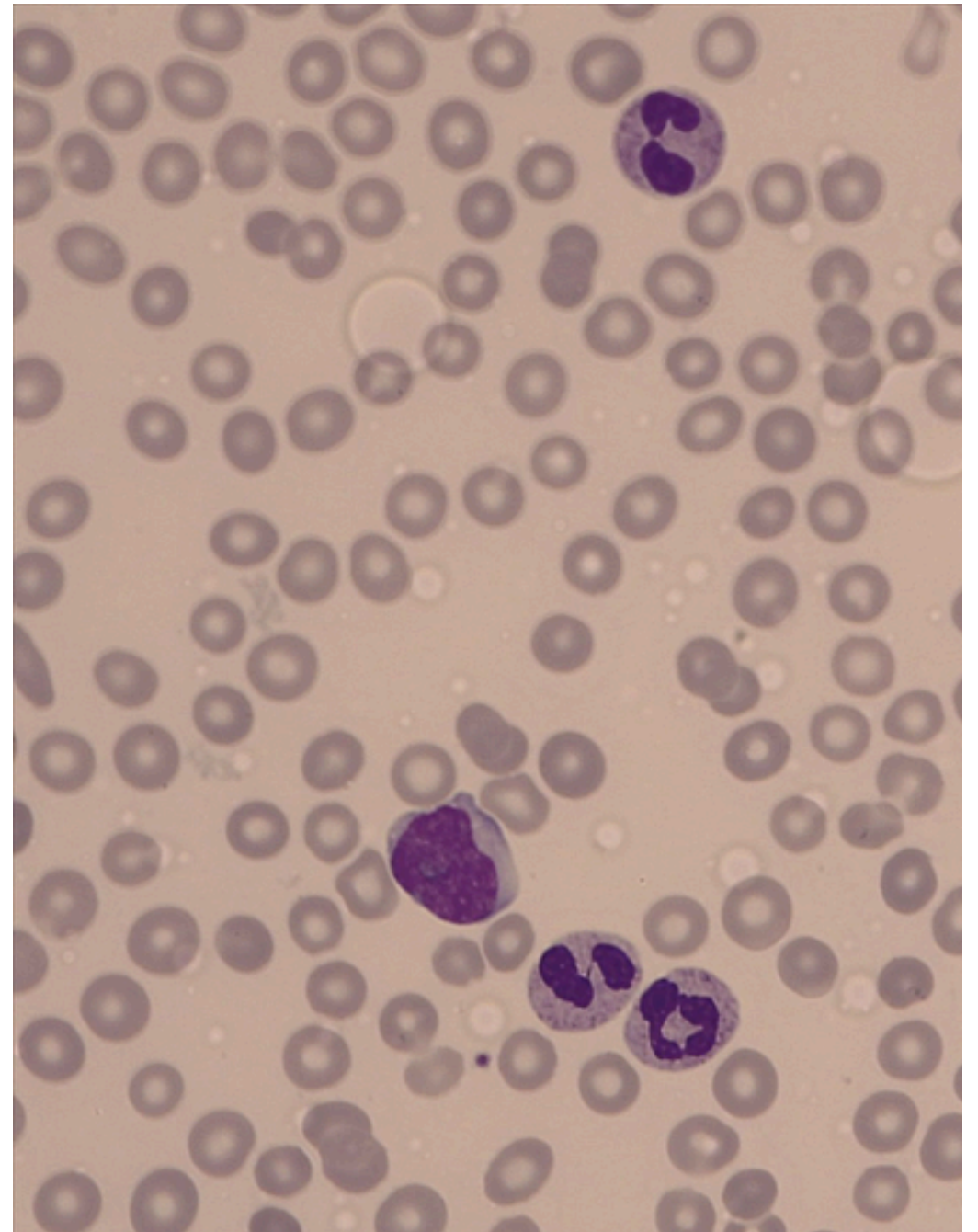


Imagen 1. May-Grünwald-Giemsa 50x.

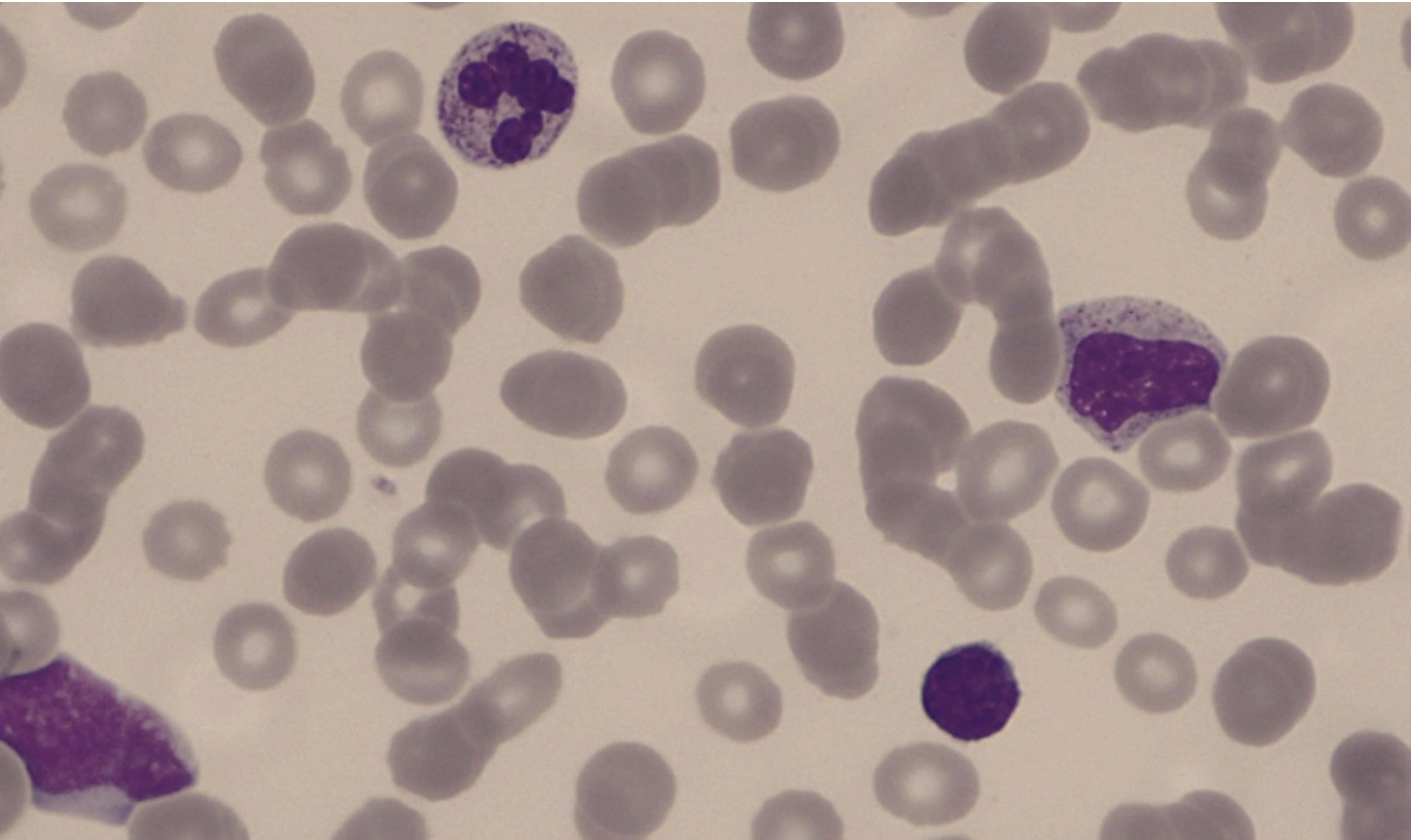


Imagen 2. May-Grünwald-Giemsa 100x.

INTRODUCCIÓN

Mujer de 59 años que acude al servicio de Urgencias avisada desde el Laboratorio de Hematología por alteraciones en una analítica realizada de manera ambulatoria en su centro de Salud.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Tratamiento habitual con simvastatina y lorazepam de manera puntual.

Durante la anamnesis dirigida la paciente refiere astenia de intensidad progresiva en los últimos 15 días y aumento de la intensidad de una coxalgia izquierda que presenta desde hace 6 meses. Asocia sudoración profusa nocturna en las últimas 24 horas sin fiebre. No presenta otros síntomas B ni otra clínica por aparatos y sistemas. A la exploración destaca únicamente palidez mucocutánea, el resto anodino.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Hemograma:** leucocitos 19,65 x10⁹/L (neutrófilos 10,76 x10⁹/L, linfocitos 4,46 x10⁹/L, monocitos 4,37 x10⁹/L), hemoglobina 9,8 g/dL, VCM 91 fL, plaquetas 67 x10⁹/L.
- **Bioquímica:** PCR de 190,8 mg/L (0-5mg/dL), LDH 1.549 U/L (125-220 U/L) y VSG 105 mm (0-20 mm). Función renal y hepática normal.
- **Inmunofenotipo de sangre periférica:** 8% de células que coexpresaban CD34+, CD19+, CD10+, CD38+ y CD58+. Fenotipo compatible con Leucemia linfoblástica aguda (LLA) B (Figura 1).
- **Inmunofenotipo de médula ósea:** población del 75% de células que se caracterizan por ser CD45-, CD19+, CD34+ y CD20+, TdT+, CD38+ y CD79a+ intracitoplasmático.

No se expresa CD33, ni CD15/CD65 pero si hay una leve expresión de CD66 y coexpresión de CD13 sin CD117 (Figura 2). Sugestivo de infiltración por LLA.

- **Cariotipo médula ósea:** Se observa la presencia de dos clones: 11 metafases presentan una t(9;22)(q34;q11) y 5 metafases presentan monosomía del cromosoma 7 junto con un isocromosoma 9 con t(9;22)(q34;q11) (Figura 3).
- **FISH:** reordenamiento *BCR::ABL* en el 98% de los núcleos analizados (células CD15 y CD34).
- **Biología molecular sangre:** el estudio de PCR cualitativa del transcrito *BCR::ABL* es positiva. Se identifica el transcrito b2a2.
- **Biología molecular médula ósea:** No se detectan copias de *BCR::ABL1 mbcr* (p190) ni *mubcr* (p230). Se detecta expresión de transcrito *BCR::ABL1 p210 (Mbcr)*.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO CITOLÓGICO

- **Frotis de sangre periférica (SP):** anisopoiquilocitosis eritrocitaria. Trombopenia confirmada. Fórmula manual: 2% mielocitos, 5% metamielocitos, 13% cayados, 37% neutrófilos, 1% basófilos, 18% linfocitos. Se observa un 24% de blastos de tamaño intermedio con núcleo de contorno irregular, citoplasma escaso sin granulación , núcleo amplio con cromatina laxa y presencia de nucléolo. Frotis compatible con leucemia aguda (Imagen 1 y 2).
- **Aspirado de médula ósea (MO):** abundante grumo medular con abundante celularidad valorable. Hematopoyesis normal prácticamente ausente. Presencia de megacariocitos discretamente disminuidos. Se observan algunos progenitores eritroides inmaduros de aspecto normal. La seré granulocítica está prácticamente ausente. La población mayoritaria corresponde al 78% del total y está formada por blastos de hábito linfoide.

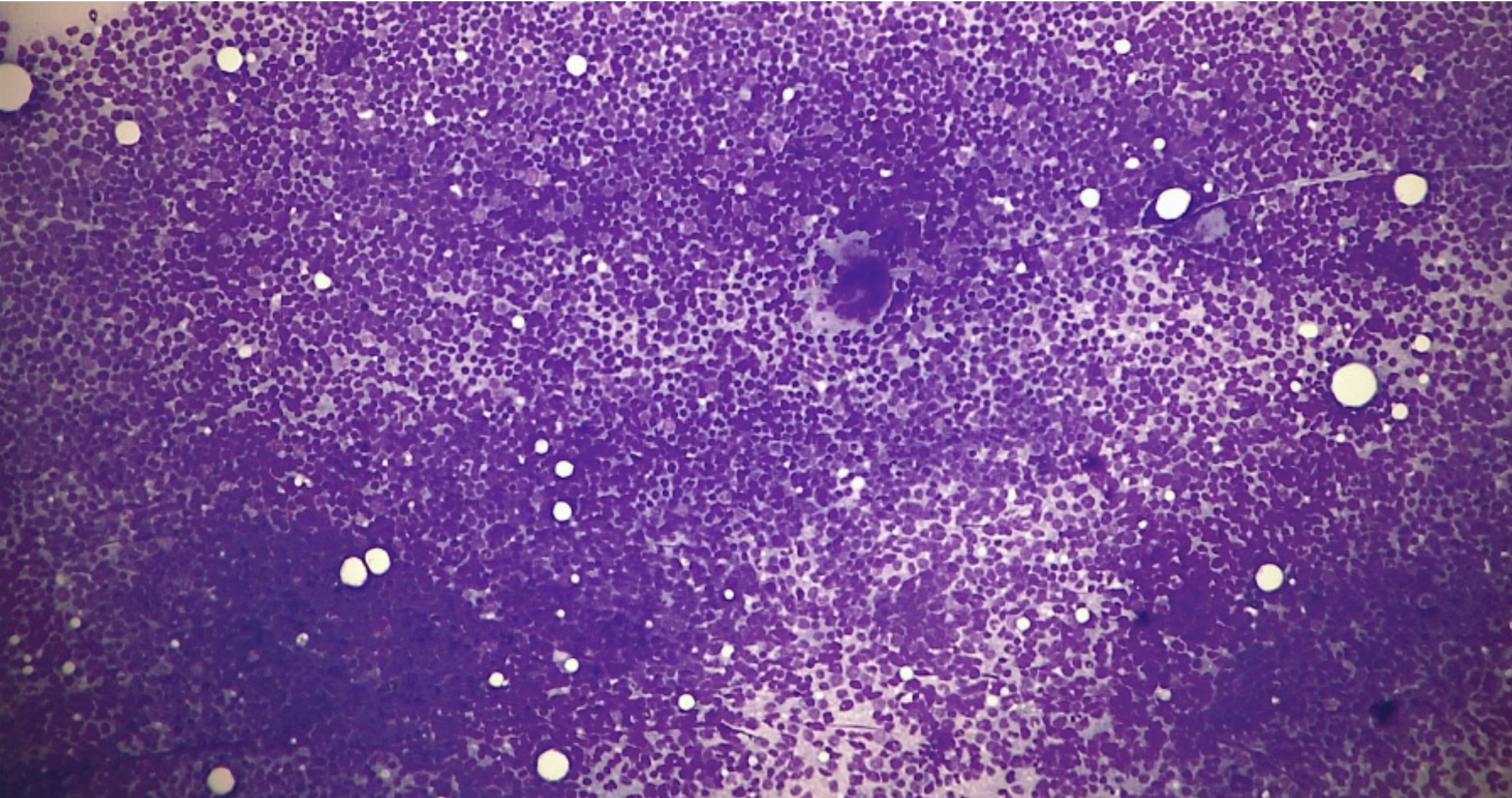


Imagen 3. May-Grünwald-Giemsa 10x.

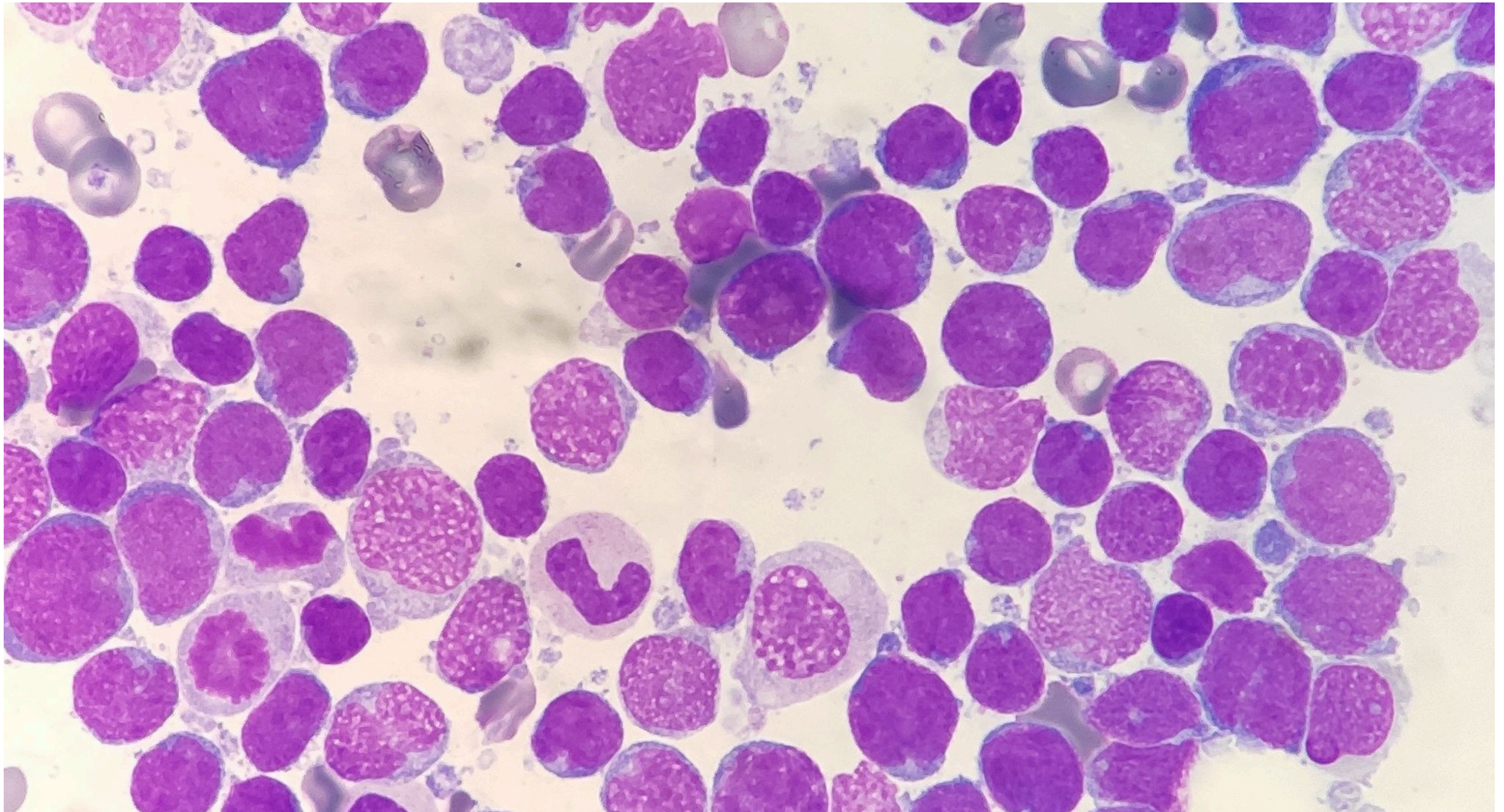


Imagen 4. May-Grünwald-Giemsa 100x.

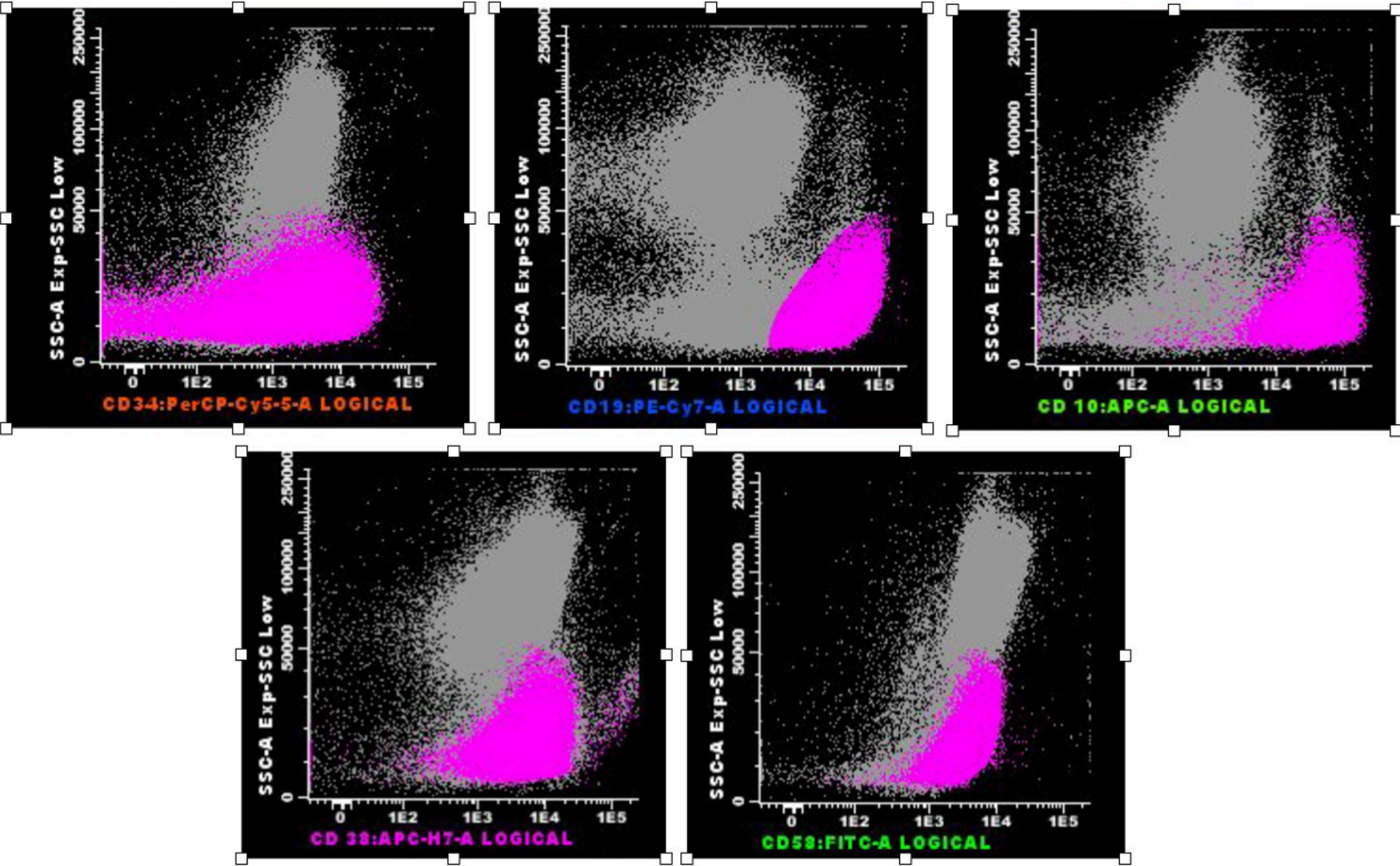


Figura 1

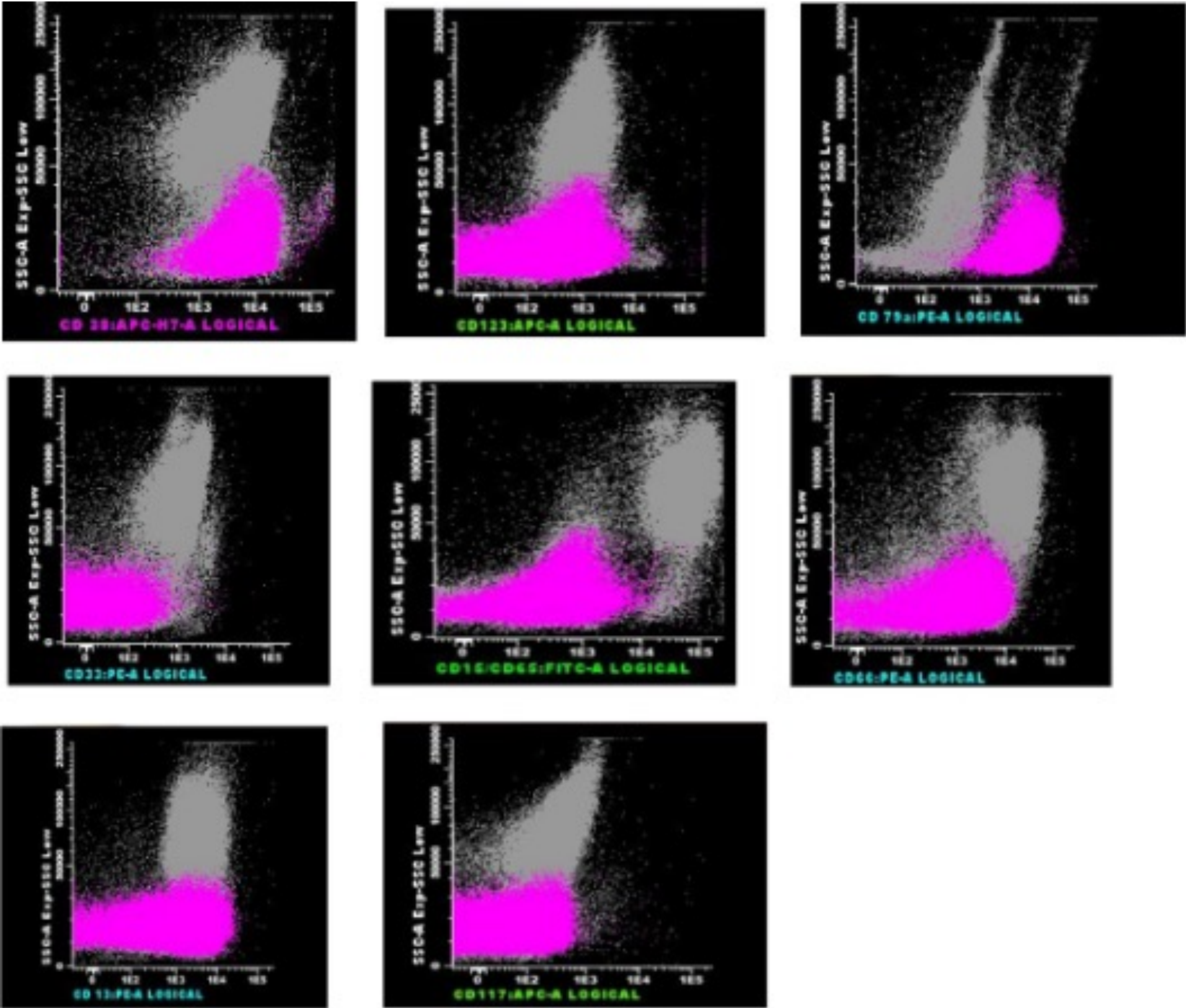


Figura 2

Morfológicamente son de tamaño pequeño-intermedio con algunos de gran tamaño, con alta relación núcleo-citoplasma, citoplasma escaso sin granulación, contorno nuclear redondeado, algunos de ellos con hendidura nuclear, cromatina laxa y presencia de nucleolo (**Imagen 3 y 4**).

- **Tinción de Perls** sin hierro medular de depósito. No se observan sideroblastos en anillo. Mieloperoxidasa negativa.

EVOLUCIÓN

Tras detectar la presencia de la traslocación del cromosoma Philadelphia (Ph) o t(9;22) (q34;q11) tanto en la línea mielode madura (células seleccionadas por CD15) como en las células inmaduras (células selecciones CD34). Junto con la detección del transcrito mayor BCR (p210) y la presencia de mielemia tanto en la morfología de la extensión de SP como en el aspirado de MO, concluimos el diagnóstico final de una crisis blástica de fenotipo linfoide de una Leucemia Mieloide Crónica (LMC) no diagnosticada previamente. Se revisaron analíticas previas en las que no se observaban alteraciones relevantes, únicamente una discreta trombocitosis.

DESENLACE

Ante diagnóstico de una crisis blástica linfoide de LMC se inicia tratamiento según protocolo LAL-Phi 08 de Pethema con Prefase e Inducción junto con imatinib 600mg.

En el periodo de tiempo entre el inicio de la Inducción y el seguimiento de consultas externas se remiten los resultados de las mutaciones del gen ABL1 objetivando la mutación Phe359Val (fenilalanina por valina), lo que le confiere resistencia a imatinib y nilotinib, siendo sensible a dasatinib, bosutinib, ponatinib. Se cambia, por tanto, el inhibidor de tirosina cinasa a dasatinib.

La paciente recibió una consolidación dentro del protocolo LAL Phi 08 y posteriormente se sometió a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico familiar HLA idéntico con acondicionamiento de intensidad reducida.

En la valoración de enfermedad a los 2 años mantiene una Respuesta Molecular Mayor (RMM) y continúa en tratamiento con dasatinib.

DISCUSIÓN

El cromosoma Filadelfia (Ph), es un cromosoma 22 diminuto que surge como resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 (gen ABL) y 22 (gen BCR). Ello da lugar a la síntesis de una proteína BCR::ABL1 con actividad tirosina cinasa continuamente activa. La proteína ejerce un estímulo que provoca la proliferación de la línea celular mieloide en la MO con el consiguiente aumento en sangre periférica de las células en distintos estadios madurativos en el caso de la LMC o del linfoblasto B en el caso de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+.

Existen tres formas de oncoproteína BCR-ABL en función del punto de ruptura dentro del gen BCR. La más frecuente es la proteína p210 (b2a2 y b3a2) que se encuentra en la mayoría de los casos de LMC y en un tercio. De las LAL Ph+ del adulto. La proteína p190 (e1a2) se expresa en el resto de las LAL Ph+ del adulto y rara vez en pacientes con LMC. Por último, la proteína de fusión p230 (e19a2) se asocia a la variantes neutrofílica de la LMC, caracterizada por escasa mielemia y presencia de trombocitosis. La LMC se caracteriza por una evolución en tres fases:

1. Fase crónica: En el 85% de los casos el diagnóstico se realiza en la fase crónica. En el 40% de los casos la enfermedad se diagnostica de manera casual al realizar un hemograma.
2. Fase de aceleración: aparición de síntomas sistémicos, cambio en la proporción de los elementos inmaduros y desarrollo de alteraciones genéticas complejas.

3. Crisis blástica: transformación en leucemia aguda de estirpe mieloide o linfoide (>20% de blastos en MO o SP).

Nuestra paciente al diagnóstico tenía un 24% de blastos en SP y un 78% en MO con fenotipo linfoide, con la posibilidad diagnóstica tanto de una LLA Ph como de una LMC en crisis blástica linfoide. La presencia de mieleemia tanto en la SP como en la MO nos hizo plantearnos la posibilidad de que el diagnóstico final era una crisis blástica linfoide de LMC. La presencia del cromosoma Ph tanto en las células progenitoras CD34+ como en los neutrófilos maduros CD15+ confirmaron nuestra sospecha.

lymphoid blast phase as an initial presentation. Acta Biomed. 2018 Apr 3;89(3-S):38-44.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steegman Olmedillas JL, Casado Montero LF, Giraldo Castellano P, Gómez Casares MT, Jiménez Velasco A, Pérez Encinas M, García Gutiérrez V, Hernández Boluda JC, Sánchez-Guijo Martín F. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica. Edición 2020. Barcelona: MFAR, 2020.
2. Soliman DS, Amer AM, Mudawi D, Al-Sabbagh Z, Alkuwari E, Al-Sabbagh A, Ibrahim F, Yassin MA. Chronic Myeloid Leukemia with cryptic Philadelphia translocation and extramedullary B-

PANCITOPENIA EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RESPUESTA COMPLETA

Autores: I. Arroyo, A. Cámara, P. Amat, M.J. Remigia, I. Pastor

Centro: Hospital Clínic Universitari, València

Resumen

- La Histoplasmosis es una infección producida por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, infrecuente en nuestro medio, siendo diagnosticada principalmente en pacientes migrantes que provienen de regiones endémicas.
- La forma más grave de Histoplasmosis aparece en pacientes inmunodeprimidos con un cuadro clínico que puede afectar a la médula ósea y el sistema reticuloendotelial y el tratamiento se realiza con antifúngicos de manera prolongada.
- Es importante el diagnóstico diferencial con otras entidades que son más frecuentes en nuestro medio como la Leishmaniasis, que cursan con un cuadro clínico muy similar, o la Peniciliosis.

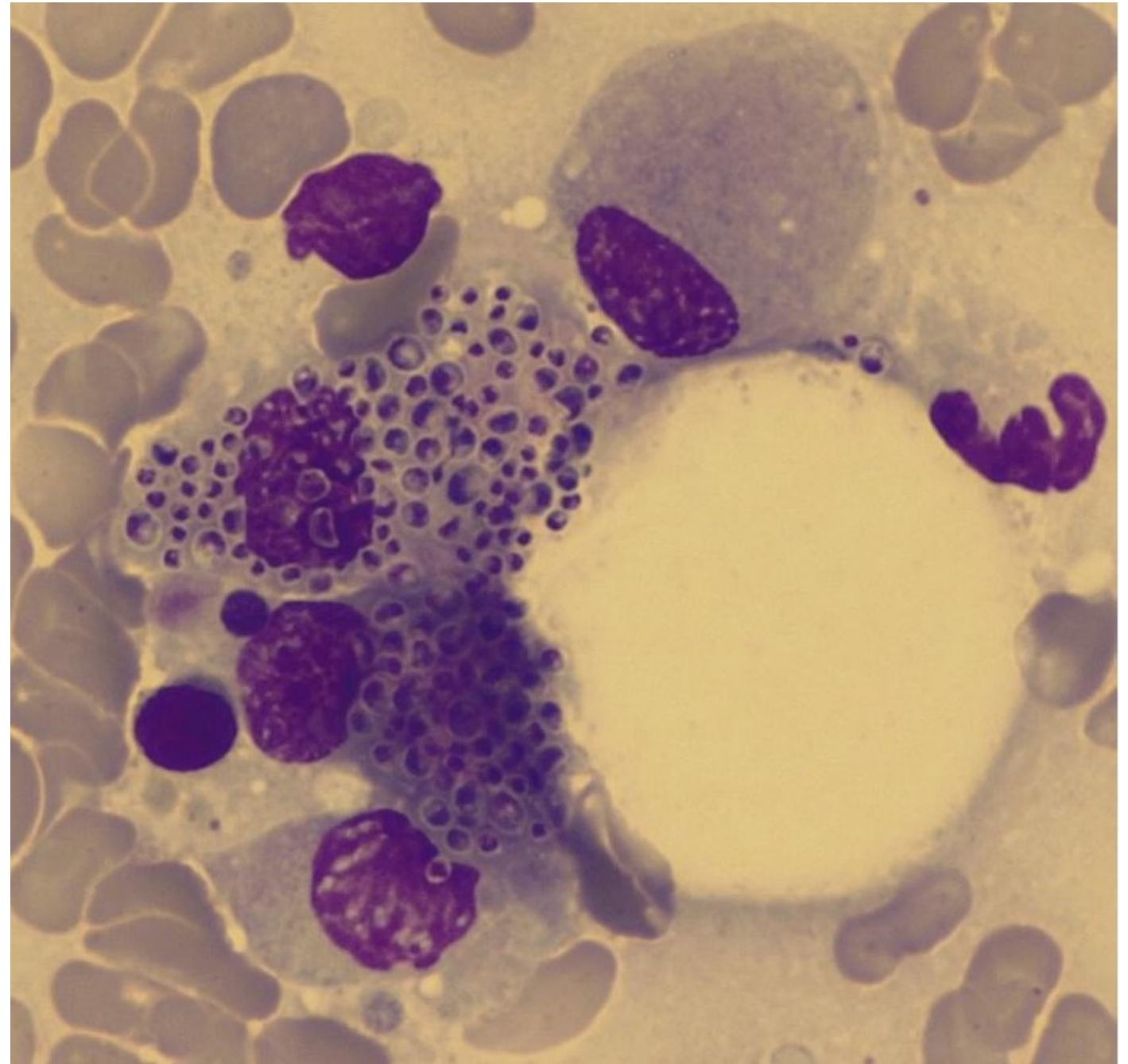


Imagen 1. May-Grünwald-Giemsa 100x.

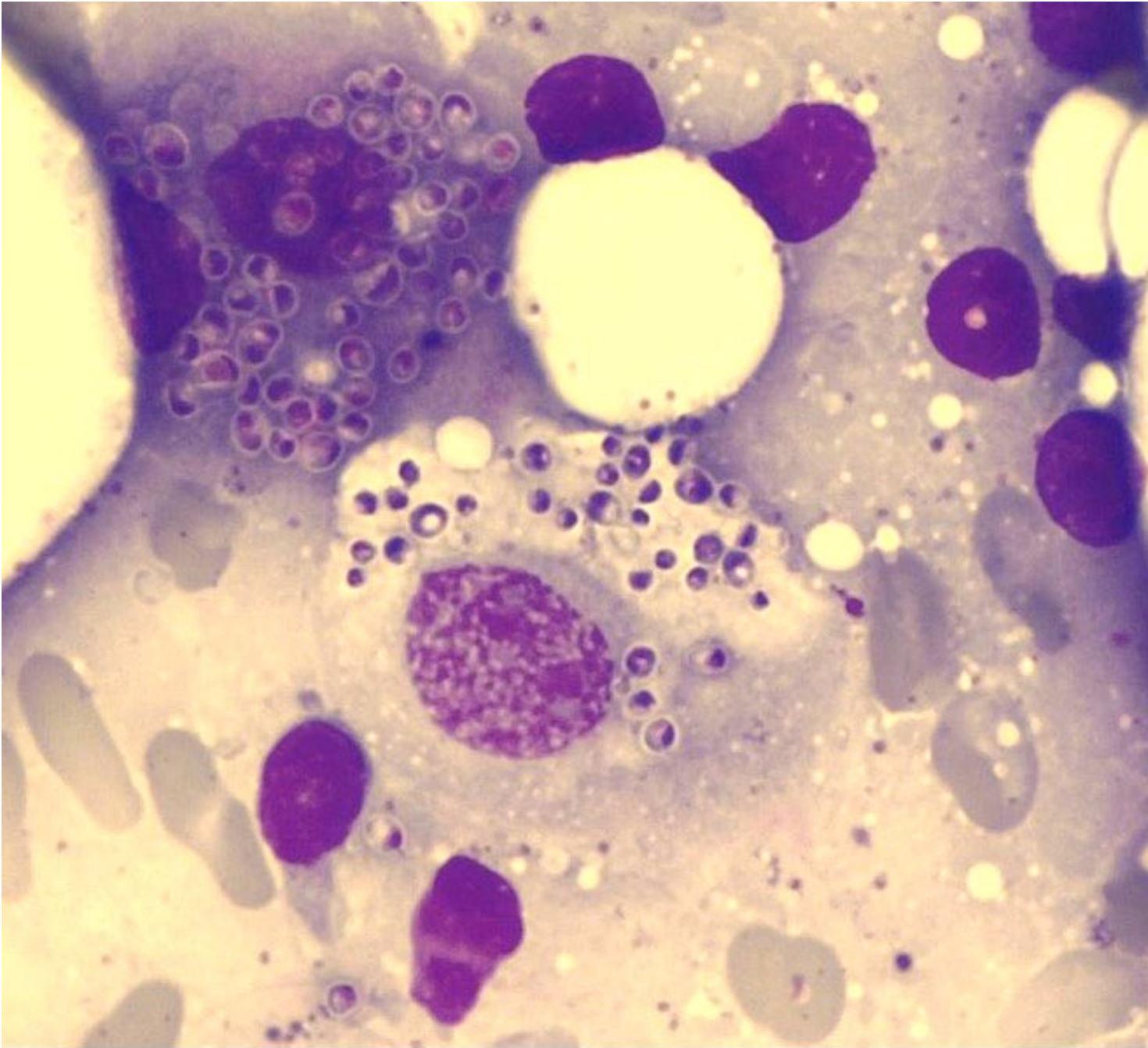


Imagen 2. May-Grünwald-Giemsa 100x.

INTRODUCCIÓN

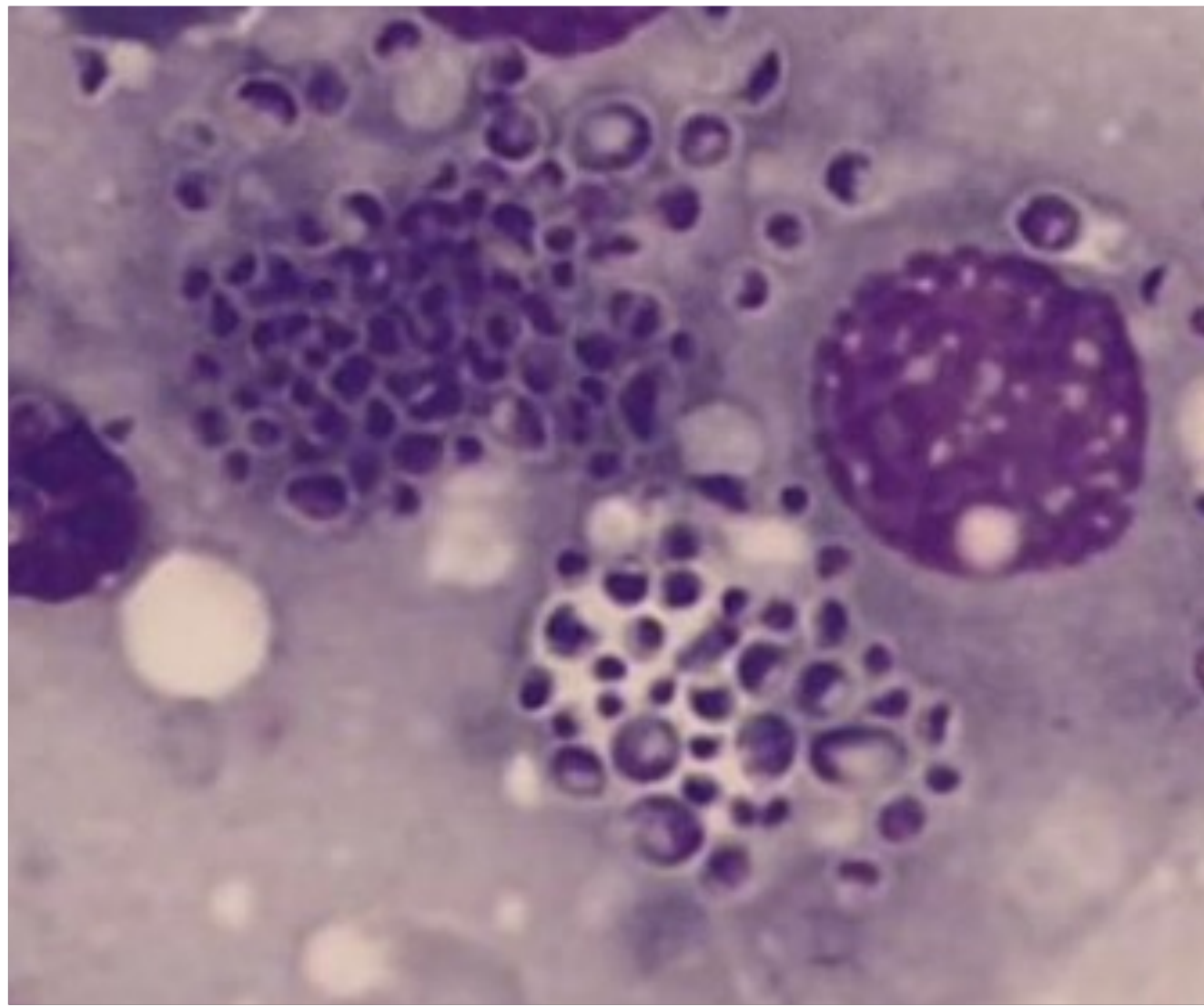
Mujer de 76 años con antecedente de Mieloma Múltiple (MM) IgG Kappa en respuesta completa (RC) que acude a urgencias por fiebre y odinofagia.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente natural de Argentina, que reside en España desde hace 38 años. Como antecedentes personales es alérgica a β -lactámicos e hipertensa.

Acude a Urgencias, en el día +9 del ciclo 28 de tratamiento con lenalidomida-dexametasona, por fiebre de hasta 39°C de una semana de evolución y odinofagia desde hace 15 días, sin clínica respiratoria asociada. Además, presenta un foco séptico en el último molar de la arcada dentaria superior derecha que se valoró por Cirugía Maxilofacial la semana anterior y fue tratado con clindamicina, pendiente de realizar exodoncia, así como un cuadro presincopeal que atribuye a una importante sensación de astenia.

A la exploración física la paciente se encontraba con tendencia a la hipotensión con cifras de 83/52 mmHg, siendo el resto de las constantes normales, y únicamente destacando a la exploración física presencia de equimosis en extremidades superiores e inferiores.



Ampliación

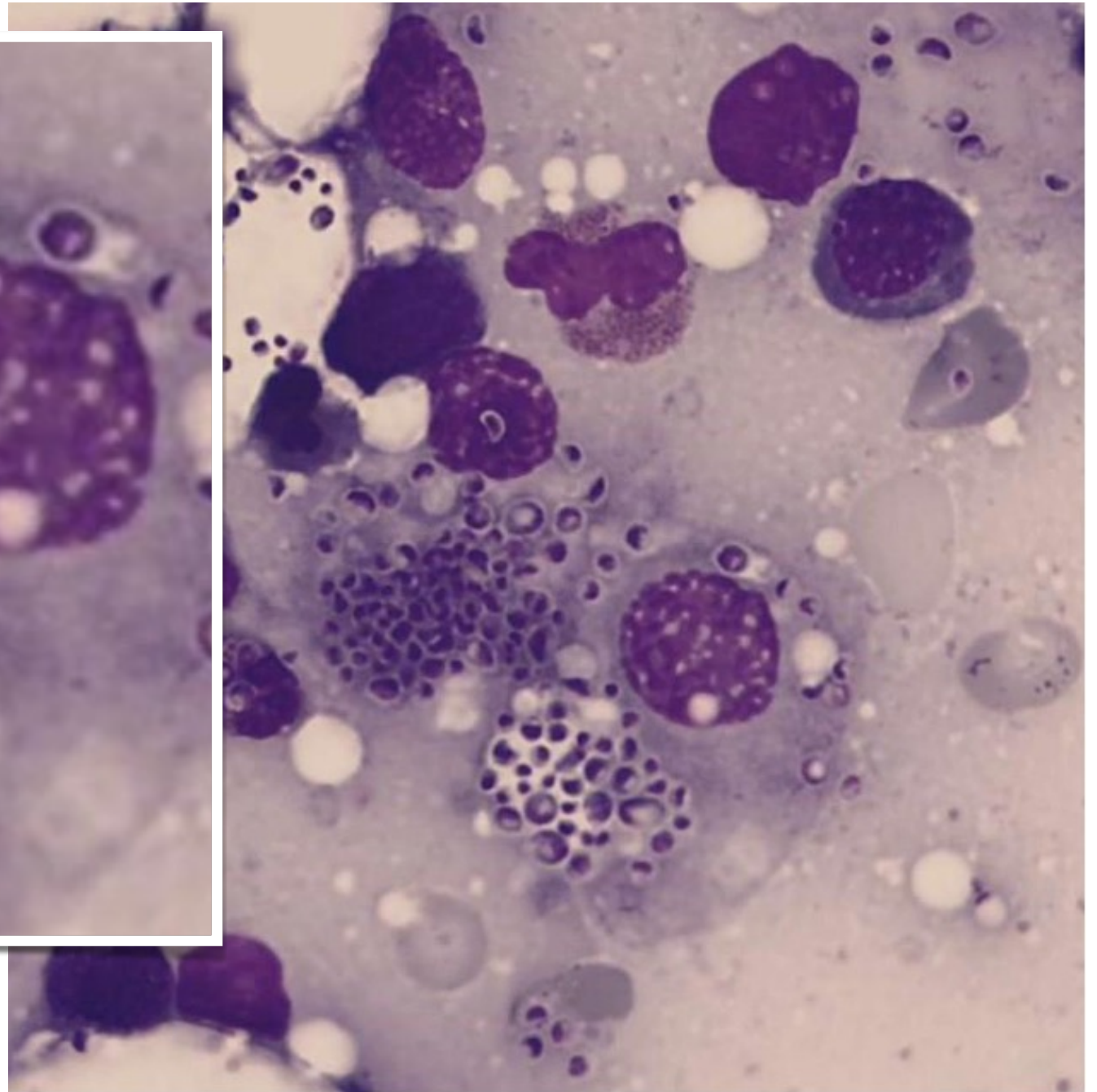


Imagen 3. May-Grünwald-Giemsa 100x.

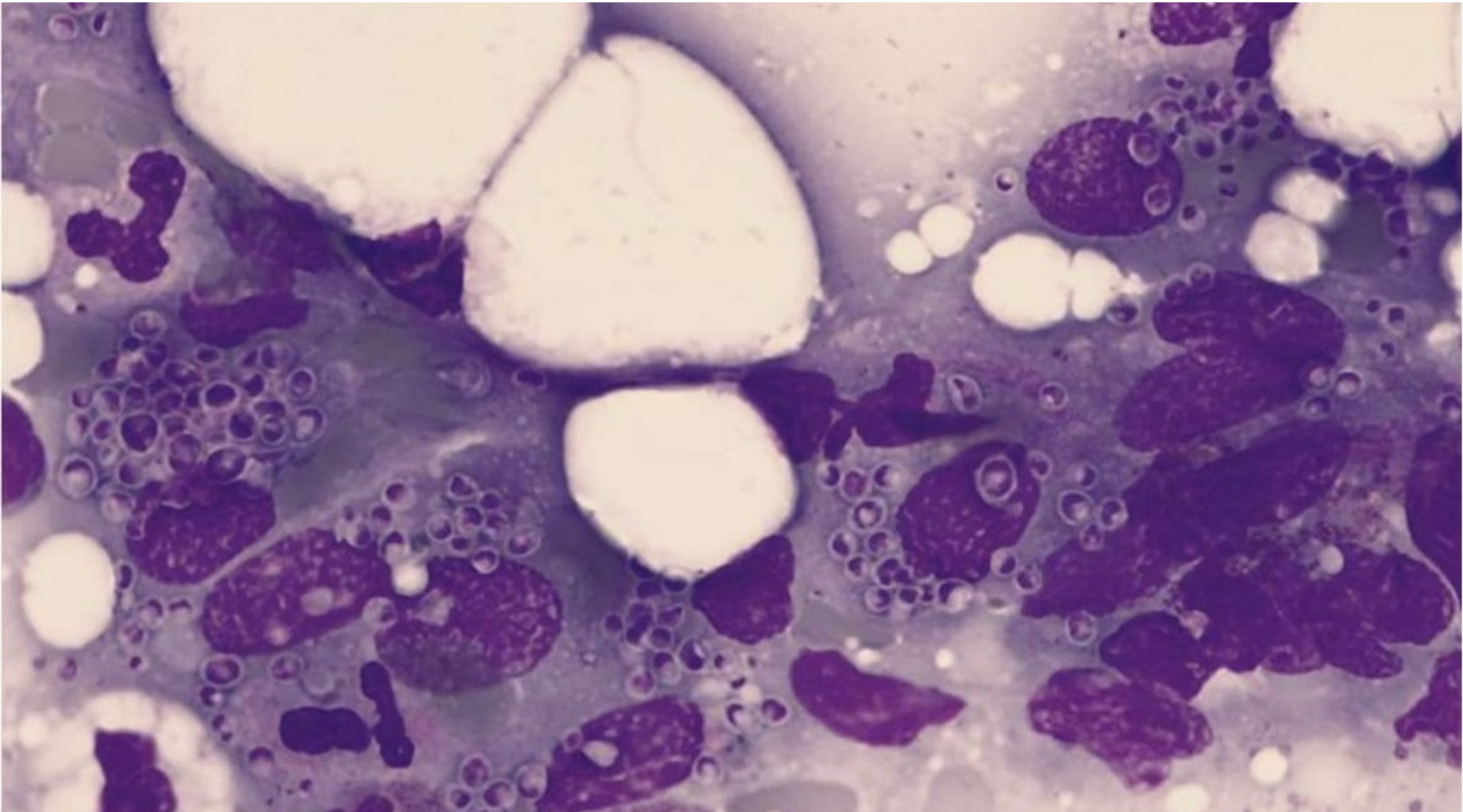


Imagen 4. Histoplasmosis. May-Grünwald-Giemsa 100x.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Hemograma:** Hemoglobina 8,5 g/dL, VCM 94 fl, Leucocitos 0,71 x10⁹/L (Neutrófilos 0,41 x10⁹/L, Linfocitos 0,19 x10⁹/L, Monocitos 0,09 x10⁹/L), Plaquetas 8 x10⁹/L.
- **Bioquímica:** Creatinina 1,70 mg/dL, Filtrado glomerular 29 mL/min, Calcio 7,2 mg/dL, Proteínas totales 4,5 g/dL, Bilirrubina total 1,37 mg/dL, LDH 495 U/L (valores normales: 240-480), PCR 211,3 mg/L, Procalcitonina 1,93 ng/mL
- **Hemostasia:** Ratio tiempo de protrombina 2,20; Índice de Quick 35%; INR 2,22; Ratio tiempo tromboplastina 1,40
- **Hemocultivos**, urinocultivo: negativos.
- **Radiografía de tórax:** sin hallazgos patológicos.
- **Ecografía abdominal:** ausencia de hepatomegalia y de esplenomegalia.
- **Serología** (incluyendo VIH y *Leishmania*): negativa.
- **Antígeno de *Leishmania* en orina:** negativo.
- **DNA de *Leishmania* en médula ósea:** negativo.
- **CD4:** 0,035 x10⁹/mcL.
- **PCR de Histoplasma en médula ósea:** positiva.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO CITOLÓGICO

- **Frotis de sangre periférica (SP):** pancitopenia confirmada. Fórmula manual: 10% cayados, 75% neutrófilos, 5% linfocitos, 6% monocitos, 1% metamielocitos, 1% eosinófilos, 1% basófilos. No se observan células inmaduras.

- **Aspirado de médula ósea (AMO):** Se observa una médula ósea ligeramente hipocelular con presencia de todas las líneas celulares. Los megacariocitos son normales en número con morfología dentro de la normalidad. Predominio de la serie mieloide sobre la serie eritroide con presencia de todos los estadios madurativos sin displasia, siendo llamativa la presencia de inclusiones citoplasmáticas en formas de la serie mieloide y principalmente en macrófagos, de morfología redondeada, que presentan una pared celular sin teñir, ofreciendo el aspecto de un halo claro. En estas inclusiones se observa, en el interior del citoplasma, una sola masa de cromatina más intensamente teñida de color violeta o azul oscuro y con una forma semilunar. El resto del citoplasma presenta un color celeste. Aunque se encuentran en forma predominante dentro de los macrófagos, también se observan extracelulares (**Imagen 1-4**).

EVOLUCIÓN

La paciente ingresa en el Servicio de Hematología con el diagnóstico de sepsis con foco en cavidad oral por foco dentario séptico +/- mucositis, neutropenia febril y pancitopenia secundaria al cuadro séptico.

Inicia tratamiento antibiótico intravenoso presentando mejoría clínica los días posteriores con resolución de la fiebre, así como mejoría de los parámetros analíticos bioquímicos y de coagulación. No obstante, la pancitopenia persiste más allá de 8 días desde el ingreso, por lo que se decide realizar un AMO para descartar progresión de enfermedad.

Dada la presencia de inclusiones citoplasmáticas en la MO, se realizó el diagnóstico inicial de Leishmaniasis y se inició tratamiento con anfotericina B. Con esta sospecha clínica, se realizaron diversas pruebas complementarias para confirmarlo, como son una serología, el antígeno de leishmania en orina, así como el DNA de Leishmania en médula ósea, siendo los resultados de todas estas pruebas negativas.

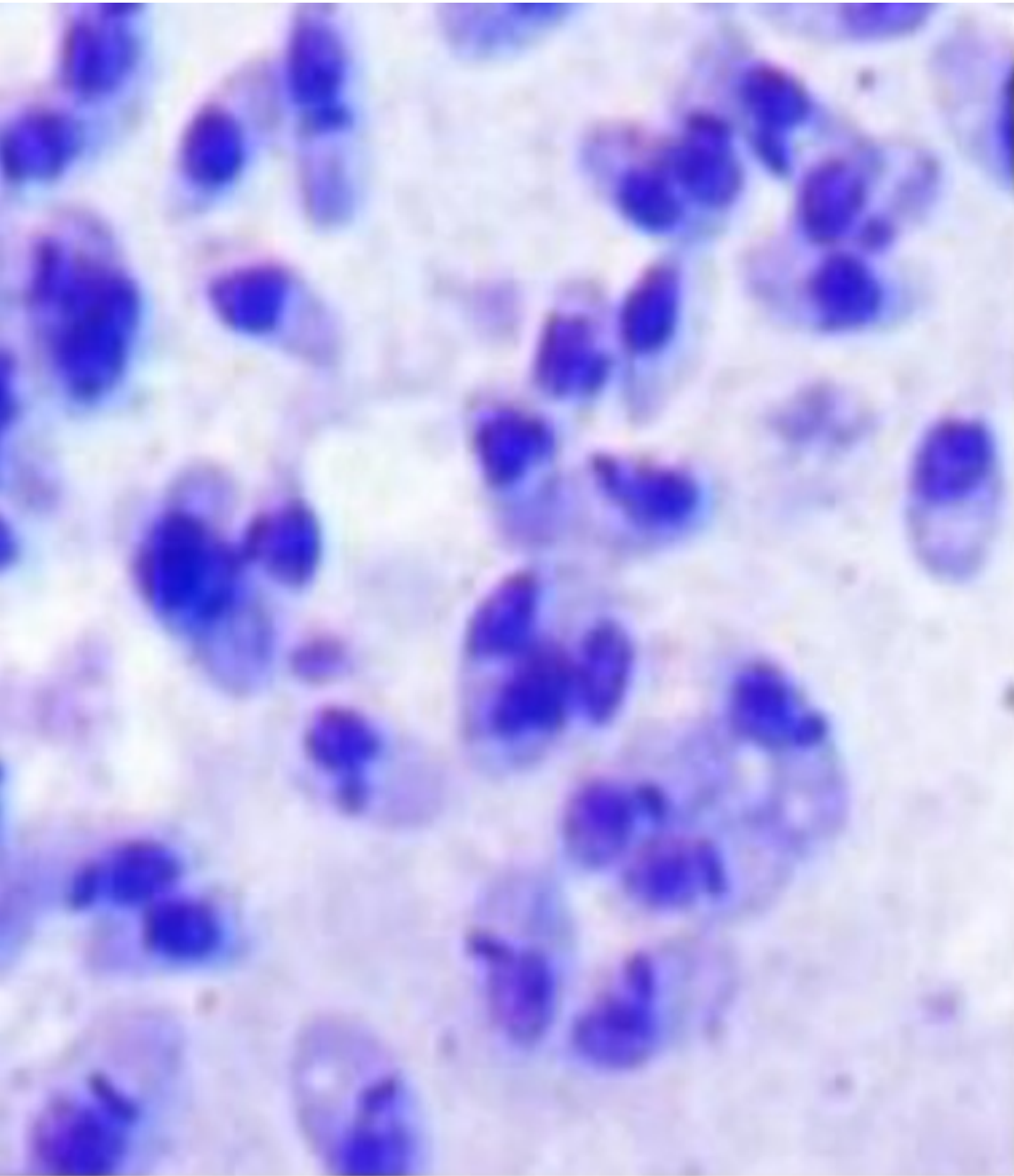


Imagen 5. Amastigotes de Leishmania

DESENLACE

Después de plantear un diagnóstico diferencial entre distintas entidades que tienen una presentación clínica similar en pacientes inmunodeprimidos y que a nivel morfológico en médula ósea aparecen como inclusiones citoplasmáticas (Tabla 1), principalmente en macrófagos y monocitos, se realizó una PCR de *Histoplasma capsulatum* de la médula ósea, siendo el resultado positivo. Se continúa el tratamiento con anfotericina B liposomal, ya iniciado ante la sospecha de Leishmaniasis, y posteriormente se continúa con isavuconazol.

Tras el alta, la paciente continuó tratamiento ambulatorio oral con isavuconazol hasta completar 12 meses de tratamiento. En la última visita a Consultas Externas la paciente se mantiene en respuesta completa de su enfermedad hematológica, presenta un hemograma con recuentos normales y no ha vuelto a presentar ningún episodio infeccioso.

Tabla 1

	LEISHMANIASIS	HISTOPLASMOSIS	PENICILIOSIS
Microorganismo	Protozoo	Hongo dimórfico	Hongo dimórfico
Localización	Comunidad de Madrid y área del Mediterráneo	Estados Unidos, Sudamérica, África	Sudeste asiático
Clínica	Fiebre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, adenopatías	Fiebre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, adenopatías	Fiebre, anemia, hepatomegalia, pérdida de peso, adenopatías, lesiones cutáneas

DISCUSIÓN

La Histoplasmosis es la infección producida por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* y se considera la micosis endémica más frecuente en Estados Unidos; en Europa se suele diagnosticar en migrantes que provienen de regiones endémicas de otros países, con un aumento de la población de riesgo como resultado del número cada vez mayor de personas que reciben inmunosupresión (enfermedades autoinmunes, cáncer, trasplante de órgano, etc.). La infección se produce tras la inhalación de microconidias (esporas producidas por la forma micelio del hongo) presentes en el suelo o el polvo contaminado con deposiciones de aves o murciélagos. El riesgo de infección es mayor cuando la tala de árboles o la destrucción de edificios genera esporas en el aire (p. ej., en sitios de construcción en áreas habitadas por pájaros o murciélagos) o al explorar cuevas. Al entrar en la vía respiratoria la infección inicial se desarrolla en los pulmones y suele permanecer localizada, pero puede diseminarse por vía hematógena a otros órganos si las defensas celulares del huésped no la controlan.

La mayoría de las histoplasmosis son asintomáticas o leves. La forma más grave es la histoplasmosis diseminada progresiva, con una tasa de mortalidad mayor del 90% en los casos que no reciben tratamiento. Se caracteriza por el compromiso del sistema reticuloendotelial, con hepatoesplenomegalia, adenopatías, compromiso de la médula ósea y, en ocasiones, úlceras bucales o digestivas. La evolución suele ser subaguda o crónica, con sólo síntomas inespecíficos y con frecuencia sutiles (p. ej., fiebre, cansancio, pérdida de peso, debilidad, malestar general).

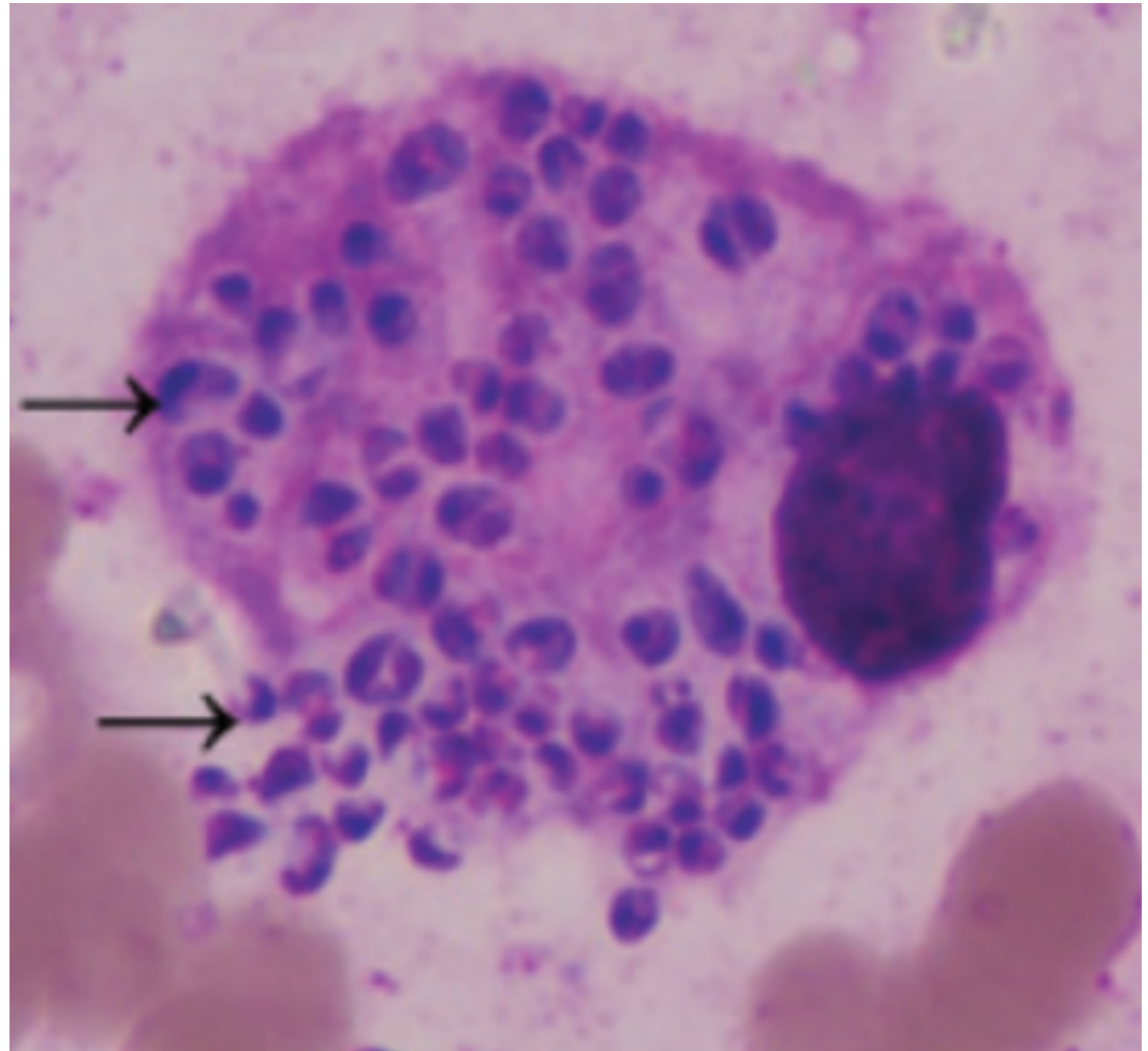


Imagen 6. Blastoconidias de *Penicillium marneffei*

La neumonía grave también es infrecuente, pero los pacientes con VIH o inmunodeprimidos pueden desarrollar una neumonía aguda grave similar a una infección por *Pneumocystis jirovecii*, además de hipotensión arterial, alteraciones del estado mental, coagulopatía...

Entre las pruebas para el diagnóstico destacan el cultivo, el “*gold standard*”, con el problema de que presenta un lento crecimiento (entre 4-6 semanas); la prueba más sensible para el diagnóstico es la detección del antígeno de *Histoplasma* en orina y sangre. La morfología en médula ósea es sugestiva pero nunca diagnóstica.

Las formas más leves no van a requerir tratamiento al tratarse de cuadros autolimitados, y en las formas más graves se utiliza la anfotericina liposomal intravenosa a dosis de 3 mg/kg, seguido de itraconazol 200-400 mg/día durante 12 semanas (en la forma pulmonar) o 12 meses (en la forma diseminada).

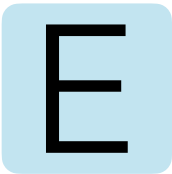
Es importante el diagnóstico diferencial con otras entidades que también aparecen en pacientes inmunodeprimidos, que cursan con pancitopenia, fiebre y hepato y/o esplenomegalia y que aparecen intracelularmente en macrófagos y monocitos en el estudio de la médula ósea:

- A. La Leishmaniasis, producida en nuestro medio principalmente por *Leishmania infantum*, un protozoo endémico en Madrid y en la cuenca del Mediterráneo. Morfológicamente presenta una forma ovoidea y tiene un citoplasma vacuolado levemente azul, un núcleo y un cinetoplasto (que corresponde a una cadena de ADN circular extranuclear), ambos de color púrpura (**Imagen 5**).
- B. La peniciliosis está producida por el hongo dimórfico *Penicillium marneffei* principalmente en el Sudeste asiático. La diferencia clínica principal es la aparición de lesiones cutáneas papulares, además de la fiebre, hepatomegalia y citopenias (principalmente anemia). Morfológicamente presenta una forma ovalada o redondeada, pudiendo observarse 1-2 pequeños núcleos teñidos de púrpura

oscuro y con un citoplasma azul claro. Se divide por fisión y por tanto se puede ver un tabique central que divide transversalmente el patógeno (Imagen 6).

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Medina-Piñón et al. *Histoplasma capsulatum* in the bone marrow of an HIV-infected patient. *International Journal of Infectious Diseases* 62 (2017) 6–7.
- 2. Arenas R. (1993) *Micología Médica Ilustrada. Histoplasmosis*. Madrid. Interamericana McGraw-Hill. p 201.
- 3. Akhoundi M., Downing T., et al. *Leishmania* infections: Molecular targets and diagnosis. *Molecular Aspects of Medicine* (2017); 57: 1-29.
- 4. Supparatpinyo K., Khamwan C., Baosoung V., et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in Southeast Asia. *Lancet* 1994; 344:110-113.
- 5. Kasper D, Fauci A, Stephen H, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison. Principios de Medicina Interna* [Internet]. 19 ed. Madrid: McGraw Hill; 2016.
- 6. Atlas del Grupo Español de Citología Hematológica.
- 7. Li Y., Lin Z., Shi X., et al. Retrospective analysis of 15 cases of *Penicillium marneffei* infection in HIV-positive and HIV-negative patients. *Microbial Pathogenesis* (2017). 105: 321-325.



ERDHEIM-CHESTER ENMASCARADO

Autores: Torres Macías L; Trejos Carvajal D; Cañigral Ortiz C; Fernández-Delgado Momparler M; Freixes García A; Espinosa Arnandis C; Ferrer Rodrigo A; Beltrán Archiles D, Blasco Ibañez V; Mas Esteve M; Buelvas de la Ossa K; Freiría Alberte C; Gascón Buj A; Serrano Picazo L; Clavel Pia J; Claros Barrachina N; Linares Latorre D; Martínez Gaspar T; García Boyero R.

Centro: Hospital General Universitario de Castellón

Resumen

- La enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) es una patología mielóide clonal con afectación multisistémica infrecuente que debuta con síntomas inespecíficos, entre ellos fiebre y dolor óseo. Se debe tener en cuenta durante la búsqueda etiológica. Una mujer de 72 años ingresó por fiebre, rash, bicitopenia y alteración del perfil hepático. En el PET se visualizó captación heterogénea de la médula ósea, por lo que se le realizó estudio medular en el que inicialmente se diagnosticó de SMPC/SMD empezando tratamiento con hidroxiurea. Ante mala tolerancia y empeoramiento de las citopenias se reevaluó la médula en la que se evidenciaron histiocitos espumosos PAS+, CD 68+, C163+ que junto a la detección de la mutación BRAFV600E orientó a la enfermedad ECD, compatible con la esclerosis en fémur derecho. Se inició tratamiento dirigido (Vemurafenib), pero la paciente falleció por infección por el virus SARS-CoV 19.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) es una neoplasia mielóide de origen clonal, infrecuente, caracterizada por la producción y acumulación de histiocitos espumosos en diferentes tejidos que presentan mutaciones somáticas en la vía de señalización MAPK/ERK (80%), siendo la más común de estas la BRAFV600E (56%).

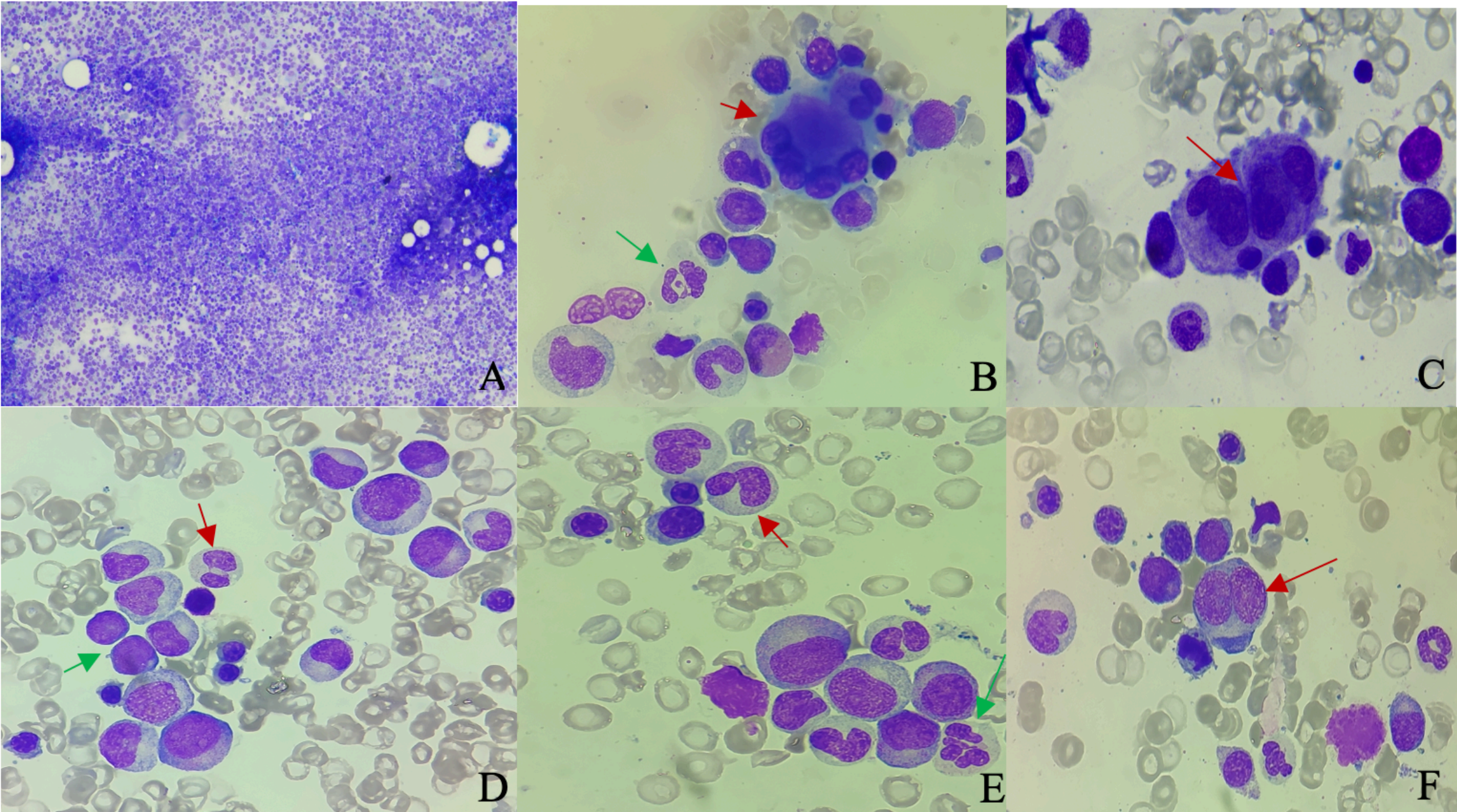


Figura 1. A) Aspirado de médula hipercelular May-Grünwald-Giemsa (10x). B) Megacariocito con núcleos dispersos (flecha roja) y serie mieloide hipogranular May-Grünwald-Giemsa 100x (flecha verde). C) Megacariocitos hipolobulados May-Grünwald-Giemsa 100x (flecha roja). D) Neutrófilos hiposegmentados May-Grünwald-Giemsa 100x (flecha roja) y blastos de aspecto mieloide (flecha verde). E) Neutrófilo hiposegmentado (flecha roja) y neutrófilo hipersegmentado May-Grünwald-Giemsa 100x (flecha verde). F) Eritroblasto binucleado (flecha roja) May-Grünwald-Giemsa 100x.

La ECD se caracteriza por afectación multisistémica, con síntomas variados e inespecíficos que dificultan el proceso diagnóstico de la misma. La afectación simétrica bilateral de los huesos largos es característica y detectada en el 80-95% de los casos, también pueden presentarse otros síntomas como xantelasmas, exoftalmos, ataxia, síntomas constitucionales, infiltraciones perinéfricas (58%) y periaórticas (46%) y afectación neurológica (hipofisiaria), que ocurre en 20-50% de los casos. (1).

Dada su baja incidencia, pero potencial evolución desfavorable, es importante tener conocimiento de ella para poder diagnosticarla en estadios tempranos e implementar de forma precoz el tratamiento específico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 72 años sin antecedente de interés. Acudió al Servicio de Urgencias por exantema maculopapular pruriginoso de extensión generalizada, petequias y fiebre de 39°C. Sin síntomas a nivel neurológico, digestivo o cardiopulmonar.

Analíticamente destacaba anemia microcítica de 8.6 g/dL, leucocitosis (13,4 x10³/ml) con neutrofilia (9,8 x10³/ml) y trombocitopenia (90 x10³/ml).

En la extensión de sangre periférica se objetivó anisopoiquilocitosis con presencia de esquistocitos, dacriocitos, dianocitos y estomatocitos, así como neutrófilos con rasgos displásicos como megaloblastosis, alteraciones de la segmentación e hipogranulación. Presentaba 2 eritroblastos por cada 100 leucocitos y 2% blastos.

Coombs directo negativo, con reticulocitos en rango, elevación de LDH y β2 microglobulina de 922 UI/L y 3,2 mg/L, respectivamente. Destacaba también alteración de enzimas hepáticas (GOT 65 UI/L, GPT 85 UI/L, GGT 213 UI/L), Bilirrubina directa (2,54 mg/dL) y elevación de vitamina B12 de >1.500 pg/mL. Sin hallazgos microbiológicos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La radiografía de tórax mostraba un aumento de opacidad en lóbulo superior derecho, por lo que se amplió un TAC TAP destacando un nódulo pulmonar de 23 x 16 mm en lóbulo superior derecho (LSD) sospechoso de malignidad. Debido a este hallazgo se amplió un PET-TC que corroboraba el hipermetabolismo (SUV 3,1) de dicho nódulo, una esplenomegalia con captación difusa y un aumento heterogéneo de la captación a nivel de medula ósea con posibles focos de infiltración sobre todo a nivel de D1, escápula izquierda y fémur derecho. La citología del lavado broncoalveolar descartó malignidad, aunque no se pudo acceder al nódulo para extraer muestra.

Ante alteración del perfil hepático se realizó colangio-RMN que evidenció esplenomegalia de 14 cm, sin otras alteraciones. Se realizó biopsia cutánea por exantema generalizado que diagnóstica urticaria vasculítica.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO CITOLÓGICO

Se realizó un aspirado medular ante las citopenias y hallazgos en PET-TAC. El aspirado medular fue hiper celular con representación de las tres series hematopoyéticas y rasgos displásicos en las tres series (**Figura 1**) asociando un 8% de monocitos en su mayoría atípicos, 13% de blastos de hábito mieloide, con presencia aislada de macrófago e histiocitos. Se amplió PCR de virus y *Leishmania spp.* por fiebre sin foco, siendo negativas. La citometría de flujo (CMF) confirmó el origen mieloide de los blastos al expresar CD34+, CD13+, CD38+, CD11b-.

La biopsia de médula ósea era hiper celular con predominio de la serie blanca, ausencia de blastos y fibrosis. Destacaba la formación de agregados de histiocitos PAS-, planteando el diagnóstico diferencial entre una reacción histiocítica pseudo-Gaucher y granulomas, por lo que se solicitó cultivo de micobacterias atípicas que fue negativo.

Posteriormente se amplió en esta muestra la tinción rojo Congo siendo negativa.

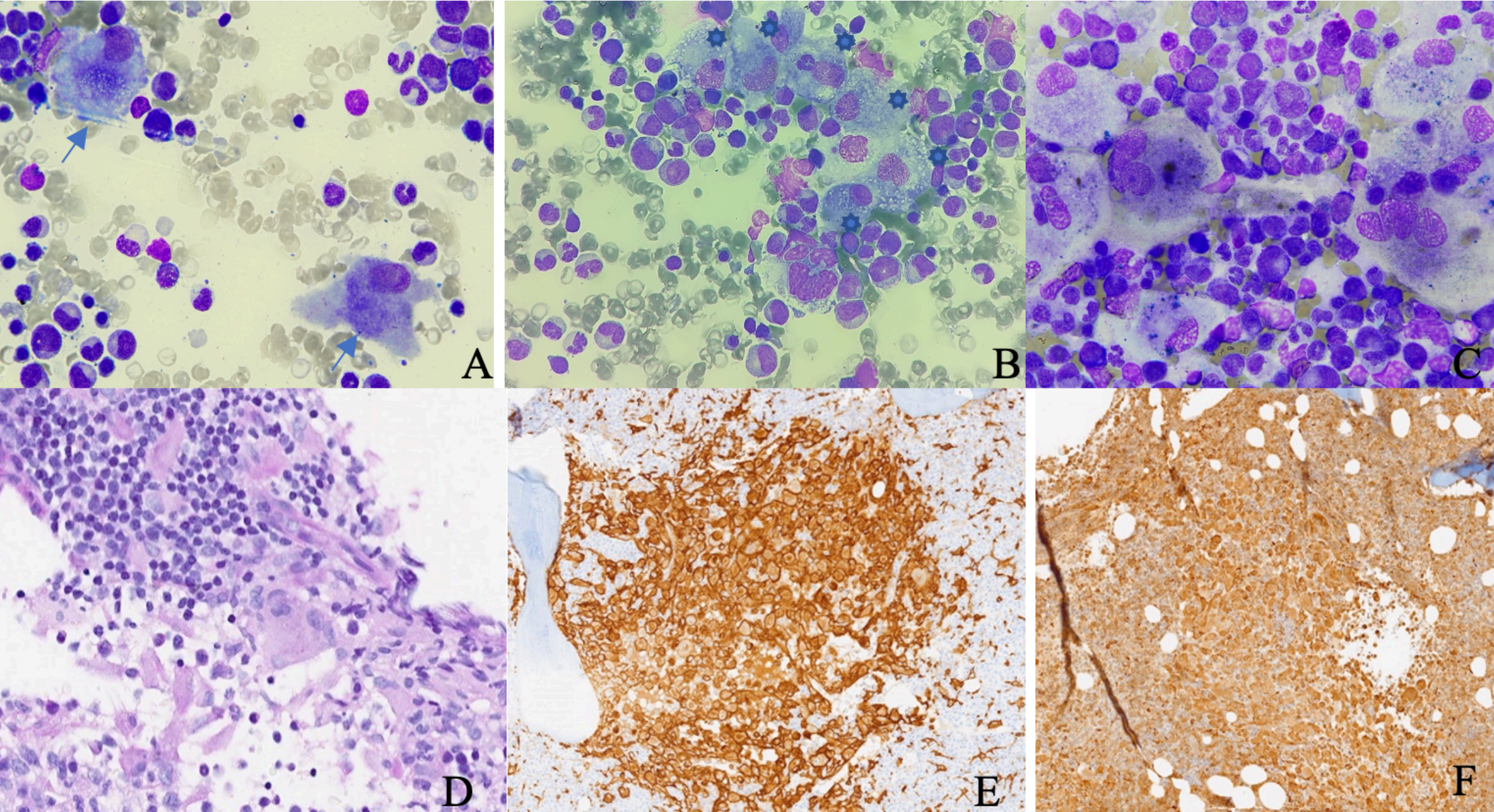


Figura 2. A) Aspirado de médula ósea. Histiocitos con citoplasma espumoso (flecha azul) May-Grünwald-Giemsa 60x. B) y C). Agrupación de histiocitos maduros (asterisco azul) 60x. D) Tinción IH de biopsia de médula ósea. Histiocitos PAS + 40x. E) CD163+ 40X. F) CD68+ 20x.

Se realizó despistaje molecular de patología mieloproliferativa y mielodisplasia siendo negativo para *BCR/ABL*, *JAK2*, *PDGFRα*, *PDGFRβ* y *CEP8*, con cariotipo normal.

En la secuenciación masiva (NGS) para neoplasias mieloides se detectó la positividad de *SRSF2*, *NRAS*, *RUNX1*, *ASXL1*, todas con una VAF > 10%.

Con las pruebas obtenidas hasta el momento, quedó de manifiesto a nivel morfológico, los cambios mielodisplásicos y mieloproliferativos, así como una NGS con mutaciones que evidenciaban clonalidad, permitiendo el diagnóstico de SMD/NMP, no especificado según la WHO/ICC 2022.

EVOLUCIÓN

Se inició hidroxiurea de forma ambulatoria junto con soporte transfusional. Al cabo de dos meses la paciente reingresó por mala tolerancia a la hidroxiurea y progresión de la bicitopenia (Hb 7 g/dL, leucocitos de $14,4 \times 10^3/\text{ml}$ y plaquetas $7 \times 10^3/\text{ml}$) precisando soporte transfusional diario.

Se solicitó nuevo estudio medular, en el cual persistían los rasgos mieloproliferativos con hiperplasia de la serie mieloide y disminución de la serie megacariocítica, destacando un incremento del 5% de macrófagos los cuales eran de gran tamaño, la mayoría con núcleo único central, algunos con multinuclearidad y citoplasma espumoso. Estos histiocitos se agrupaban formando nidos. Se evidenció <1% fenómenos de hemofagocitosis y 2% blastos (Figura 2).

La nueva biopsia mostraba la presencia de granulomas PAS+ por lo que se amplió la tinción Ziehl-Nielsen y Grocott, que resultaron negativas, descartando el origen infeccioso e inflamatorio de los granulomas (Figura 2).

Dada la mala evolución se repitieron marcadores inmunohistoquímicos para histiocitos (CD136 y CD68) y células no Langerhans (S100, CD1a), siendo positivos los primeros y negativos los segundos, confirmando el origen patológico de los granulomas y excluyendo la infiltración por células de Langerhans (Figura 2).

Ante la sospecha de histiocitosis clonal de células No Langerhans, se solicitó la mutación *BRAF* V600E, la cual fue positiva orientando el diagnóstico hacia la enfermedad de Erdheim Chester (ECD) apoyando a dicho diagnóstico la visualización en el TAC de extremidades inferiores la esclerosis ósea en la diáfisis proximal del fémur derecho (Figura 3). Se llegó al diagnóstico definitivo SMD/SMP no específico y enfermedad Erdheim Chester (WHO/ICC 2022).

DESENLACE

En noviembre inició tratamiento con Vemurafenib 480 mg cada 12 horas. Al mes se realizó TAC de control en el que se apreció disminución de la lesión pulmonar con nueva aparición de una lesión esplénica. A nivel analítico, presentaba Hb 8,6 g/dL, leucocitosis $20 \times 10^3/\text{ml}$ con neutrofilia de $16,8 \times 10^3/\text{ml}$ y trombocitopenia $14 \times 10^3/\text{ml}$.

En el estudio medular de control se observó un descenso de histiocitos espumosos, aunque con progresión de su entidad mieloide con un incremento de blastos (7%) y de reticulina (fibrosis-MF1) por lo que se inició azacitidina que fue interrumpida tras el primer ciclo por hemorragia subaracnoidea e infección por SARS-Cov19 que provocaron el fallecimiento.

DISCUSIÓN

La ECD es una patología neoplásica clonal, con afectación multisistémica que se caracteriza por presentar acúmulo de histiocitos que generan inflamación y fibrosis en

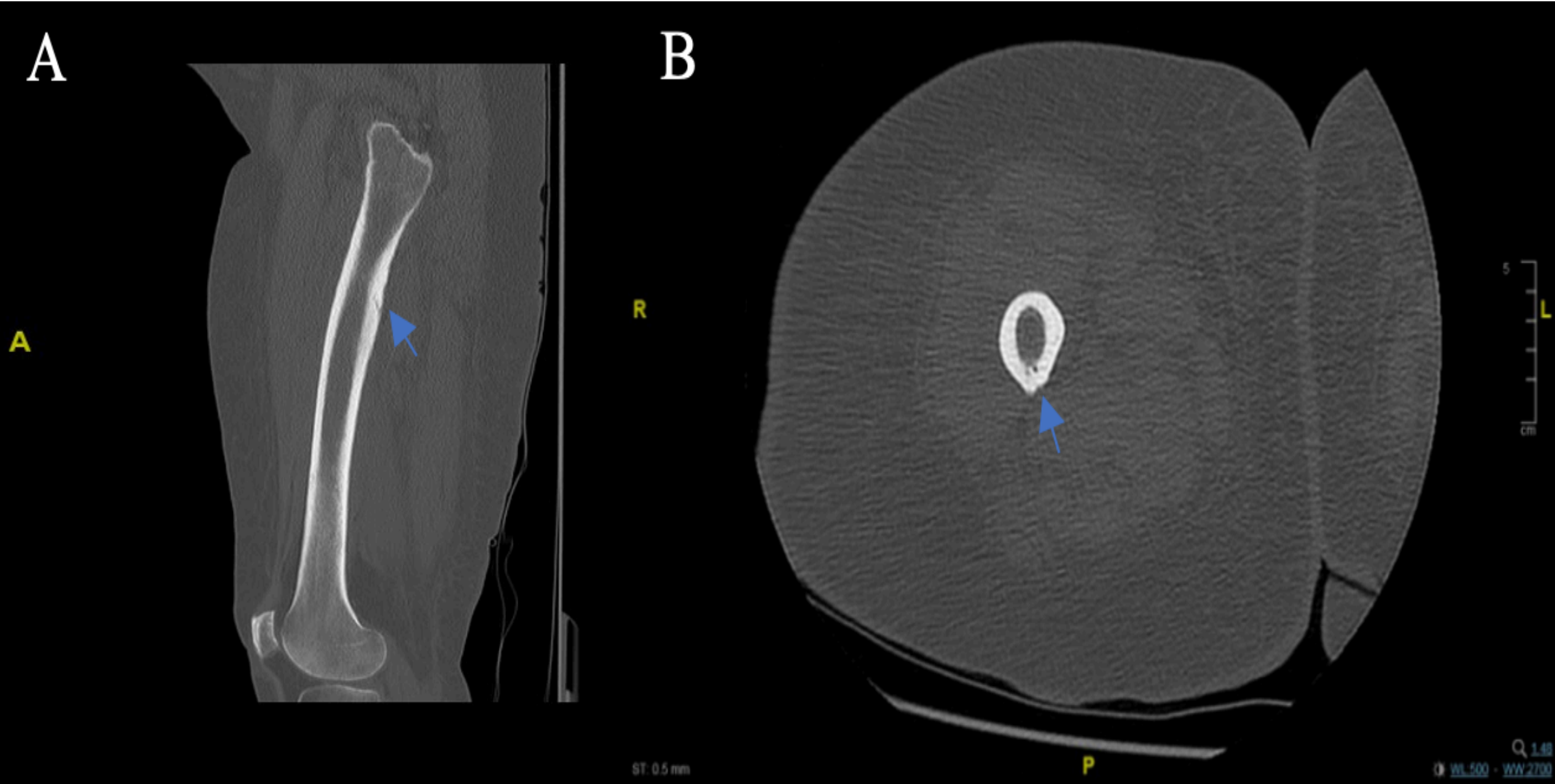


Figura 3. TAC extremidad inferior derecha. A corte sagital que evidencia engrosamiento cortical de fémur proximal sugestivo de esclerosis ósea de la diáfisis proximal del fémur. B. Corte axial en el cual se objetiva el mismo fenómeno de esclerosis (flechas azules).

los órganos donde se depositan.

Se trata de una entidad rara con 600 casos descritos. Afecta predominantemente a varones con una mediana de edad de 55 años. Puede presentar asociación con neoplasias mieloides en un 3-15% de los casos, lo cual puede enmascarar el diagnóstico. (2). Como en el caso presentado en el que el primer estudio medular evidencio infiltración por un proceso SMD/SMP encubriendo el segundo proceso mieloide clonal (ECD), lo cual retrasó el diagnóstico e inicio de tratamiento dirigido. Siendo detectado posteriormente al controlar la mieloproliferación, en el estudio medular de reevaluación.

La etiología es desconocida. Es un trastorno mieloide clonal, mayoritariamente debido a una alteración somática que incrementa la función de la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK). Entre un 50-60% tienen la mutación *BRAF* p.V600E, aunque se pueden ver involucrados otros genes que forman parte de esta vía.

Clínicamente se manifiestan por fatiga, fiebre y síntomas relacionados con el órgano afecto, siendo por orden de frecuencia, el dolor óseo el más frecuente ocasionado por esclerosis distal de huesos largos (nuestra paciente presentó esclerosis en diáfisis proximal de fémur), seguido de exoftalmos, xantelasma y diabetes insípida.

El diagnóstico es complejo por la baja incidencia que presentan y la variabilidad sintomática, por lo que requiere abordaje multidisciplinario. Para el diagnóstico definitivo se requiere la cumplimentación de unos ítems como son la colección de histiocitos espumosos, la clínica y las pruebas radiológicas. Siendo deseable el análisis de la mutación de la vía MAPK.

El pronóstico varía dependiendo de la localización y extensión de la infiltración. El SNC, pulmones y retroperitoneo son las zonas de peor pronóstico.

Clásicamente, el tratamiento se caracterizaba por la administración de interferón-alfa aunque en los últimos años se han utilizado fármacos dirigidos contra diana molecular

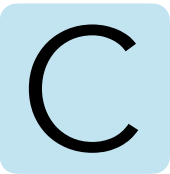
como el Vemurafenib que precisa de mayores estudios que verifiquen la respuesta completa y la seguridad (3-5).

En conclusión, es una patología infrecuente que requiere un abordaje multidisciplinar para llevar a cabo un diagnóstico acertado. El papel de la citomorfología en la identificación de los histiocitos y despistaje de neoplasia mieloide asociada es fundamental, al igual que la detección de marcadores clonales moleculares compatibles con esta enfermedad. Asimismo, se precisan de mayores estudios prospectivos en cuanto a eficacia y seguridad de los fármacos que se emplean en dicha entidad con la premisa de disminuir los tiempos hasta el diagnóstico y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haroche, J., Cohen-Aubart, F., & Amoura, Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2020; 135(16): 1311-1318. doi:10.1182/blood.2019002766
2. Erdheim–Chester disease: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*, Volume 95, Issue 1, 2015, Pages 1-11, ISSN 1040-8428, doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.02.004
3. Goyal G, Heaney ML, Collin M, Cohen-Aubart F, Vaglio A, Durham BH, HersHKovitz-Rokah O, Girschikofsky M, Jacobsen ED, Toyama K, Goodman AM, Hendrie P, Cao XX, Estrada-Veras JI, Shpilberg O, Abdo A, Kurokawa M, Dagna L, McClain KL, Mazor RD, Picarsic J, Janku F, Go RS, Haroche J, Diamond EL. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. 2020 May 28;135(22):1929-1945. doi: 10.1182/blood.2019003507
4. Oliveira M, Monteiro S, Dos Santos J, Silva AC, Morais Ferreira R. Erdheim-Chester Disease: A Rare Clinical Entity. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020 Jun 30;7(9):001630. doi: 10.12890/2020_001630.

5. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.



CUANDO NADA ES LO QUE PARECE: LA SIMULACIÓN DE UNA LEUCEMIA EN UN LACTANTE

Un caso inusual de anemia de Blackfan-Diamond

Autores: David Martínez Campuzano, Pablo Granados Serrano, Juan Eirís del Río, María Dolores Linares Latorre, Amparo Sempere Talens, Bienvenida Argilés Aparicio, José Vicente Cervera Zamora, Irene Luna del Valle, Ana Isabel Vicente Sánchez, María Leonor Senent Peris.

Centro: Hospital Universitari i Politènic La Fe

Resumen

- La anemia de Blackfan-Diamond es un diagnóstico que deber ser considerado ante una anemia hiporregenerativa refractaria y persistente en un paciente pediátrico.
- El mecanismo subyacente que causa el tropismo eritroide en la ABD no está aún bien establecido. Es posible encontrar citopenias asociadas en lugar de una aplasia eritroide aislada en un porcentaje no desdeñable de casos que podría ser explicado por la afectación global de la biogénesis de las proteínas ribosómicas.
- El aumento de células blásticas en el estudio citomorfológico de la médula ósea de un recién nacido o lactante debe ser complementado con el análisis inmunofenotípico y molecular.

INTRODUCCIÓN

La anemia de Blackfan-Diamond (ABD) es un síndrome raro de insuficiencia medular congénita causado por mutaciones en genes implicados en la síntesis de los ribosomas, se manifiesta, generalmente, en los primeros meses de vida y se caracteriza por anemia macrocítica hiporregenerativa, anomalías físicas en el 50% de los casos y predisposición al desarrollo de neoplasias malignas en la edad adulta. La médula ósea típicamente muestra ausencia de progenitores eritroides sin déficit en otras líneas celulares ni rasgos morfológicos de displasia. El avance de los estudios citogenéticos ha mejorado la comprensión de la fisiopatología, el diagnóstico diferencial y el diagnóstico de esta entidad, particularmente en pacientes con presentación más atípica o incluso en edades más avanzadas.

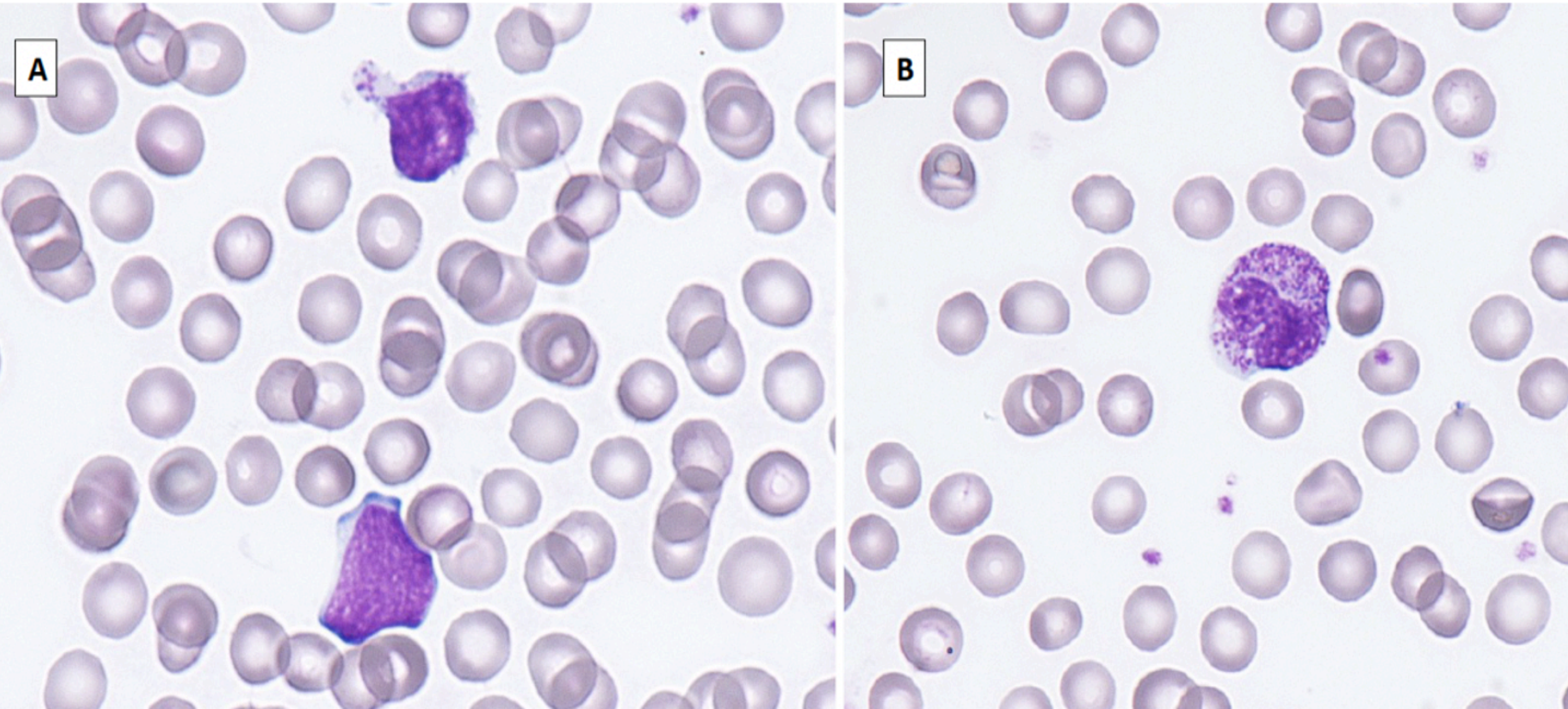


Figura 1. Citomorfología en sangre periférica (tinción de May-Grünwald-Giemsa, 60x). A) Linfocito maduro (superior) y célula blástica (inferior). B) Neutrófilo con refuerzo de la granulación.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Lactante de 2 meses y medio de vida con antecedente de dos ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en el momento del nacimiento por prematuridad, hipoglucemia y anemia leve y, al mes, por anemia severa sintomática sin una causa claramente identificada.

Como antecedentes familiares relevantes, el padre estaba diagnosticado de enfermedad de Crohn. Fue ingresado nuevamente en la UCIN por empeoramiento clínico y analítico de la anemia, esta vez asociada a neutropenia y a la presencia de células inmaduras en sangre periférica, por lo que fue trasladado a nuestro centro para continuar estudio y tratamiento. La exploración física fue normal salvo una palidez mucocutánea y no se evidenciaron malformaciones congénitas aparentes.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la bioquímica sanguínea se observó una LDH 309 U/L (125-220) sin otros parámetros de hemólisis. El hemograma mostró anemia normocítica normocrómica, neutropenia grave y reticulocitopenia con los siguientes datos analíticos: hemoglobina 7,8 g/dL, VCM 84 fL, reticulocitos 0,01 x10⁶/μL, leucocitos 5,89 x10⁹/L, neutrófilos 0,24 x10⁹/L, linfocitos 5,12 x10⁹/L, monocitos 0,44 x10⁹/L, eosinófilos 0,07 x10⁹/L, basófilos 0,02 x10⁹/L, plaquetas 118 x10⁹/L. La hemostasia fue normal y el estudio inmunohematológico resultó negativo. En el frotis de sangre periférica se detectó un 4% de células de aspecto blástico.

Ante la sospecha de leucemia aguda se realizó un estudio de médula ósea. El aspirado medular resultó seco y aunque la celularidad fue escasa, se identificó un 25% de células de aspecto inmaduro compatibles con blastos, con detención de la serie granulocítica en estadio de promielocito-mielocito y ausencia de progenitores eritroides. El análisis por citometría de flujo de la muestra de médula ósea mostró un aumento de progenitores CD34+ sin alteraciones fenotípicas que representaban un

12,6% de la celularidad nucleada total (CNT) (72% linfoides B y 28% mieloides). La población linfoide B (59,5% de la CNT) se distribuía en los siguientes estadios: linfocitos pre-BI (9,1%), linfocitos pre-BII (41%) y linfocitos transicionales/maduros (9,5%), sin observarse alteraciones inmunofenotípicas relevantes en ninguno de los compartimentos madurativos. El cariotipo en médula ósea fue normal.

El estudio de biología molecular en sangre periférica descartó los reordenamientos *BCR::ABL1* y *TEL::AML1* y el análisis de secuenciación de nueva generación (NGS) no encontró variantes patogénicas en los genes incluidos en el panel diseñado para el diagnóstico de leucemia aguda.

Se realizaron otras pruebas que contribuyeron al diagnóstico diferencial. Los hemocultivos, la serología vírica y el estudio de ADN viral resultaron negativos. Los niveles de inmunoglobulinas fueron bajos (IgA: <5 mg/dL; IgM: 8 mg/dL; IgG <320 mg/dL). El metabolismo del hierro fue normal, así como los valores de TSH, vitamina B12 y folato. La radiografía de tórax, la serie ósea y la ecografía abdominal no mostraron hallazgos patológicos.

Después de descartar una leucemia aguda y otras eritroblastopenias de mayor frecuencia en la infancia, el estudio de NGS de fallo medular realizado en sangre periférica y conformado por 266 genes identificó la variante c.185G>A (p.Arg62Gln;NM_001321484.2) en heterocigosis en el gen *RPS19*.

ESTUDIO CITOLÓGICO

En sangre periférica, se observó un 84% de linfocitos maduros y un 4% de células de aspecto blástico de tamaño pequeño con elevada relación núcleo-citoplasma, con núcleo de cromatina laxa y citoplasma agranular, y algún neutrófilo hiposegmentado con refuerzo de la granulación (**Figura 1**).

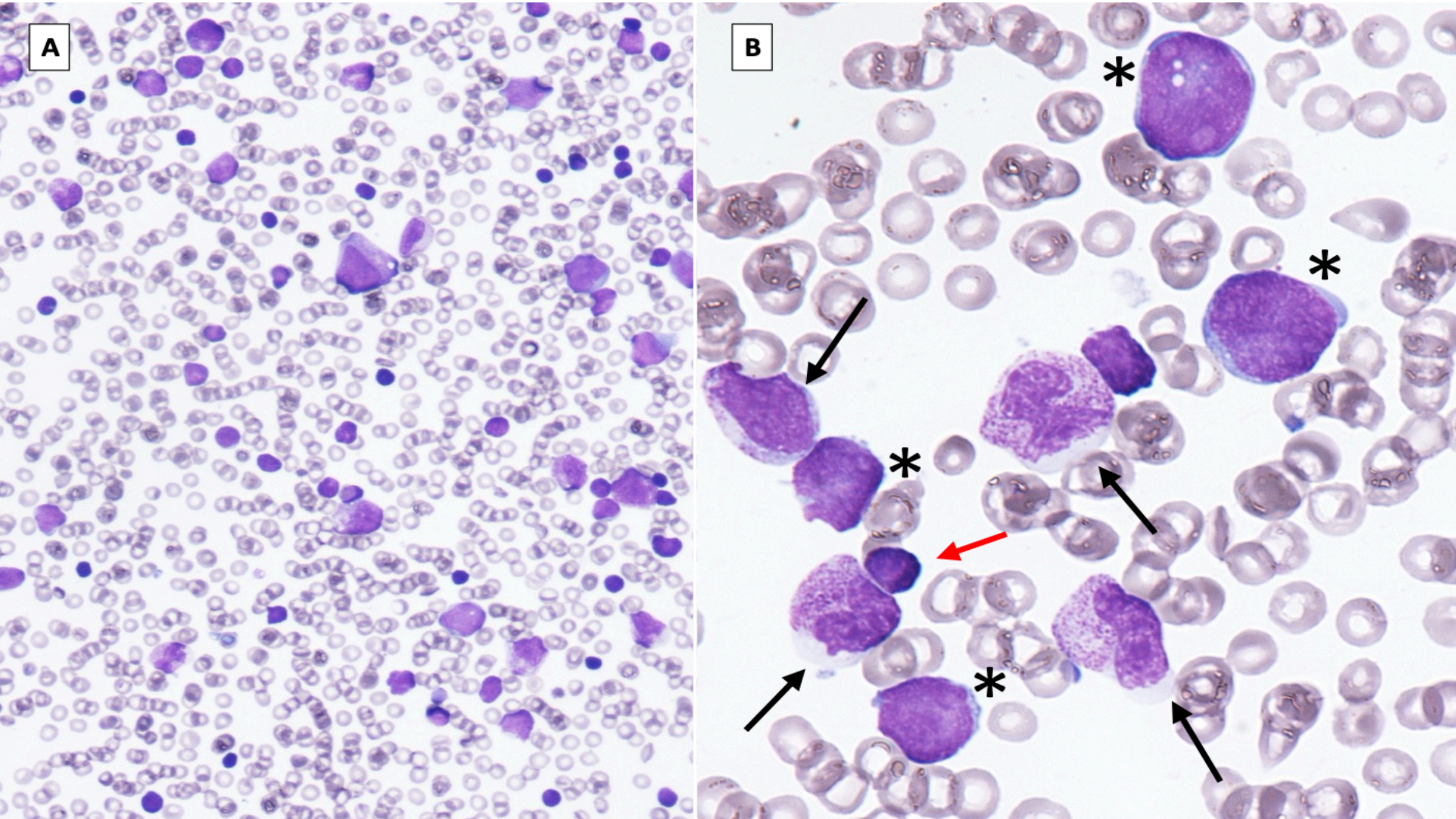


Figura 2a. Citomorfología de médula ósea (tinción de May-Grünwald-Giemsa, 20x A, 60x B, C y D) con células blásticas (asterisco), serie granulocítica (flecha negra) y linfocitos maduros (flecha roja).

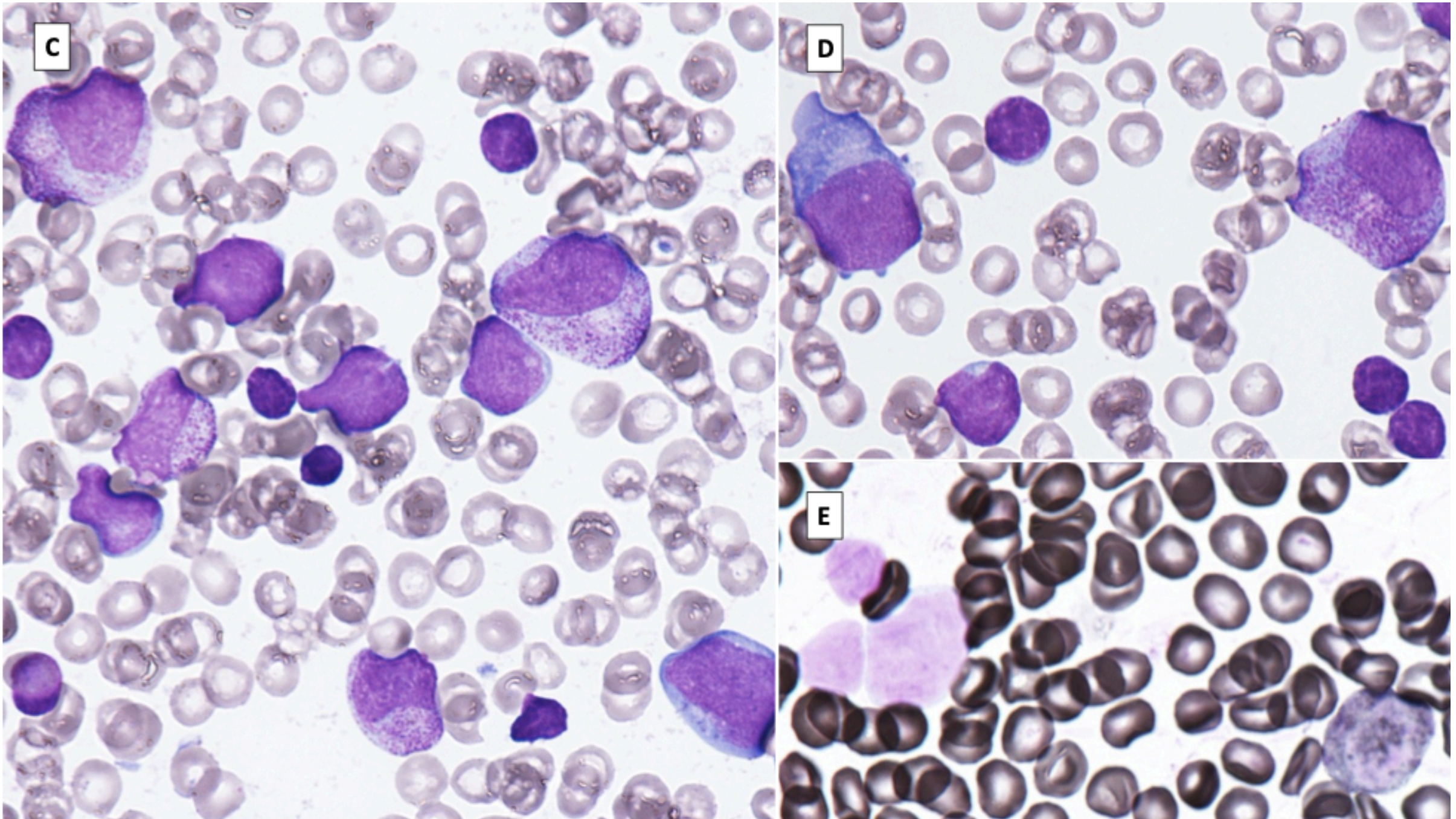
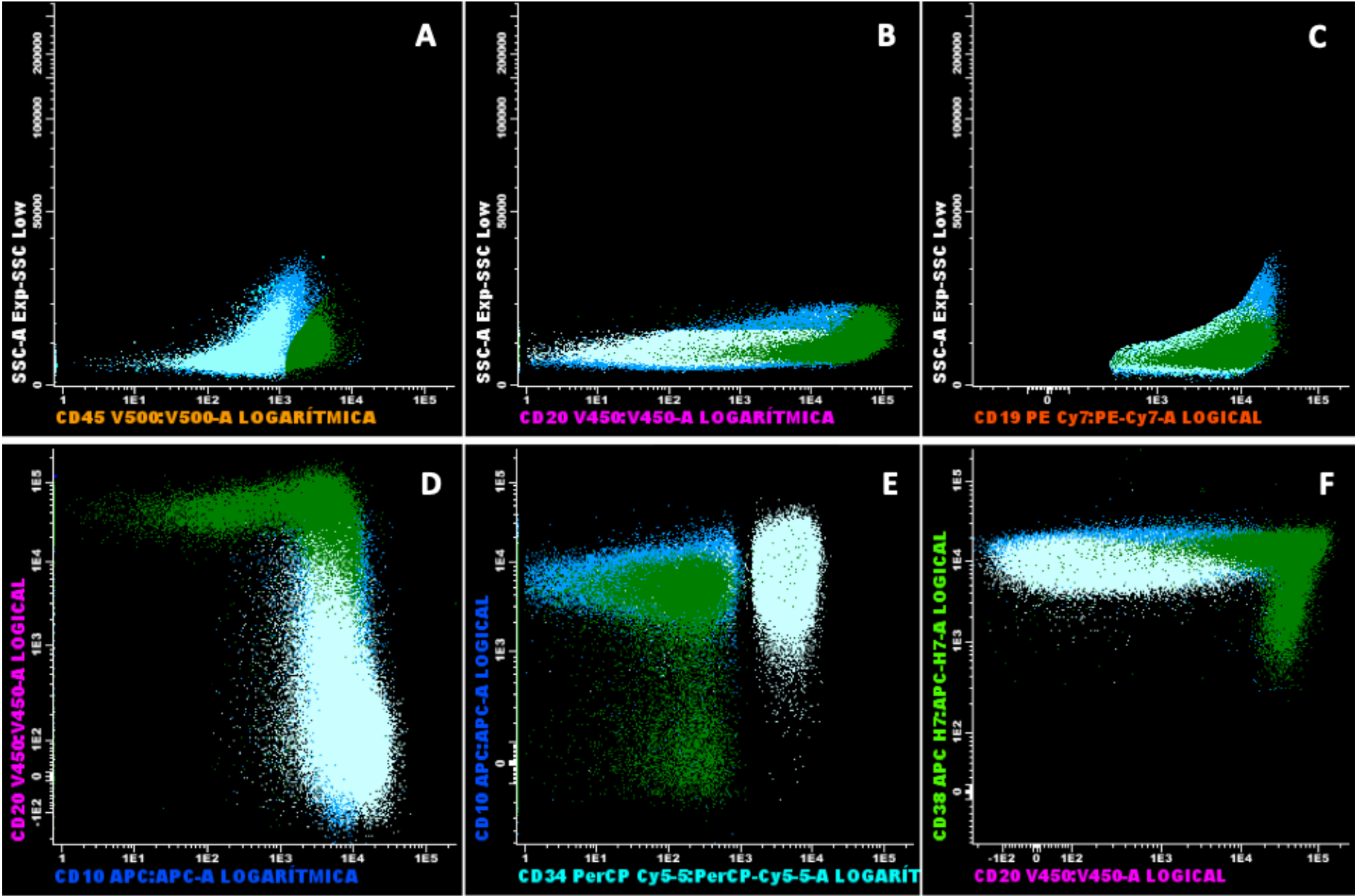


Figura 2b. Citomorfología de médula ósea (tinción de May-Grünwald-Giemsa, 20x A, 60x B, C y D) que muestra células blásticas (asterisco), serie granulocítica (flecha negra) y linfocitos maduros (flecha roja). Estudio citoquímico en médula ósea (E) (tinción de mieloperoxidasa, 60x) que ilustra la ausencia de tinción en los blastos.



En médula ósea, se identificó una zona de la extensión con progenitores hematopoyéticos a pesar de la ausencia de grumo medular, así como células blásticas de mediano y gran tamaño con alta relación núcleo-citoplasma (Figura 2: A, B, C y D).

Las células grandes presentaban un citoplasma ligeramente basófilo sin granulación y núcleo con cromatina laxa en ocasiones con nucléolo prominente.

La serie granulocítica mostraba predominio del estadio mielocito-promielocito con distribución anormal de la granulación.

Por último, los blastos fueron negativos para la tinción de mieloperoxidasa (Figura 2: E).

Linfocitos pre-BI: 9,1% de la CNT; Linfocitos pre-BII: 41% de la CNT; Linfocitos transicionales/maduros: 9,5% de la CNT.

EVOLUCIÓN Y DESENLACE

Durante la hospitalización, el paciente requirió la transfusión de 3 alícuotas de concentrados de hematíes con buen rendimiento sin complicaciones hemorrágicas ni infecciosas. Posteriormente, se le dio el alta hospitalaria dada la estabilidad clínica para continuar el seguimiento con soporte transfusional de manera ambulatoria hasta obtener el resultado del estudio genético.

DISCUSIÓN

La ABD fue identificada en 2005 como la primera ribosomopatía humana y, hasta la fecha, se han descrito más de 20 mutaciones en genes de proteína ribosómica (RP) siendo el gen RPS19 el más frecuentemente mutado (25%) con un patrón de herencia autosómico dominante.

A pesar de los avances en la comprensión de la alteración molecular de esta enfermedad, el mecanismo subyacente que conduce al tropismo eritroide aún no ha sido completamente establecido. Dado que la ABD es un defecto global de la biogénesis de los ribosomas, es posible que otras líneas celulares también se vean afectadas; de hecho, se ha publicado la aparición de otras citopenias, como neutropenia o trombocitopenia, en alrededor del 20% de los casos, tal como observamos en nuestro paciente.

Por otro lado, la citología de médula ósea de un recién nacido o lactante puede revelar un incremento de células de aspecto blástico que corresponden a progenitores medulares reactivos por lo que es fundamental el estudio inmunofenotípico y molecular para descartar la presencia de una neoplasia hematológica. En el caso de nuestro paciente se sospechó leucemia aguda inicialmente pero el diagnóstico integrado identificó la presencia de hematogonias sin alteraciones inmunofenotípicas ni

moleculares, que pueden estar presentes en períodos de regeneración hematopoyética normal y no necesariamente indicar una proliferación clonal maligna.

Estos hallazgos destacan la importancia del enfoque integral y multidisciplinario en el diagnóstico de enfermedades hematológicas, especialmente en los casos con presentaciones más atípicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Da Costa L, Mohandas N. Diamond-Blackfan anemia. Blood. 2020;136(11):1262-1273.
2. Ulirsch JC, Gazda HT. The genetic landscape of Diamond-Blackfan anemia. The American Journal of Human Genetics. 2018;103(6):930–947.
3. Karki S. Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. An Overview. Journal of Pathology of Nepal. 2021; 11(1):1873-1880.
4. Da Costa L, Mohandas N. An update on the pathogenesis and diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. F1000Research. 2018;(7):1350.
5. Iskander D, la Fuente J. Diamond-Blackfan anemia in adults: In pursuit of a common approach for a rare disease. Blood Reviews. 2023;101097.
6. Aspesi A, Dianzani I. Lymphoblastoid cell lines from Diamond Blackfan anaemia patients exhibit a full ribosomal stress phenotype that is rescued by gene therapy. Scientific Reports. 2017;7(1):12010.

EUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DE PRESENTACIÓN TROMBOCITÉMICA

La trombocitosis clonal más allá del JAK-2 mutado

Autores: Juan Eirís del Río, David Martínez Campuzano, Pablo Granados Serrano; Ana Isabel Vicente Sánchez, Elvira Mora Casterà, Álvaro Díaz González, Esperanza Such Taboada, Irene Luna del Valle, Eva Barragán González, Javier de la Rubia, M^a Leonor Senent Peris.

Centro: Hospital Universitari i Politènic La Fe, Valencia

Resumen

- El estudio del reordenamiento *BCR::ABL1* es el primer paso en el diagnóstico de una sospecha de neoplasia mieloproliferativa o mieloproliferativa/mielodisplásica.
- Hay que recordar que la trombocitosis marcada sin mieleemia es una forma de presentación de la leucemia mieloide crónica.
- El diagnóstico en hematología es el resultado de un estudio integrado que incluye la clínica, el estudio citomorfológico y de citometría de flujo junto al análisis citogenético-molecular.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa causada por el cromosoma Filadelfia (Ph) der(22)t(9;22)(q34;q11.2). Esta translocación genera el gen de fusión *BCR::ABL1*, que activa de forma aberrante la quinasa *ABL1*, provocando la sobreproducción de células leucémicas. La LMC tiene una incidencia anual de entre 1 y 2 casos por cada 100.000 habitantes, con un discreto predominio en varones [1,2,3]. La LMC es una enfermedad clonal de la célula madre hematopoyética como lo demuestra la presencia del cromosoma Ph no sólo en la serie granulocítica sino en otras poblaciones celulares como los hematíes, los monocitos, megacariocitos y macrófagos.

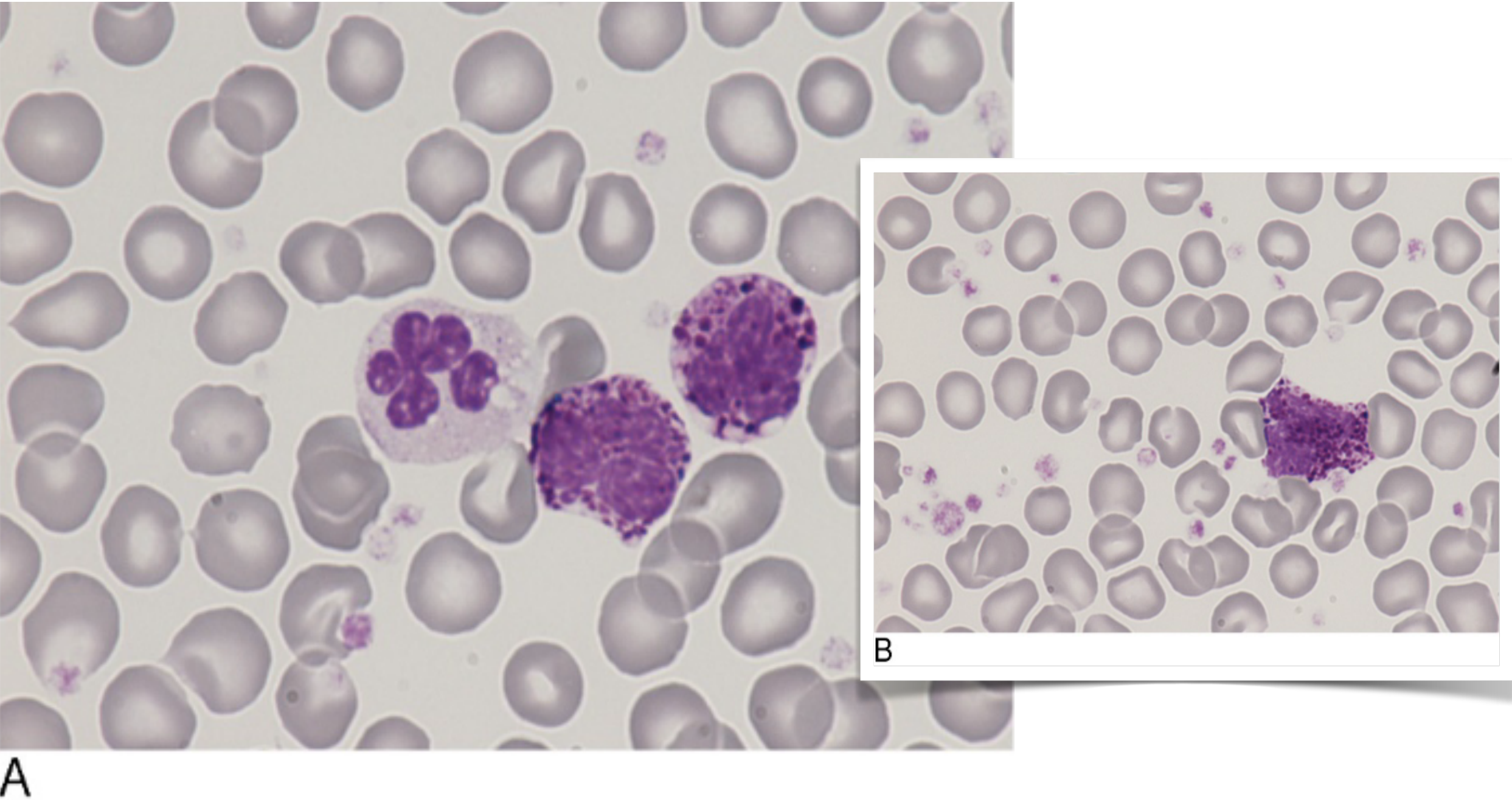


Figura 1. Estudio morfológico al diagnóstico. A) Frotis de sangre periférica, tinción de May-Grünwald-Giemsa, 100x. B) Frotis de sangre periférica, tinción de May-Grünwald-Giemsa, 100x.

La mayoría de los pacientes con leucemia mieloide crónica son diagnosticados en la fase crónica sin ningún síntoma clínico claro, excepto el aumento del recuento de células sanguíneas, generalmente superior a $25 \times 10^9/L$, con presencia de mielema acompañada de eosinofilia y basofilia; en algunas ocasiones una monocitosis o trombocitosis es la forma de presentación al diagnóstico; debemos reconocer estas presentaciones atípicas para efectuar un diagnóstico rápido que nos permita instaurar el tratamiento adecuado (4).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 39 años sin antecedentes de interés a excepción un episodio autolimitado de diplopia por el cual tomaba aspirina.

La paciente fue remitida a nuestro hospital por trombocitosis extrema. A pesar del recuento plaquetario ($1.392.000/\mu L$), la paciente no había presentado eventos trombohemorrágicos ni tampoco clínica constitucional.

Sus familiares directos tampoco habían tenido ninguna enfermedad oncohematológica relevante.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El hemograma inicial mostraba una leucocitosis ($14.560/\mu L$) a expensas de neutrófilos ($8.990/\mu L$) pero con un importante aumento de basófilos ($3.560/\mu L$); la cifra de hemoglobina era normal (13.8 g/dL). Un frotis de sangre periférica confirmó el hallazgo y mostró la presencia acompañante de anisocitosis plaquetaria e intensa basofilia y eosinofilia sin mielema (**Figura 1, paneles A y B**). Los niveles de Factor von Willebrand (FVW) fueron medidos al diagnóstico, con un resultado por debajo de los niveles de normalidad.

Ante la sospecha de una enfermedad mieloproliferativa se solicitaron los pertinentes estudios moleculares en sangre periférica y se realizó un aspirado de médula ósea, que confirmó la eosinofilia y mostró un aumento significativo de los megacariocitos la mayoría de ellos pequeños y monolobulados (**Figura 1, paneles C y D**). La población blástica se encontraba dentro de la normalidad (3%), al igual que la relación mieloide-eritroide (2,42). El estudio genético confirmó la presencia del gen de fusión *BCR::ABL1* con una ratio del 27,26%, mientras que la mutación V617F de *JAK-2* fue negativa. La ecografía abdominal descartó la presencia de esplenomegalia.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO CITOLÓGICO

- **Frotis de sangre periférica:** intensa basofilia y eosinofilia con ausencia de mielema y blastosis. Anisocitosis plaquetar con presencia de plaquetas gigantes. Recuento diferencial manual: segmentados 47%, linfocitos 15%, monocitos 1%, eosinófilos 10%, basófilos 25%, mielocitos 2%. Figura 1, A y B.
- **Aspirado de médula ósea:** médula ósea discretamente hiper celular con importante aumento de la población de megacariocitos, algunos grandes pero monolobulados y otros de menor tamaño y bilobulados. Eosinofilia. Sin aumento de blastos. Mielograma: serie eritroblástica 21%, serie mieloide 51%, eosinófilos 15%, basófilos 5%, blastos 3%, linfocitos 5% (**Figura 1, C y D**).

EVOLUCIÓN

El estudio realizado permitió el diagnóstico de LMC en fase crónica (OMS e ICC 2022) o acelerada según los anteriores criterios de diagnóstico (5) con una alta puntuación de Sokal (1.29 puntos por la trombocitosis) y una enfermedad de von Willebrand adquirida (EVWA) secundaria.

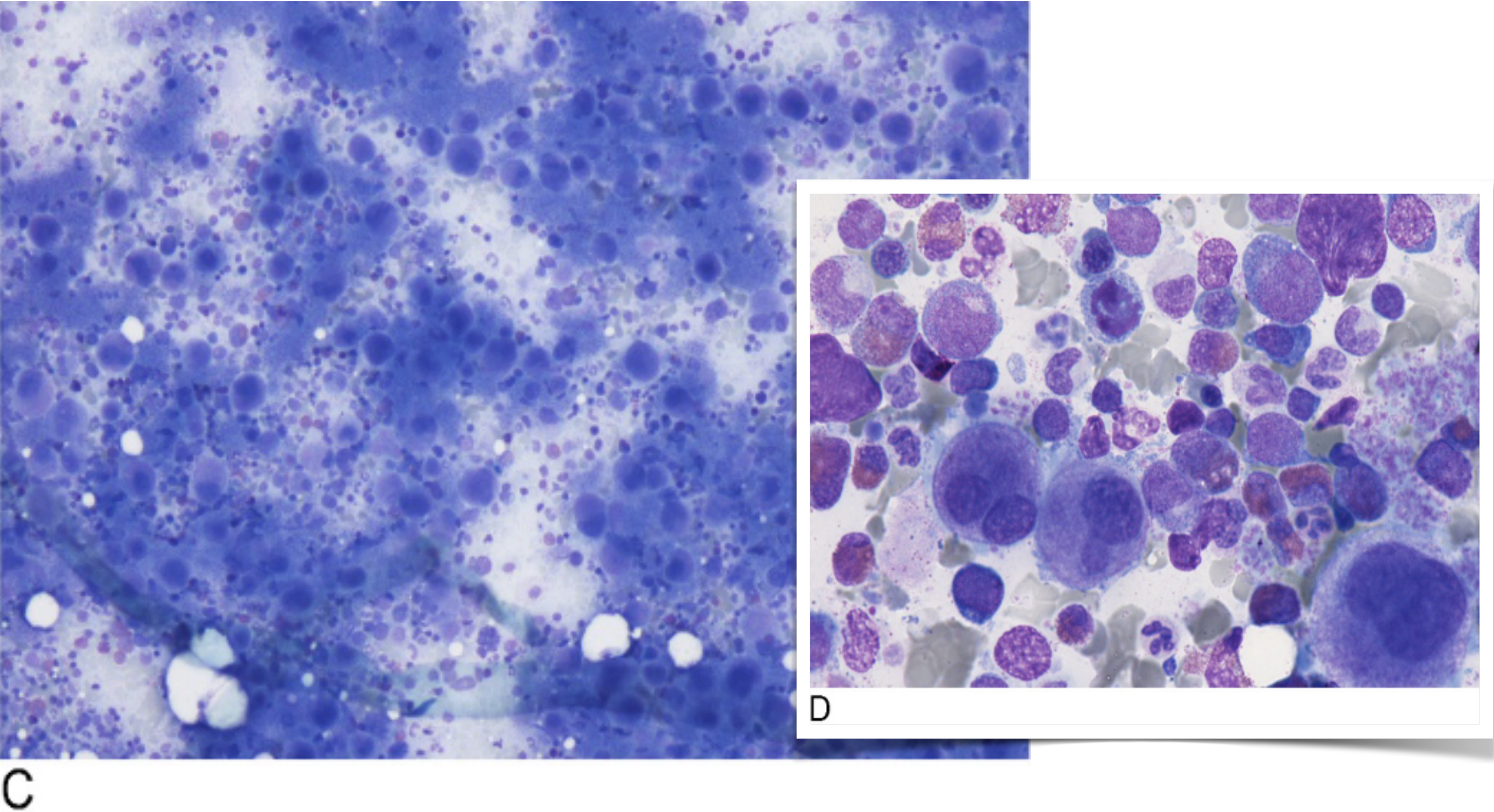


Figura 1. Estudio morfológico al diagnóstico. C) Aspirado medular, tinción de May-Grünwald-Giemsa, 20x. D) Aspirado medular, tinción de May-Grünwald-Giemsa, 60x.

Esto motivó la suspensión de la aspirina dado el riesgo hemorrágico y el inicio de una terapia combinada con hidroxiurea y un inhibidor de tirosín-quinasa de segunda generación (dasatinib).

DESENLACE

La respuesta al tratamiento fue óptima, con normalización del hemograma al mes de tratamiento (lo que permitió la suspensión de la hidroxiurea) y descenso de la ratio a 0,0071% a los tres meses, alcanzando una respuesta molecular temprana. La paciente se encuentra asintomática.

DISCUSIÓN

La leucemia mieloide se presenta generalmente en fase crónica, la sangre periférica muestra leucocitosis (valor medio: $80 \times 10^9/L$) con neutrófilos en varias etapas de maduración y aumento de mielocitos y neutrófilos segmentados sin displasia significativa [2]. La basofilia absoluta y la eosinofilia son hallazgos frecuentes. Cabe señalar que algunos pacientes carecen de leucocitosis significativa y presentan una trombocitosis mantenida que imita la trombocitemia esencial en el momento del diagnóstico inicial (2,6-8); sin embargo, a la mayoría de los pacientes se les diagnostica en el contexto de una leucocitosis persistente e inexplicable, y el diagnóstico de LMC se establece mediante la anomalía característica del cromosoma Filadelfia (Ph) t(9; 22) (q34;q11), evaluado mediante citogenética de rutina o la detección de una anomalía BCR::ABL1 mediante fluorescencia (4).

En la fase crónica, la médula ósea es hipercelular para la edad del paciente con una marcada proliferación granulocítica con una desviación hacia la izquierda como en la sangre periférica, disminución de los precursores eritroides y un mayor número de megacariocitos pequeños (en aproximadamente el 40-50% de los casos) con núcleos

hipolobulados (megacariocitos “enanos”). Las células blásticas suelen representar menos del 5%. El número de eosinófilos y basófilos suele aumentar y pueden observarse histocitos pseudo-Gaucher.

Es de destacar que los casos que llevan la proteína de fusión p230 a menudo muestran una marcada maduración neutrofílica y trombocitosis, mientras que aquellos casos asociados con una proteína de fusión p190 pueden presentarse con un mayor número de monocitos maduros que imitan la leucemia mielomonocítica crónica. En la fase de alarma el aumento del recuento de células blásticas puede estar asociado con displasia, en esta fase hay que descartar la presencia de una alteración citogenética o molecular acompañante al cromosoma Ph (2,4).

En una serie de 87 casos de LMC con reordenamiento *BCR::ABL1* y trombocitosis marcada como manifestación principal [8], se observaron diversas diferencias respecto a la LMC común: la afectación es predominantemente en mujeres, la fosfatasa alcalina granulocítica está normal o aumentada, no suele aparecer esplenomegalia y los pacientes debutan con un índice de Sokal alto.

Además, a pesar de la marcada trombocitosis, que facilita la aparición de una enfermedad de Von Willebrand adquirida por adsorción de los multímeros de FVW a la superficie plaquetaria [9], no es frecuente que presenten manifestaciones trombóticas o hemorrágicas. En lo que no difiere esta forma de presentación es en su buena respuesta a los inhibidores de tirosín-quinasa. Las características descritas son las presentes en nuestro caso.

Tras el diagnóstico, es imprescindible conocer y estratificar a los pacientes según los distintos índices pronósticos lo que nos permitirá elegir la estrategia terapéutica más adecuada. Entre los diferentes índices pronósticos, los más utilizados son el índice de Sokal, el índice de Hasford, el índice EUTOS (European Treatment and Outcome Study) y la puntuación ETLS (EUTOS long-term survival), siendo el primero el más adecuado para la caracterización del paciente joven [8]. El tratamiento de los pacientes con LMC se efectúa mediante fármacos inhibidores de la tirosin cinasa ITK).

En resumen, es importante tener presente esta forma de presentación atípica de la LMC y estudiar el reordenamiento *BCR::ABL1* en trombocitosis marcadas, con la finalidad de evitar clasificar erróneamente esta entidad como trombocitemia esencial triple negativa; el diagnóstico erróneo conlleva no administrar de forma precoz el tratamiento con ITK, favoreciendo su evolución a leucemia aguda y ensombreciendo el pronóstico del paciente. El estudio del reordenamiento *BCR::ABL* debe ser analizado en toda neoplasia mieloproliferativa y mieloproliferativa/mielodisplásica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
2. Gianelli U, Thiele J, Orazi A, Gangat N, Vannucchi A, Tefferi A, Kvasnicka H. International Consensus Classification of myeloid and lymphoid neoplasms: myeloproliferative neoplasms. *Virchows Archiv* (2023) 482:53–68
3. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
4. Cross N, Ernst T, Branford S, Cayuela JM et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* (2023) 37:2150–2167; <https://doi.org/10.1038/s41375-023-02048>
5. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 585 p.
6. Finkadly D, Arslan W. Clinical Features and Outcomes of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting With Isolated Thrombocytosis: A Systematic Review and a Case From Our Institution. *Cureus* 2020;12(6):e8788.
7. Turakhia, S. K., Murugesan, G., Cotta, C. V., & Theil, K. S. (2016). Thrombocytosis and STAT5 activation in chronic myelogenous leukaemia are not associated with JAK2 V617F or calreticulin mutations. *Journal of Clinical Pathology*, 69(8), 713–719.
8. Sora, F., Iurlo, A., Sica, S., Latagliata, R., Annunziata, M., Galimberti, S., Castagnetti, F., Pregno, P., Sgherza, N., Celesti, F., Bocchia, M., Gozzini, A., Fava, C., Cattaneo, D., Crugnola, M., Montefusco, E., Mauro, E., Capodanno, I., & Breccia, M. (2018). Chronic myeloid leukaemia with extreme thrombocytosis at presentation: incidence, clinical findings and outcome. *British Journal of Haematology*, 181(2), 267–270.
9. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*. 2020;105(8):2032-7.

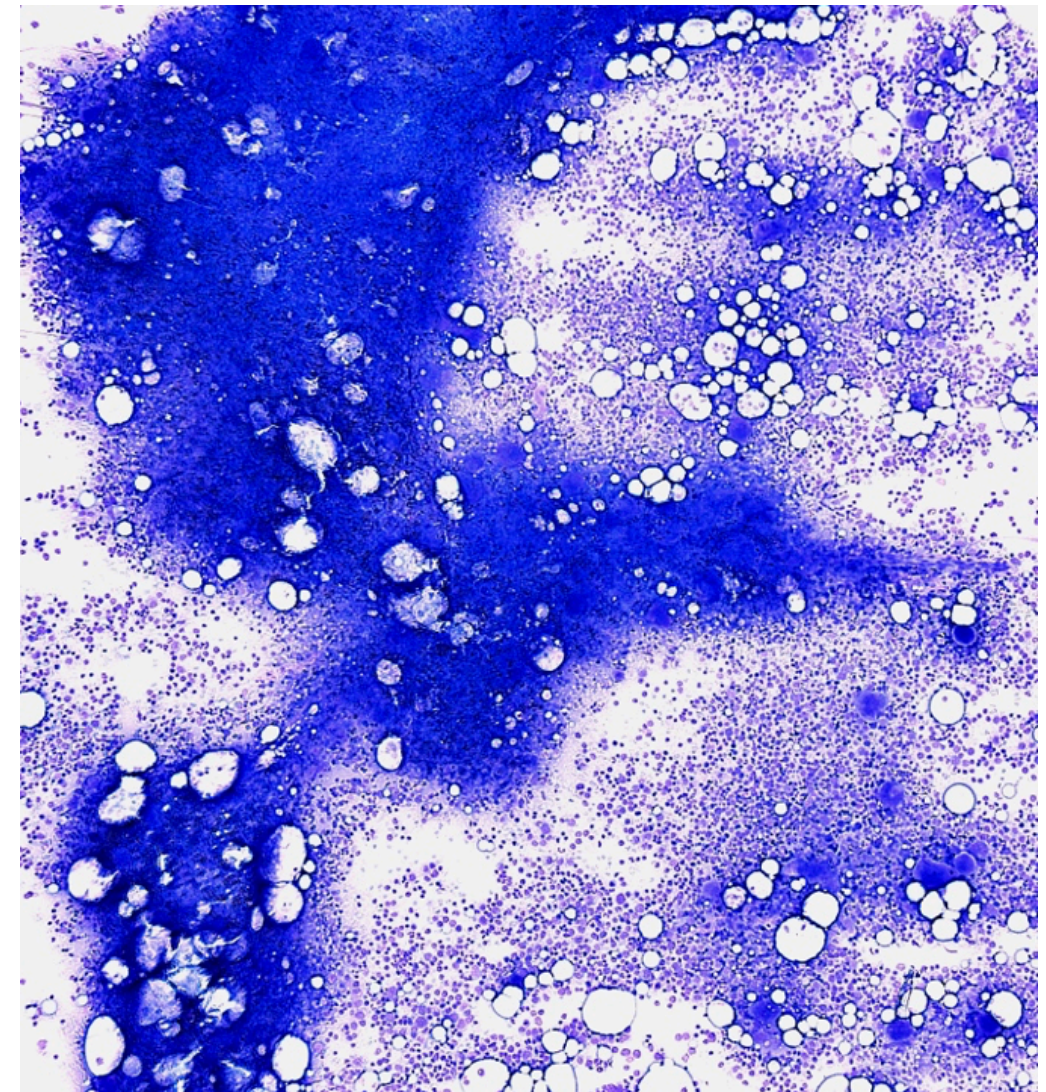
VARÓN QUE INGRESA POR FIEBRE Y PANCITOPENIA PROGRESIVA, CON HALLAZGOS DE HEMOFAGOCITOSIS Y DISPLASIA ERITROIDE EN EL ESTUDIO MEDULAR

Autores: Zazo-Luengo B.A, Serna Muñoz J, Marín Silvestre C, Martín Cascón A, Vivas Arteaga J.S, Marco Ayala J, Berenguer Piqueras M, Ortuño Giner F.

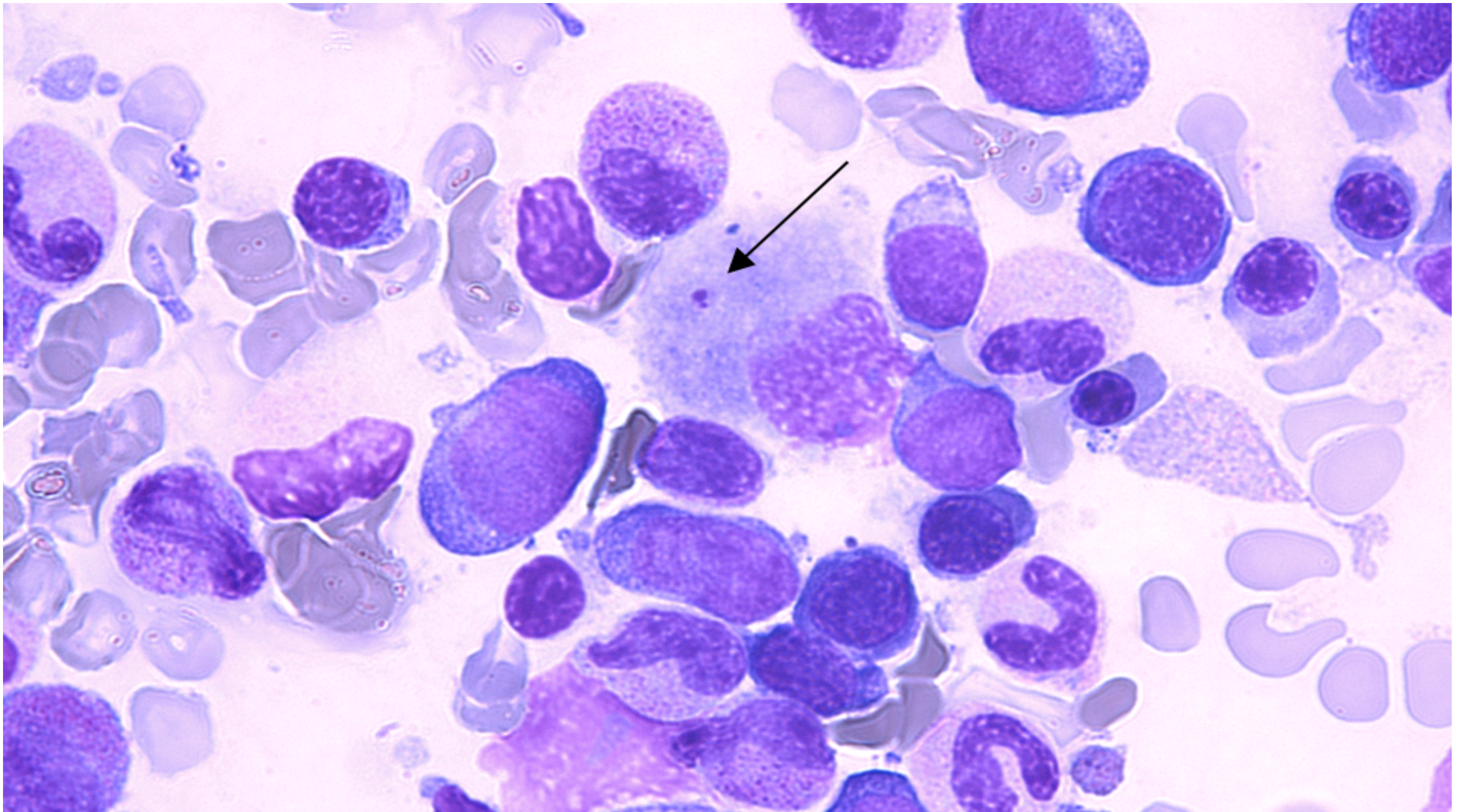
Centro: Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.

Resumen

- Ante síntomas y signos clínicos característicos de síndrome hemofagocítico se debe investigar una causa primaria infecciosa, debido a que tratar dicha causa generalmente llevará a la resolución de la clínica.
- Ante la sospecha de leishmaniasis, para la visualización de amastigotes en médula ósea es preciso un estudio minucioso y prolongado de la extensión durante al menos una hora.
- En la médula ósea infectada por *Leishmania* es frecuente la visualización de abundantes fenómenos de fagocitosis, incremento de histiocitos, y rasgos diseritropoyéticos. Los rasgos de displasia en la serie eritroide en pacientes con clínica infecciosa, y baja sospecha de síndrome mielodisplásico, deben hacernos sospechar una infección por *Leishmania*.



Extensión de médula ósea May-Grünwald-Giemsa 10x. Celularidad conservada, con presencia abundante de megacariocitos.



En el centro de la foto, se observa en el interior del citoplasma espumoso de un macrófago un amastigote, compuesto por un trofonúcleo y un quinetonúcleo dispuestos perpendicularmente entre sí. May-Grünwald-Giemsa 100x.

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso clínico de un paciente con pérdida de peso de meses de evolución que inicialmente ingresa en Medicina Interna por sospecha de diabetes mellitus de debut, pero paulatinamente va desarrollando un cuadro de deposiciones diarreicas, fiebre de alto grado y pancitopenia progresiva, motivo por el cual se solicita interconsulta al Servicio de Hematología. Se llevó a cabo un aspirado medular en cuyo estudio inicial destacaban hallazgos de hemofagocitosis y marcada displasia eritroide.

En el caso de nuestro paciente, durante su hospitalización se planteó el diagnóstico diferencial de un síndrome hemofagocítico debido a la fiebre asociada a pancitopenia y hepatoesplenomegalia observada en las pruebas de imagen. El protocolo **HLH 2004** definió los criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico, de los cuales deben cumplirse al menos dos para establecer dicha entidad (1):

- Fiebre ≥ 38.5 °C.
- Esplenomegalia.
- Citopenias que afecten al menos a dos de las tres series: hemoglobina $< 9\text{g/dL}$, plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{L}$, neutrófilos $< 1 \times 10^9/\text{L}$.
- Hipertrigliceridemia ($> 265\text{mg/dL}$) y/o hipofibrinogenemia (fibrinógeno $< 150\text{mg/dL}$).
- Hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o el hígado.
- Actividad disminuida o ausente de las células NK.
- Ferritina > 500 ng/mL (siendo más específico un valor superior a 3000 ng/mL).
- CD25 soluble aumentado.
- CXCL9 incrementado.

En esta situación, el paciente cumplía **cinco criterios**: fiebre superior a 38.5 °C, esplenomegalia leve (no se especifica un tamaño mínimo en los criterios), pancitopenia, imágenes de hemofagocitosis en médula ósea e hiperferritinemia. Además, la cifra de colesterol fue incrementándose conforme la pancitopenia se agravaba, hasta llegar a un valor máximo de 286 mg/dL.

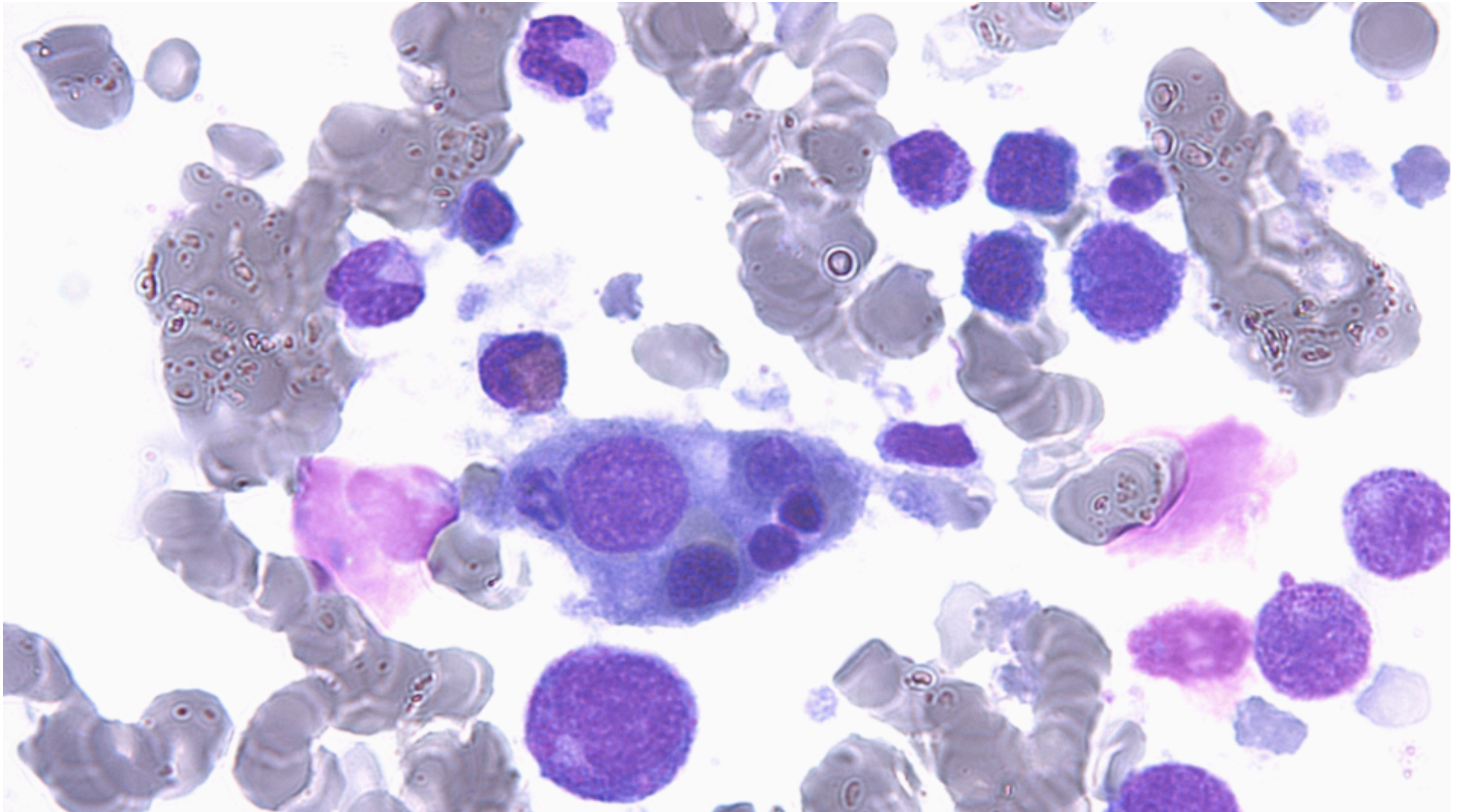
Los trastornos asociados al síndrome hemofagocítico más frecuentes son las infecciones (44%), las neoplasias (32%), y las enfermedades autoinmunes (1,2). Por tanto, es de suma importancia identificar un posible trastorno primario porque el pronóstico, que puede ser fatal, dependerá del inicio precoz del tratamiento. En la búsqueda de una posible etiología infecciosa que induzca el síndrome hemofagocítico es indispensable tener en cuenta la epidemiología local (1).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 57 años que consultó en Urgencias por escalofríos sin fiebre termometrada, poliuria, polidipsia, xerosis y sensación de mareo. Como único antecedente de interés presentaba una hipertrigliceridemia sin tratamiento crónico. En el Servicio de Urgencias de Atención Primaria se constataron cifras de glucosa capilar de 543mg/dL , por lo que se inició sueroterapia intravenosa y 10 UI de insulina rápida intravenosa.

Fue dado de alta a domicilio y remitido a su médico de Atención Primaria para seguimiento; no obstante, la clínica persistió durante las siguientes 48 horas por lo que acudió nuevamente a nuestro centro sanitario, decidiéndose ingreso por diabetes mellitus de debut.

Completando la anamnesis al inicio del ingreso, el paciente refería pérdida de peso no cuantificada durante las semanas previas, y además una deposición diarreica aislada reciente, no motivada por una transgresión dietética.



Macrófago en cuyo interior se observan varios núcleos de células que están siendo fagocitadas. May-Grünwald-Giemsa 100x.

Las cifras tensionales se encontraban discretamente disminuidas (TAS 100/56 mmHg), con el resto de constantes en el rango de normalidad. La exploración era anodina, sin adenopatías ni organomegalias, y sin otros hallazgos remarcables en el estudio por aparatos y sistemas.

Durante la hospitalización comenzó con un pico febril de 38.3°C, sin asociar foco clínico o inestabilidad hemodinámica, desarrollando fiebre intermitente de hasta 40°C. En los siguientes días el paciente desarrolló una clínica consistente en deposiciones de consistencia blanda, sin aislamientos microbiológicos en el coprocultivo. Por dicho motivo, a las 72 horas se inició antibioterapia empírica con ceftriaxona.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

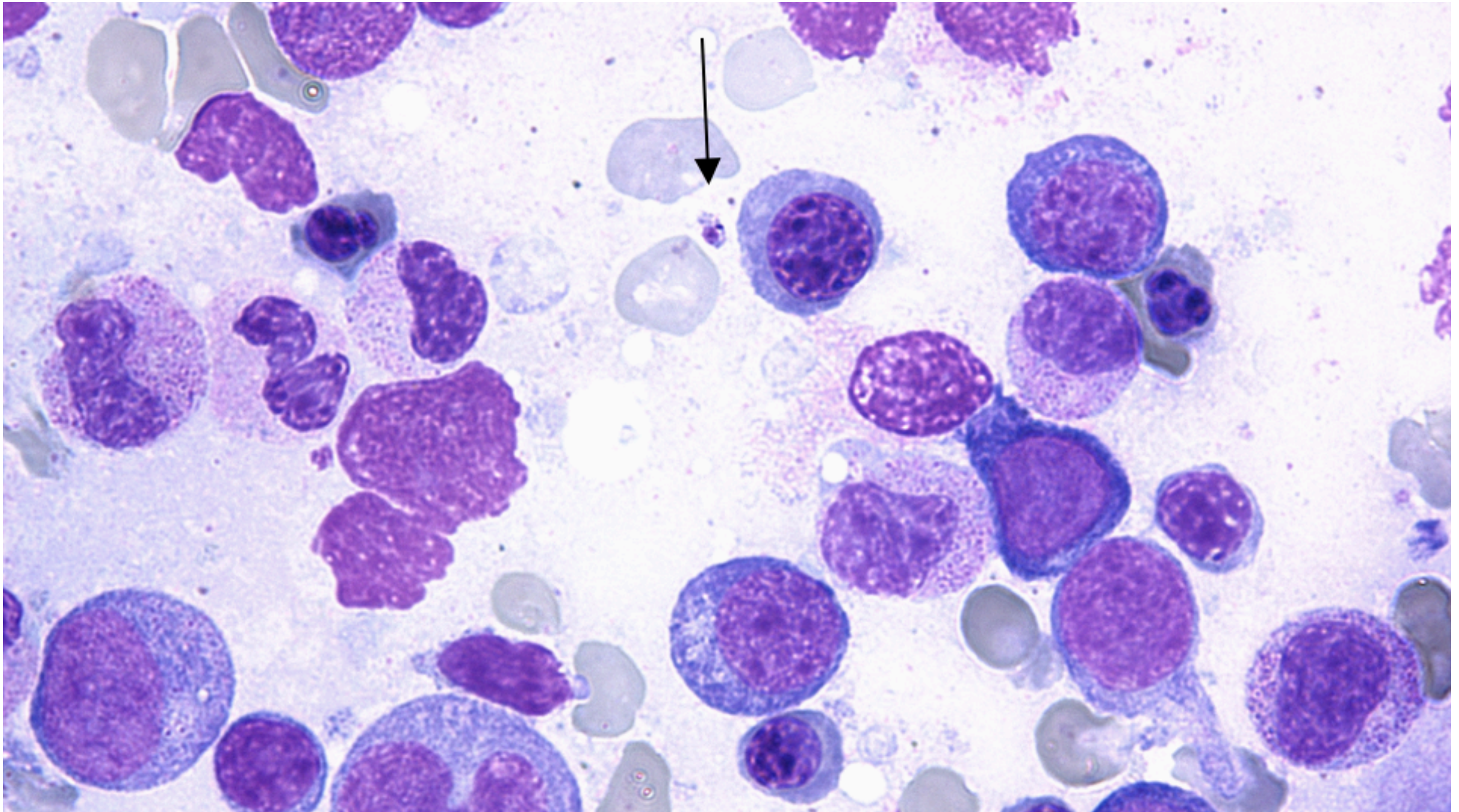
- **Hemograma:** Leucocitos 1.2 ×10⁹/L (neutrófilos 0.8 ×10⁹/L, linfocitos 0.3 ×10⁹/L, monocitos 0.1 ×10⁹/L), hemoglobina 11.5 g/dL, hematocrito 32.2%, plaquetas 48.6 ×10⁹/L.
- **Bioquímica:** creatinina 0.64 mg/dL, urea 37 mg/dL, sodio 130 mEq/L, potasio 4.1 mEq/L, bilirrubina total 1,70 mg/dL, bilirrubina directa 1,30 mg/dL, GOT 477 U/L, GPT 112 U/L, GGT 425 U/L, fosfatasa alcalina 376 U/L, LDH 1.404 U/L, beta 2 microglobulina 5 mg/L, ferritina 50.800 ng/mL con patrón sugerente de restricción férrica, sideremia 31 ug/dL, transferrina 136 mg/dL, índice de saturación de la transferrina 16%, proteína C reactiva 25,30 mg/dL, procalcitonina 0,59 ng/mL.
- **Hemostasia:** tiempo de protrombina (cociente) 1.29, índice de Quick 69%.
- **Microbiología:** hemocultivos, urocultivo y PCR de exudado de virus respiratorios (incluyendo virus de la gripe A/B y SARS-CoV2) sin aislamientos microbiológicos. Estudios serológicos (incluyendo anticuerpos de hepatitis B, hepatitis C, VIH, *Treponema pallidum* y *Coxiella burnetii*) con resultado negativo. El paciente presentaba anticuerpos IgG frente a citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, y

parvovirus B19, pero con resultado negativo para los anticuerpos de subtipo IgM, lo que no era compatible con un perfil de infección aguda o reciente por los tres tipos de virus mencionados.

- **Ecografía abdomino-pélvica:** hepatomegalia leve (16 cm), con signos de hepatopatía crónica y sin lesiones focales. Esplenomegalia leve de 16.8 cm, homogénea.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO CITOLÓGICO Y ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS SOBRE EL ASPIRADO MEDULAR.

- **Extensión de sangre:** anisopoiquilocitosis marcada, con presencia de equinocitos. Además, se confirmaba la trombocitopenia moderada. Discreta desviación a la izquierda y refuerzo de la granulación secundaria, sin elementos inmaduros.
- **Aspirado de médula ósea:** médula ósea de celularidad abundante a expensas de la serie eritroblástica de predominio poli-ortocromático, con rasgos diseritropoyéticos marcados como anomalías nucleares (contornos irregulares, eritroblastos binucleados, núcleos en cariorrexis) y discreto asincronismo madurativo. Además, se observaron numerosas imágenes de hemofagocitosis. Tras un estudio más minucioso, de manera puntual, se observaron imágenes de infiltración parasitaria por amastigotes intramacrófagos.
- **Biopsia de médula ósea:** médula ósea hipercelular con presencia de hiperplasia y signos dishemopoyéticos, principalmente en las series eritroide y megacariocítica. Fibrosis reticulínica leve con ausencia de fibrosis colágena. Blastos inmaduros CD34+: 1-2%. Inmunotinción para CD1a positiva de manera muy aislada y focal en el citoplasma de algunas células, hallazgo altamente sugestivo de presencia de Leishmania, aunque sería preciso un estudio microbiológico para el diagnóstico definitivo.

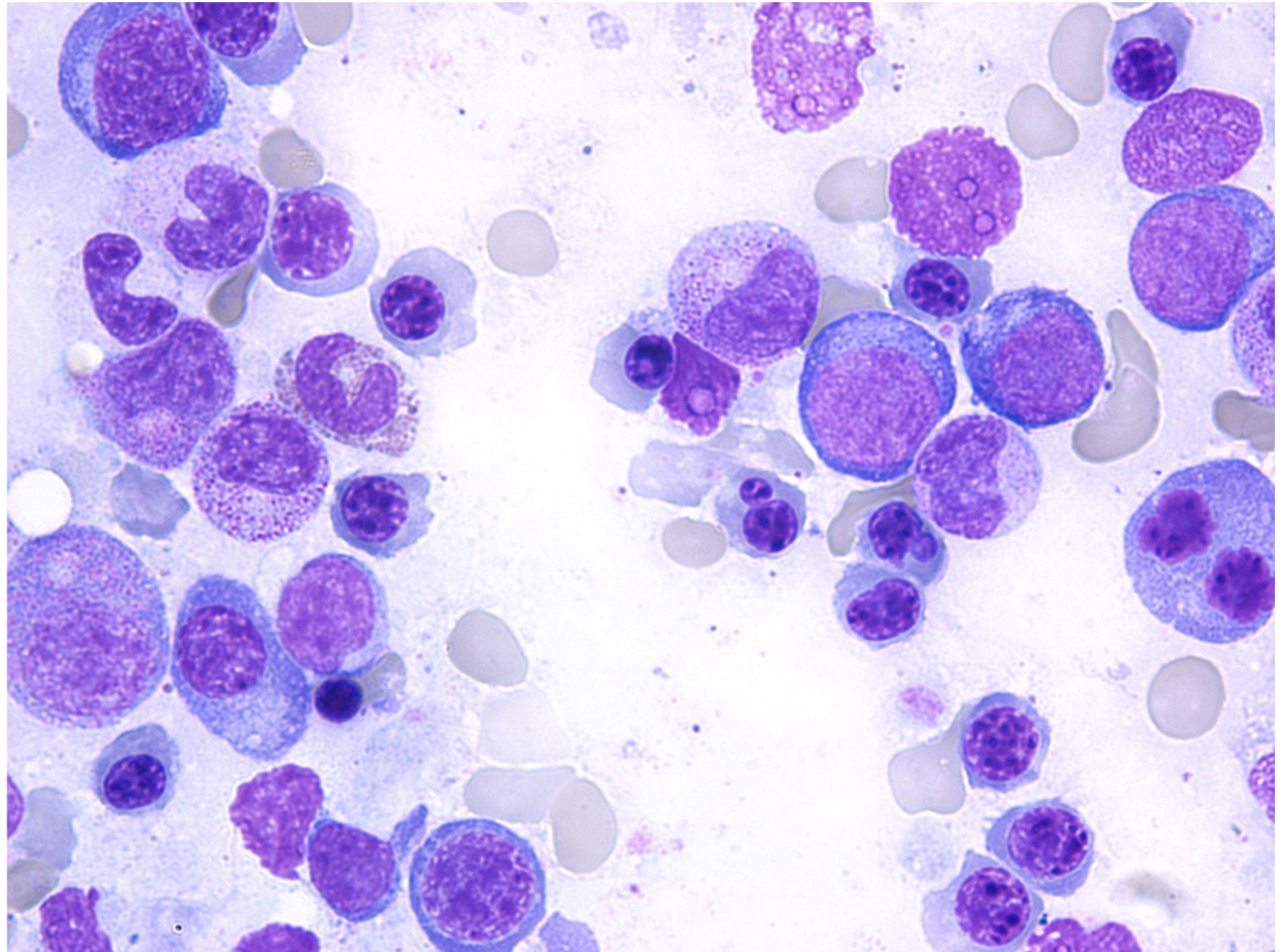


Observamos algunos rasgos displásicos en la serie eritroide, como la gemación de un núcleo de eritroblasto ortocromático, situado a la izquierda en la foto. En el centro podemos intuir la visualización de un amastigote que se sitúa extracelularmente. May-Grünwald-Giemsa 100x.

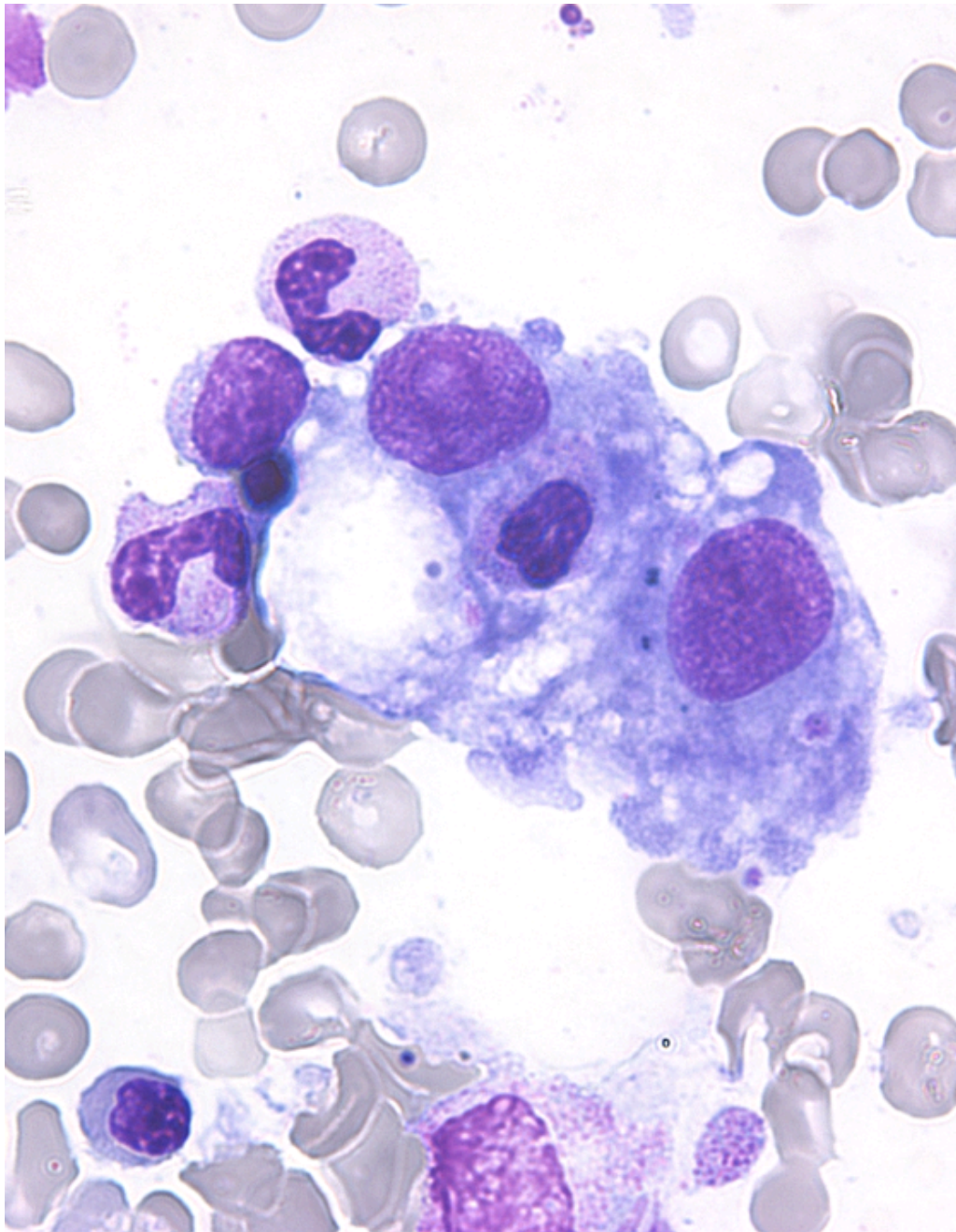
- **Estudios microbiológicos** realizados en la médula ósea: no se observó crecimiento de microorganismos en la tinción de Gram ni en el cultivo de larga incubación. Así mismo, fueron negativos el cultivo de hongos y la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de parvovirus B19. Pese a que mediante la tinción de Giemsa no se detectó ningún microorganismo que indicase parasitación, la PCR para la detección de *Leishmania* fue positiva. Un análisis ulterior objetivó anticuerpos anti-*Leishmania* en plasma sanguíneo con un índice 5.78.

EVOLUCIÓN Y DESENLACE

Ante el diagnóstico final de leishmaniasis visceral se inició tratamiento con anfotericina B a dosis de 3 mg/kg/día, según pauta habitual (los días 1 a 5, 14 y 21). El paciente completó el tratamiento sin incidencias, quedando afebril desde el séptimo día después del inicio del tratamiento con mejoría progresiva de las cifras hemoperiféricas y los parámetros bioquímicos, hasta su normalización completa en el momento actual.



Destacamos rasgos displásicos en la serie eritroide: eritoblasto ortocromático binucleado, asincronía madurativa núcleo-citoplasma. Eritoblasto en mitosis. May-Grünwald-Giemsa 100x.



Dos células macrofágicas en cuyos citoplasmas observamos un neutrófilo en proceso de ser fagocitado, y a su derecha, un amastigote de Leishmania. May-Grünwald-Giemsa 100x.

DISCUSIÓN

La leishmaniasis visceral es una infección diseminada parasitaria provocada por el protozoo *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum*, predominando la segunda en la zona mediterránea de Europa, donde la leishmaniasis es una zoonosis endémica (3).

El reservorio principal de este protozoo es el perro y los vectores de transmisión son los insectos *Phlebotomus perniciosus* y *Phlebotomus ariasi*(4).

El ciclo vital del parásito se desarrolla en dos estadios: en el vector se encuentra en su forma de promastigote, que es inyectado por el insecto en la piel del huésped. Posteriormente, los promastigotes son fagocitados por los macrófagos, en cuyo interior pierden el flagelo y se transforman en la forma infectiva o amastigote. El amastigote parasita a las células del sistema retículo-endotelial, predominantemente en la médula ósea, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. El insecto vector puede ingerir el amastigote por medio de la picadura de un huésped infectado. Posteriormente, el amastigote ingerido se transformará en promastigote en el aparato digestivo del flebótomo, iniciando de nuevo el ciclo (3,5).

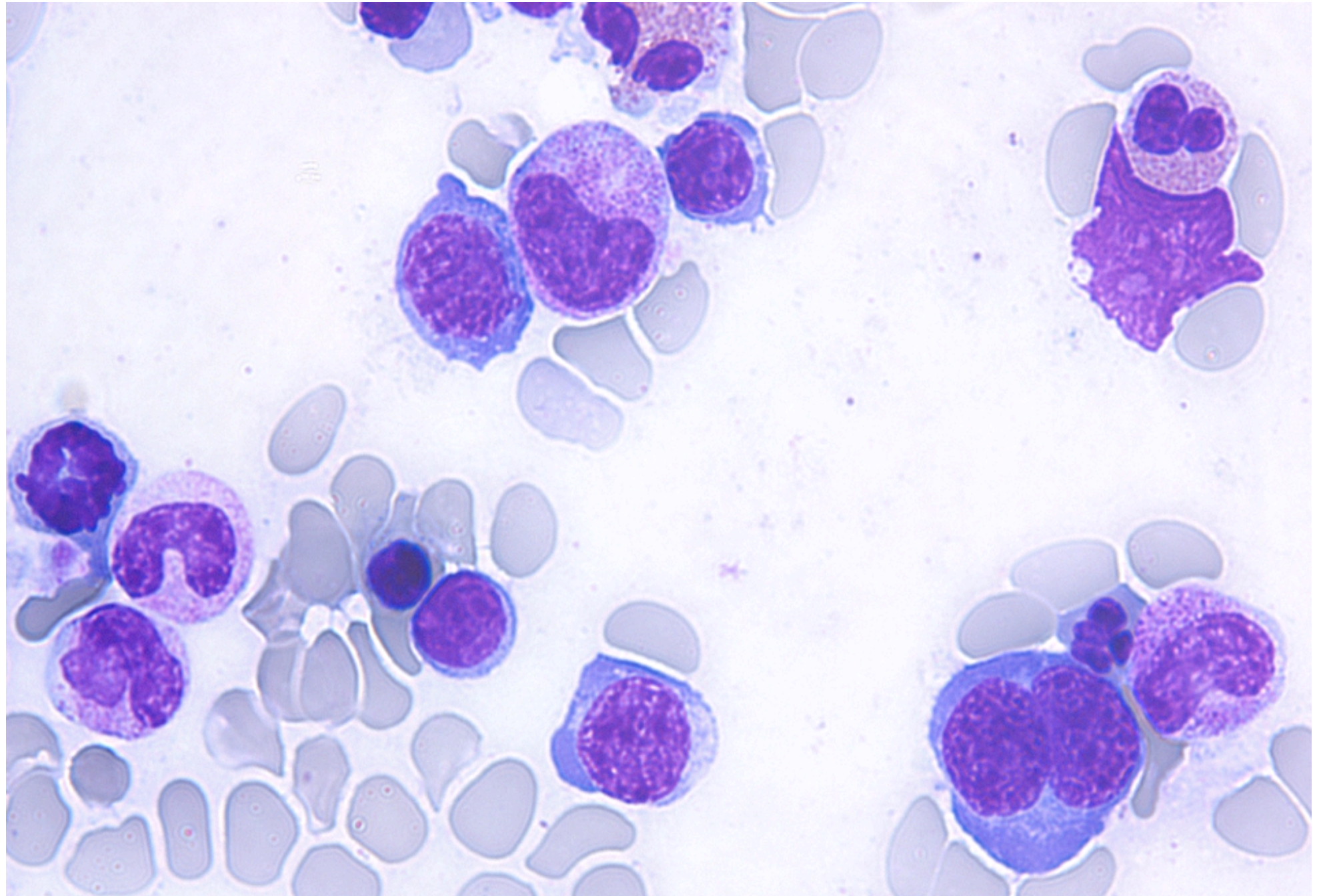
Las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis abarcan desde la infección asintomática hasta su forma severa diseminada con hepatoesplenomegalia, pérdida de peso, astenia, y fiebre de larga duración. Otras presentaciones frecuentes son la leishmaniasis cutánea y mucocutánea (4).

La visualización del parásito en su forma amastigote en el aspirado de médula ósea puede ser compleja si la carga parasitaria se encuentra disminuida, y si no se observan con detenimiento una amplia cantidad de campos en el aspirado (6).

Los métodos diagnósticos de la leishmaniasis incluyen, entre otros, la determinación del ADN del parásito, las pruebas serológicas, y la visualización del amastigote en médula ósea o bazo. Tradicionalmente, pese a considerarse una prueba de mayor riesgo por la posibilidad de sangrado abdominal, se atribuye una mayor sensibilidad para la observación del amastigote al aspirado de bazo que al aspirado medular (5). No obstante, la sensibilidad del estudio de aspirado medular es proporcional al tiempo de observación en el que se desempeña el mismo, siendo del 66% con diez minutos de estudio y del 92% de sensibilidad con una hora de estudio (6).

El síndrome hemofagocítico ha sido relacionado de forma ocasional como complicación de la leishmaniasis visceral, principalmente en aquellas zonas donde dicha parasitosis es endémica, aunque se cree que su incidencia está infraestimada (2). La etiopatogenia de esta asociación parece deberse a la intensa activación que reciben los monocitos y macrófagos por parte de las citocinas producidas por los linfocitos T en respuesta a la infección. En el síndrome hemofagocítico secundario a leishmaniasis el tratamiento antiparasitario da resultados satisfactorios, sin recurrir a los fármacos que son de elección en el síndrome hemofagocítico primario (7,9).

Otro aspecto para reseñar eran los hallazgos de marcada diseritropoyesis observados en médula ósea, cuya asociación con la leishmaniasis visceral ha sido ampliamente descrita en la



Visualizamos algunos rasgos de displasia en la serie eritroide, de izquierda a derecha observamos una célula en cariorrexis, asincronía madurativa entre núcleo y citoplasma, y un eritoblasto policromático binucleado. May-Grünwald-Giemsa 100x.

literatura (8-10). La diseritropoyesis y la eritropoyesis ineficaz podrían ser una causa de anemia en los pacientes afectos, sumada a la destrucción de células sanguíneas por el bazo y la hemodilución. La hipótesis detrás de estos hallazgos es que, tras la infestación del macrófago por la Leishmania, el macrófago no desarrolla una relación normal con los eritroblastos, necesaria para una eritropoyesis adecuada (9).

Cabe destacar que, en nuestro caso clínico, la carga parasitaria observada en la extensión de médula ósea era inusualmente baja para la sintomatología del paciente. Esto es congruente con lo descrito en una cohorte de 105 pacientes estudiada por Sheikha y colaboradores, en la cual el hallazgo de marcados rasgos diseritropoyéticos, especialmente en el núcleo celular, se asociaba con un grado muy bajo de parasitación (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Vidigal, F. F., Calvo Cano, A., Sánchez Sánchez, M., Nogales Muñoz, N., Vera Tomé, A., & Muñoz Sanz, A. (2020). Haemophagocytic síndrome associated with infections: Not so uncommon. Síndrome hemofagocítico asociado a infecciones: no tan infrecuente. *Revista clínica española*, 220(2), 109–114.

2. Sotoca Fernández JV, García Villaescusa L, Lillo Lillo M, García Mialdea O, Carrascosa Romero MC, Tébar Gil R. Síndrome hemofagocítico secundario a leishmaniasis visceral [Hemophagocytic síndrome secondary to visceral leishmaniasis]. *AnPediatr (Barc)*. 2008 Jul;69(1):46-8.

3. Van Griensven, J., &Diro, E. (2019). Visceral Leishmaniasis: Recent Advances in Diagnostics and Treatment Regimens. *Infectious disease clinics of North America*, 33(1), 79–99.

4. Bi, K., Chen, Y., Zhao, S., Kuang, Y., & John Wu, C. H. (2018). Current Visceral Leishmaniasis Research: A Research Review to Inspire Future Study. *BioMed research international*, 2018, 9872095.

5. Abadías-Granado, I., Diago, A., Cerro, P. A., Palma-Ruiz, A. M., &Gilaberte, Y. (2021). Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Actas dermo-sifiliograficas*, S1578-2190(21)00171-2.

6. Da Silva, M. R., Stewart, J. M., & Costa, C. H. (2005). Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 72(6), 811–814.

7. Bermejo-Rodríguez, A. (2019). Alteraciones en médula ósea, sangre y bioquímica sérica en pacientes con Leishmaniasis visceral. Tesis de doctorado. Universidad Rey Juan Carlos. Repositorio Académico de la Universidad Rey Juan Carlos.

8. Bain, B.J. (2010), Dyserythropoiesis in visceral leishmaniasis. *Am. J. Hematol.*, 85: 781-781.

9. Temiz, F., Gürbüz, B. B., Leblebisatan, G., Ozkan, A., Canöz, P. Y., Harmanogullari, S., Gezer, H., Tümgör, G., & Turgut, M. (2014). An association of leishmaniasis and dyserythropoiesis in children. *Indian journal of hematology & blood transfusion: an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 30(1), 19–21.

10. Sheikha A. (2004). Dyserythropoiesis in 105 patients with visceral leishmaniasis. *Laboratory hematology: official publication of the International Society for Laboratory Hematology*, 10(4), 206–211.

V ARÓN DE 22 AÑOS CON ENFERMEDAD DE CROHN TRATADA CON AZATIOPRINA Y TROMBOCITOPENIA SEVERA

AUTORES: Eva Soler Espejo, Ana Nicolás Sandoval, Sara Caracena López, Lucía García Tomás, Elena Pérez Ceballos, Mercedes Berenguer Piqueras, Javier Marco Ayala y Francisco J. Ortuño Giner.

CENTRO: Servicio de Hematología y Hemoterapia - Hospital General Universitario José María Morales Meseguer de Murcia.

Resumen

- La trombocitopenia es una alteración hematómica frecuente que a menudo está asociada con trastornos autoinmunitarios o efectos adversos farmacológicos. Sin embargo, una trombocitopenia severa puede ser el primer signo de una enfermedad neoplásica subyacente. Ante estos casos, resulta imprescindible realizar una evaluación exhaustiva.
- El linfoma de células T hepatoesplénico (HSTL) es un subtipo agresivo de linfoma extranodal que se caracteriza por una presentación hepatoesplénica sin linfadenopatía. Representa aproximadamente el 1-2% de todos los linfomas de células T periféricas y está asociado a la inmunosupresión crónica. Es característica la infiltración tanto de la médula ósea como de los sinusoides hepáticos.
- Los linfocitos del HSTL son atípicos, monomorfos, con fenotipo CD3+ y frecuentemente positivos para el receptor de células T gd. Presentan aberraciones fenotípicas y expresan proteínas asociadas a los gránulos citotóxicos. Se han identificado reordenamientos de genes específicos y alteraciones cromosómicas, siendo la más frecuente la presencia del isocromosoma 7q.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia es un hallazgo común en la práctica clínica, y aunque a menudo está relacionada con trastornos autoinmunitarios o tratamientos farmacológicos, en ocasiones puede ser el primer signo de una enfermedad subyacente más grave.

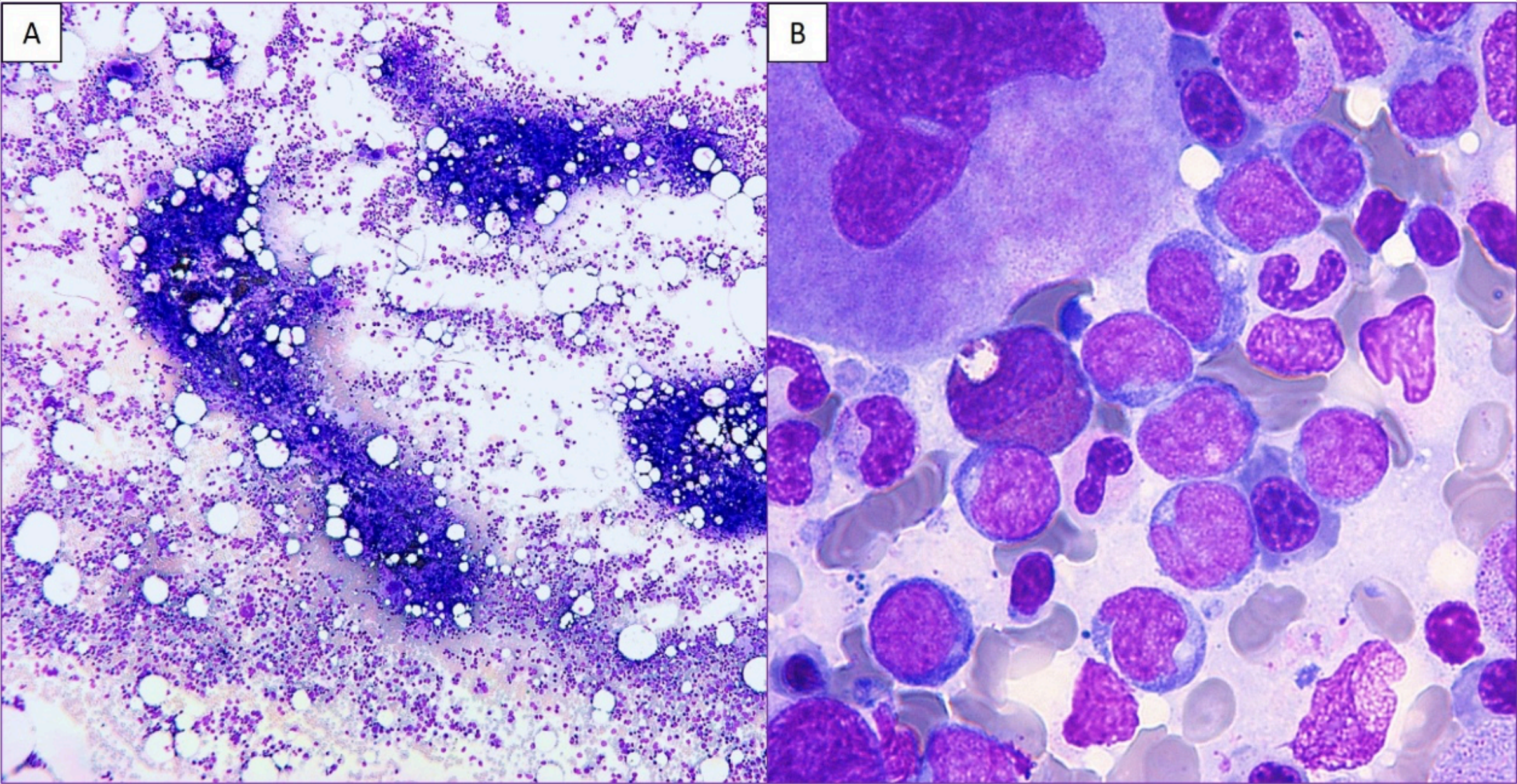


Imagen 1. Aspirado de médula ósea. A: Grumo medular de pequeño tamaño con celularidad conservada (May-Grünwald-Giemsa, 20x). B: Infiltración por un 20% de células de aspecto blástico con múltiples nucleolos prominentes (May-Grünwald-Giemsa, 100x).

Presentamos el caso clínico de un varón de 22 años con antecedentes personales de enfermedad de Crohn, tratado de forma crónica con azatioprina, que consulta en nuestro hospital por fiebre y dolor abdominal. Se realiza un análisis de sangre que revela una trombocitopenia severa previamente no conocida. Además, una minuciosa exploración física demuestra la presencia de hepato-esplenomegalia.

Ante la sospecha de una enfermedad subyacente más compleja, se realiza una evaluación más exhaustiva que incluye múltiples pruebas de imagen y un estudio de médula ósea con el objetivo de obtener un diagnóstico definitivo y preciso.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 22 años de edad con consumo ocasional de marihuana y diagnóstico de una enfermedad de Crohn en tratamiento con mesalazina 1000 mg cada 8 horas y azatioprina 150 mg cada 24 horas desde el año 2016.

El paciente consulta en nuestro hospital por fiebre termometrada en domicilio de hasta 38.5°C desde hace 72 horas. Refiere asociar dolor abdominal localizado en epigastrio de características nociceptivas viscerales que no cede con analgesia de primer escalón. Ha presentado varios episodios de náuseas y vómitos. No refiere estreñimiento ni deposiciones diarreicas. No describe otra clínica asociada en la anamnesis por aparatos y sistemas.

A la exploración física, destaca una hepato-esplenomegalia palpable y no dolorosa. No se evidencian adenopatías palpables en los territorios explorados, ni otros hallazgos de interés.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Hemograma:** Hemoglobina 13,5 g/dL, VCM 88.1 fL, Leucocitos 4,50 x10⁹/L, Neutrófilos 2,5 x10⁹/L, Linfocitos 0,60 x10⁹/L, Monocitos 0,40 x10⁹/L, Eosinófilos 0,00 x10⁹/L, Basófilos 0,00 x10⁹/L, Plaquetas 35,0 x10⁹/L.
- **Extensión de sangre periférica:** Trombocitopenia grave confirmada, no se observan agregados plaquetares.
- **Bioquímica:** Creatinina 0,75 mg/dL, Na 137 mEq/L, K 4,2 mEq/L, Bilirrubina total 1,20 mg/dL, GPT 363 U/L, GGT 137 U/L, GGT 137 U/L, FA 128 U/L y LDH 810 U/L. Folato 5,8 ng/ml, Vitamina B12 610 pg/ml. Hormonas tiroideas dentro de la normalidad. Proteína C reactiva < 0,4 mg/dL.
- **Coagulación:** AP 49%, Fibrinógeno 113 mg/dL.
- **Marcadores tumorales:** Beta-2-microglobulina 5,6 mg/L.
- **Autoinmunidad:** Ac. anti-nucleares negativos. Ac. anti-dsDNA negativos.
- **Microbiología:** Hemocultivos negativos. Serologías de VHB, VHC, VIH, VEB, CMV, VHS, VZZ, HTLV, Sífilis, *Toxoplasma*, *Leishmania*, Parvovirus B19 y *Brucella* negativas para infección aguda.
- **TC de cuello-tórax-abdomen-pelvis con contraste:** Hepatomegalia de 20,5 cm y esplenomegalia de 17,5 cm, no se observan adenopatías.
- **PET-TC:** Hepato-esplenomegalia con incremento metabólico maligno.

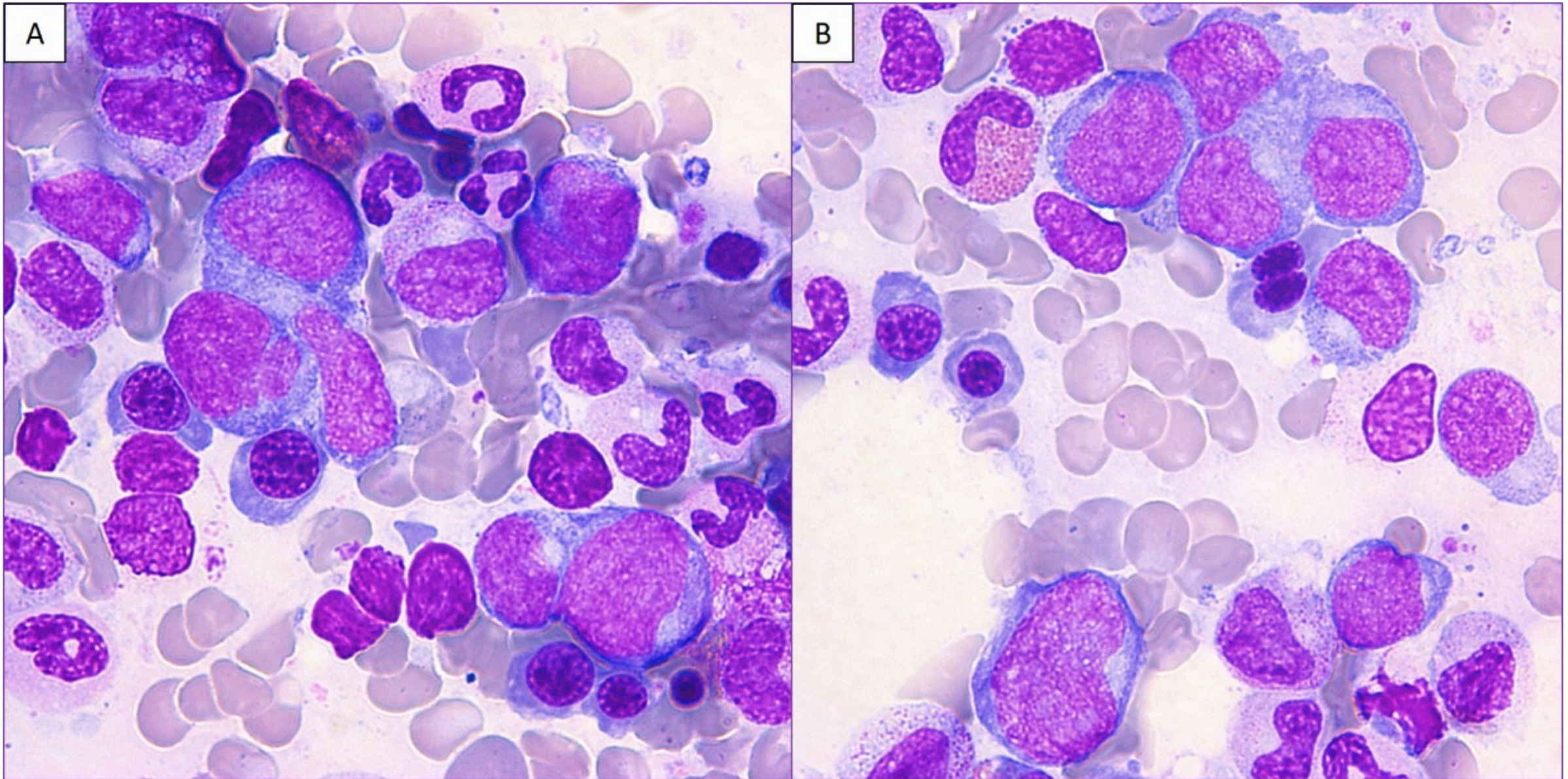


Imagen 2. Aspirado de médula ósea. A y B: Células linfoides inmaduras de tamaño mediano-grande y con alta relación núcleo/citoplasma. Heterogeneidad nuclear y nucleolos prominentes. Citoplasma basófilo y agranular (May-Grünwald-Giemsa, 100x).

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO CITOLÓGICO

Aspirado de médula ósea:

- **Citología:** Aspirado medular con grumo de pequeño tamaño. La celularidad está conservada. Series eritroide, granulocítica, monocítica megacariocítica dentro de la normalidad. A nivel de la serie linfocítica se observa la infiltración por un 20% de linfocitos de características atípicas. Se trata de elementos relativamente heterogéneos de talla entre mediana y grande, con una alta relación núcleo/citoplasma. Los núcleos son de morfología redondeada, arriñonada o irregular, incluso con hendiduras, y presentan cromatinas inmaduras finamente reticuladas. En alguno de los núcleos observamos la presencia de uno o más nucléolos de tamaño variable. Los citoplasmas son irregulares, escasos, de coloración basófila y no presentan granulación. Se evidencia algunas vacuolas citoplasmáticas. Algunos de estos elementos tienen proyecciones citoplasmáticas que ocasionalmente son de gran tamaño y, en alguna ocasión, se acompañan excrecencias de material nuclear.
- **Citoquímica:** Fosfatasa ácida positiva.
- **Inmunofenotipo:** Se objetiva un 5% de elementos con baja/intermedia dispersión frontal y angular de luz y fenotipo CD3+, CD7+, CD5+(débil), CD2+, CD1A-, CD4-, CD8±, TCRab-, TCRgd+, CD16+, CD56+, CD57+, CD25+, IA±, CD38++, CD33-, TDT-, CD34- Y CD45+++ (Ly).
- **Citogenética:** Se analizan 20 metafases, encontrando un cariotipo con 46 cromosomas y fórmula sexual XY.
- **Biología molecular:** Detección de un reordenamiento clonal del gen del receptor g de células T. *STAT3* no mutado.

Biopsia ósea:

- Cilindro óseo que incluye 44 espacios medulares subcorticales. La medula es focalmente hipercelular con representación de las tres series hematopoyéticas.

Entre dicha celularidad se aprecia una infiltración intersticial y, sobre todo, sinusoidal, por una población linfoide atípica cuyo tamaño varía, con predominio de las células de tamaño intermedio y ocasionalmente aspecto blástico. Predomina el crecimiento intrasinusoidal, causando distensión y dilatación de los mismos. Representan el 20-25% de la celularidad medular total y han resultado positivas para CD3, CD7, CD8+/- y CD2, con negatividad para CD4, CD5, Granzima B, y virus de Epstein Barr.

EVOLUCIÓN

Con los hallazgos morfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares, el paciente es diagnosticado de un linfoma de células T hepatoesplénico (HSTL) con fenotipo g/d estadio IV-B por infiltración en médula ósea.

Se decide inicio de primera línea de tratamiento quimioterápico según esquema ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) e inclusión en el programa de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de nuestro servicio.

Tras tres ciclos de tratamiento con esquema ICE, se realiza aféresis de células CD34+.

Sin embargo, en el estudio de reevaluación se constata una franca progresión por reaparición de fiebre, trombocitopenia, infiltración medular y aumento de la hepato-esplenomegalia en la TC de cuello-tórax-abdomen-pelvis con contraste.

Se suspende momentáneamente la realización del trasplante alogénico y se inicia segunda línea de tratamiento quimioterápico según esquema GDP (gemcitabina, dexametasona y cisplatino). Recibe un único ciclo de este tratamiento, alcanzando respuesta parcial en la reevaluación. En esa situación, ingresa para la realización de un trasplante alogénico de donante familiar haploidéntico (padre) con acondicionamiento submieloablativo.

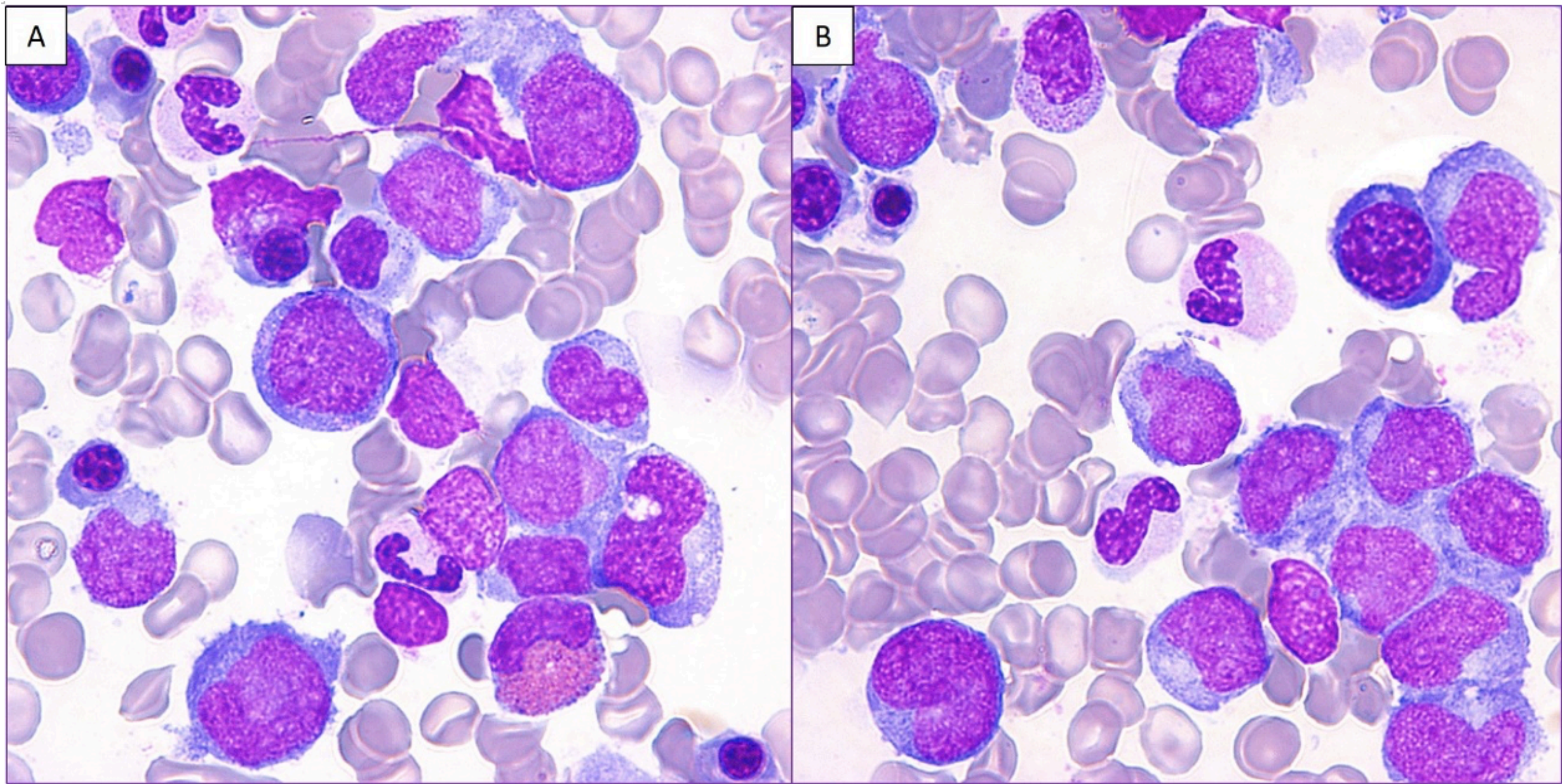


Imagen 3. Aspirado de médula ósea. A y B: Células linfoides de aspecto blástico. Cromatinas inmaduras y nucleolos visibles. Proyecciones citoplasmáticas que ocasionalmente se acompañan excrecencias de material nuclear. Se observa alguna vacuola citoplasmática (May-Grünwald-Giemsa, 100x).

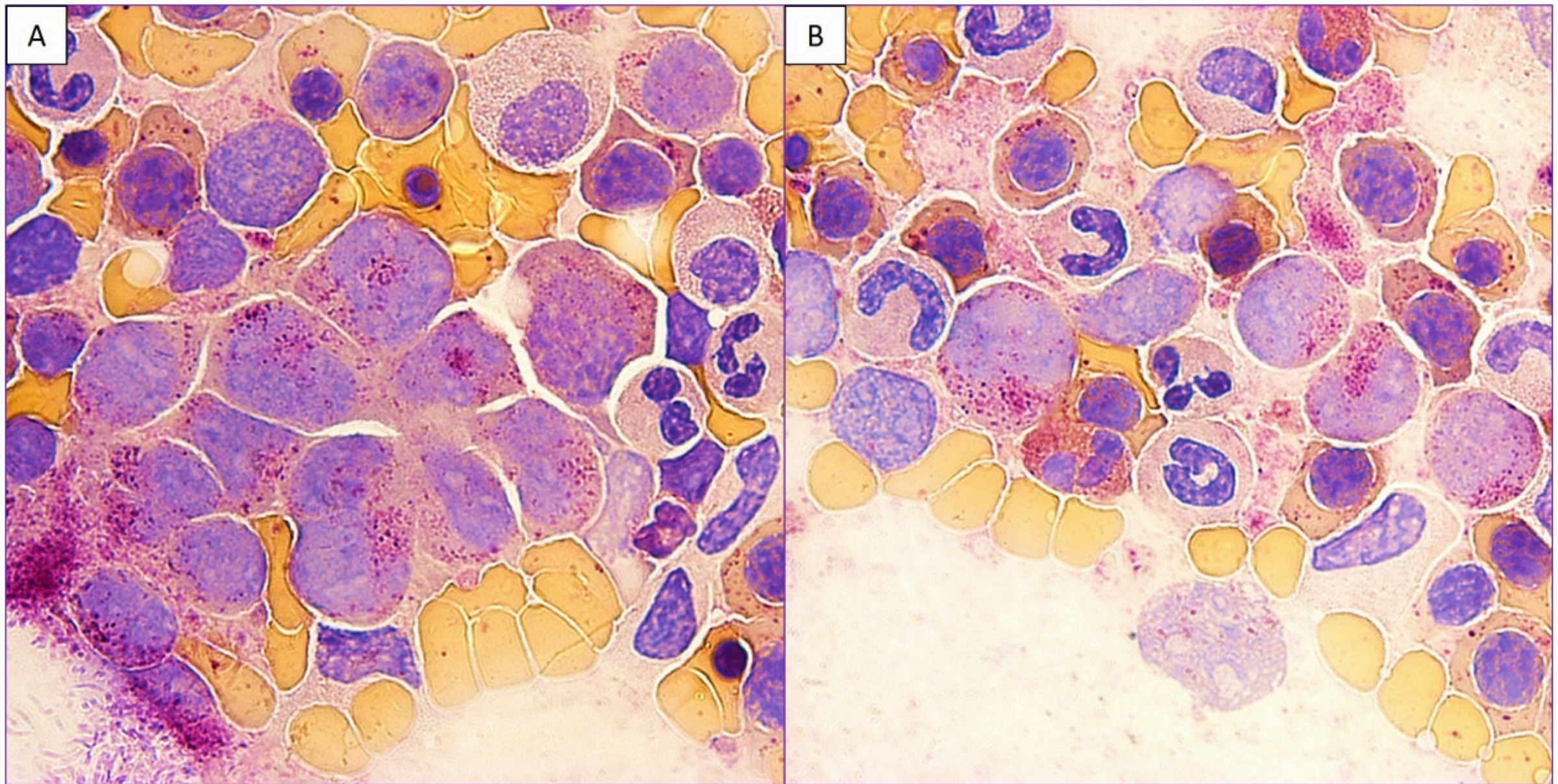


Imagen 4. Aspirado de médula ósea. A y B: Células linfoides de aspecto blástico que muestran positividad para la tinción citoquímica de fosfatasa ácida (Fosfatasa ácida, 100x).

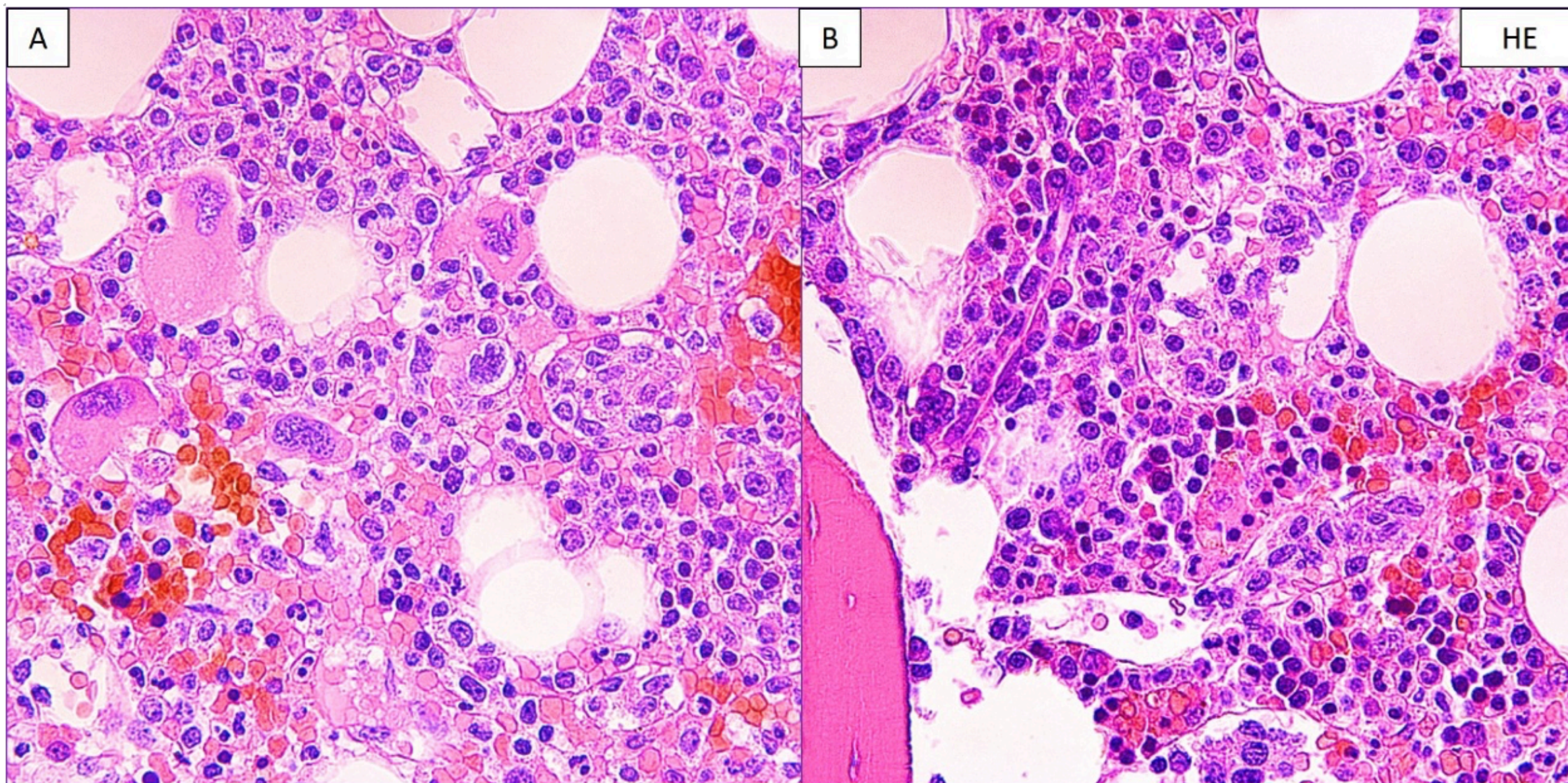


Imagen 5. Biopsia ósea. A y B: Infiltración medular intersticial y, sobre todo, intrasinusoidal, de aproximadamente un 20-25% por una población linfoide atípica de tamaño grande-mediano y aspecto blástico (Hematoxilina-Eosina, 40x).

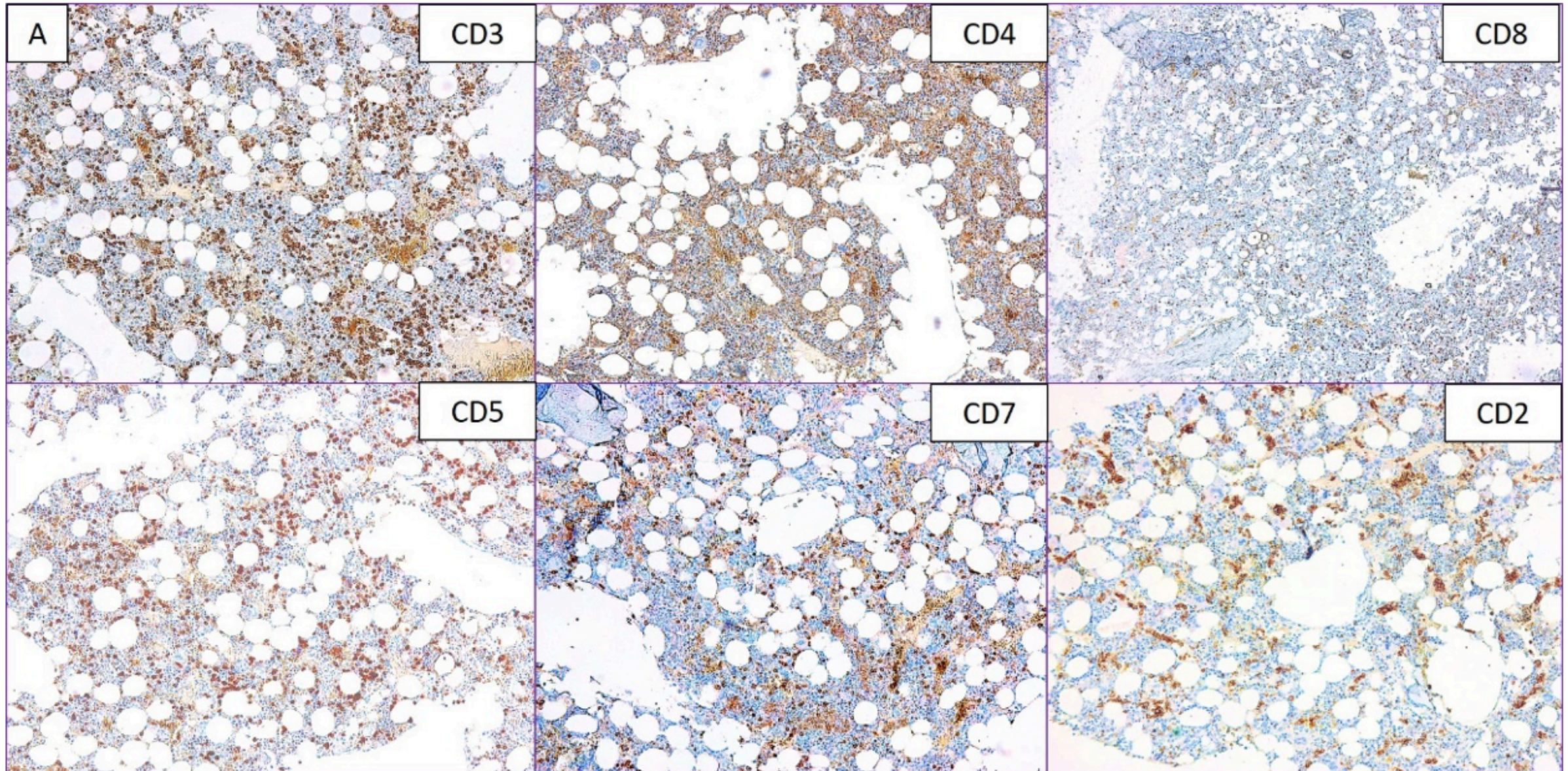


Imagen 6: Biopsia ósea. A: Células linfoides atípicas e inmaduras con positividad para CD3, CD8± CD7 y CD2 y negatividad para CD4, CD5, Granzima B, y virus de Epstein Barr (Inmunohistoquímica, 10x).

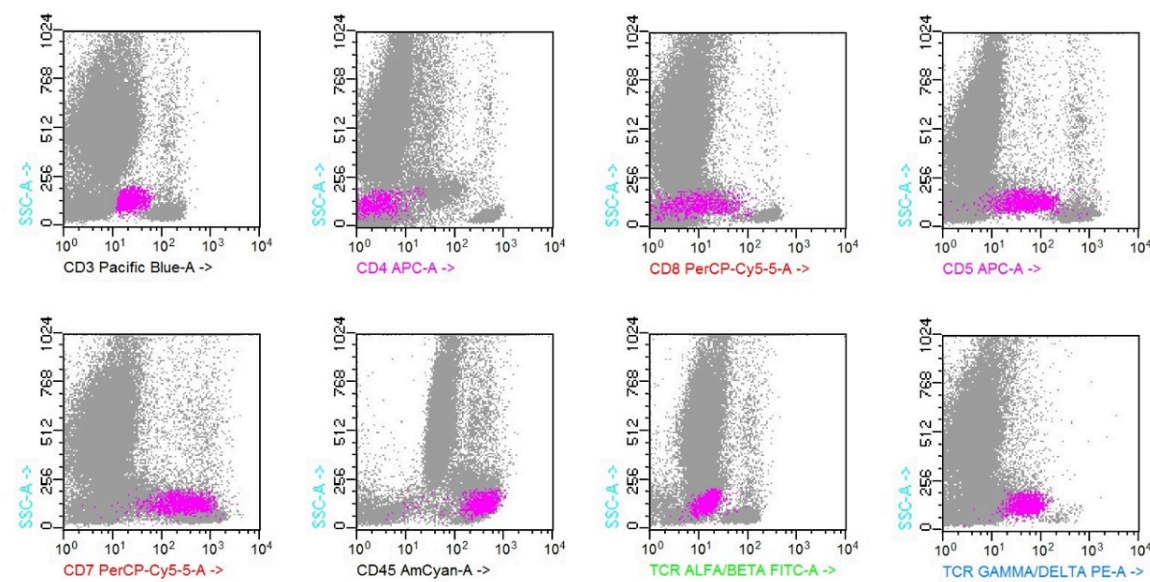


Imagen 7. Citometría de flujo en médula ósea. Se objetiva un 5% de elementos linfoides con fenotipo CD3+, CD4-, CD8±, CD5+, CD45+++ (Ly), TCRab- y TCRgd+.

DESENLACE

El paciente presenta numerosas complicaciones durante el post-trasplante, a destacar, una probable infección fúngica invasiva pulmonar, una candidemia por *Candida glabrata* y una EICR aguda digestiva grado 4 (grado global Glucksberg modificado III, MAGIC IV, CIBMTR IV) por la que tiene que recibir hasta cuatro líneas de tratamiento y que le ocasiona un shock hemorrágico por perforación intestinal con ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. En el día +302 del trasplante alogénico es ingresado para el estudio de fiebre persistente de foco no aclarado y pancitopenia no presente previamente. Se constata recaída en PET-TC por reaparición de la hepato-esplenomegalia y en médula ósea con una infiltración del 20% de linfocitos atípicos y de características similares a los evidenciados al debut de la enfermedad. Finalmente,

el paciente es refractario a los tratamientos administrados, y fallece en el día +325 del trasplante alogénico.

DISCUSIÓN

El linfoma de células T hepatoesplénico (HSTL) es un subtipo agresivo de linfoma extranodal que se caracteriza por una presentación hepatoesplénica sin linfadenopatía y un mal pronóstico. Este tipo de linfoma se compone principalmente de células T citotóxicas, con frecuencia del tipo de receptor de células T gd. El HSTL es una forma rara de linfoma presente tanto en países occidentales como asiáticos, representando aproximadamente el 1-2% de todos los linfomas de células T periféricas. Aparece con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes, con predominio en hombres.(1,2)

La **etiopatogenia** exacta del HSTL no se conoce completamente, pero se ha observado que aproximadamente el 20% de los casos ocurren en pacientes con inmunosupresión crónica, generalmente debido a la terapia inmunosupresora a largo plazo después de un trasplante de órganos sólidos o estimulación antigénica prolongada. En este contexto, se considera que el HSTL es un síndrome linfoproliferativo postrasplante tardío de origen del receptor. También se han publicado casos raros en pacientes tratados con azatioprina e infliximab para la enfermedad de Crohn, así como en pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que reciben inhibidores del factor de necrosis tumoral e inmunomoduladores.(3)

Macroscópicamente, el bazo muestra un aumento de tamaño difuso sin lesiones evidentes, mientras que el hígado también está agrandado. Microscópicamente, las células del HSTL son monomorfas, con núcleos de tamaño mediano y citoplasma pálido. Estas células neoplásicas surgen de los cordones y senos de la pulpa roja del bazo, con atrofia de la pulpa blanca. El hígado muestra una infiltración predominante de los sinusoides, y la médula ósea está casi siempre infiltrada, con una distribución predominantemente intrasinusoidal.(4)

Desde el punto de vista **inmunológico**, las células neoplásicas en el HSTL presentan el fenotipo CD3+ y generalmente son positivas para el receptor de células T gd, mientras que son negativas para el receptor de células T ab, CD56+/-, CD4-, CD8+/- y CD5-. La mayoría de los casos de gd, expresan la cadena V d1. Algunos casos son de tipo ab, que se considera una variante menos común en comparación con el tipo gd. Actualmente es posible determinar el fenotipo ab o gd en tejidos fijados en formalina y embebidos en parafina. Las células neoplásicas expresan las proteínas asociadas a los gránulos citotóxicos TIA1 y granzima M, pero generalmente son negativas para granzima B y perforina.

En cuanto al **perfil genético**, se han identificado reordenamientos de los genes TRG y una reordenación bialélica de los genes TRD en los casos de origen gd. En los casos de tipo ab, se encuentran reordenamientos de los genes TRB, aunque también se han informado reordenamientos improductivos de los genes TRB en algunos casos de gd. La mayoría de los casos de HSTL presentan el isocromosoma 7q, y a medida que la enfermedad progresa, se pueden detectar diferentes patrones de hibridación in situ fluorescente (FISH) equivalentes a 2-5 copias de i(7)(q10) o aberraciones numéricas y estructurales del segundo cromosoma 7. También se han informado anillos cromosómicos que conducen a la amplificación de 7q.(5) Además, puede estar presente la trisomía del cromosoma 8. La hibridación in situ para el virus de Epstein-Barr (VEB) generalmente es negativa.

Estudios recientes de perfiles de expresión génica han revelado que el HSTL muestra una firma molecular distintiva que unifica los casos de tipo alfa beta y gamma delta. Además, se han encontrado mutaciones de cambio de sentido en los genes *STAT5B* y, en menor medida, en *STAT3* en aproximadamente el 40% de los casos de HSTL. Estas mutaciones son coherentes con el enriquecimiento significativo de genes de la vía JAK/STAT en el perfil de expresión génica. Además, se han identificado mutaciones comunes en los genes que modifican la cromatina, como *SETD2*, *INOBO* y *AR/018*, que afectan al 62% de los casos de HSTL.(5,6)

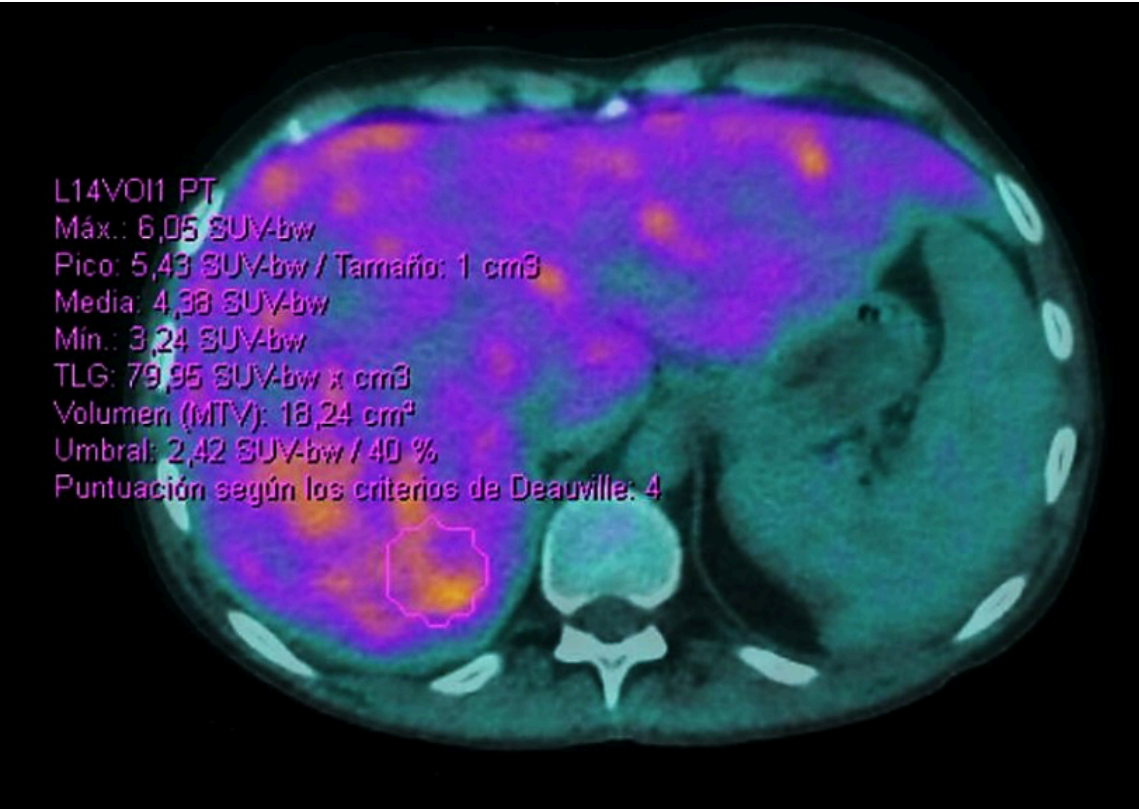


Imagen 8. PET-TC. Hepato-esplenomegalia con incremento metabólico sugestivo de malignidad.

El curso del HSTL es agresivo, con una alta tasa de recaídas después de la quimioterapia inicial. La supervivencia media es inferior a 2 años. Se ha demostrado que las quimioterapias basadas en platino-citarabina y pentostatina son activas en el tratamiento del HSTL. Además, el uso temprano de terapia de alta dosis seguida de trasplante de células madre hematopoyéticas, especialmente el trasplante alogénico, puede mejorar la supervivencia en estos pacientes.(3,4,6)

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1720.
3. Bojanini L, Jiang L, Tun AJ, et al. Outcomes of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma: The Mayo Clinic Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21: 106.
4. Yabe M, Miranda RN, Medeiros LJ. Hepatosplenic T-cell Lymphoma: a review of clinicopathologic features, pathogenesis, and prognostic factors. *Hum Pathol.* 2018 Apr; 74: 5-16.
5. McKinney M, Moffitt AB, Gaulard P, et al. The Genetic Basis of Hepatosplenic T-cell Lymphoma. *Cancer Discov.* 2017; 7: 369-79.
6. Pro B, Allen P, Behdad A. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a rare but challenging entity. *Blood.* 2020 Oct; 136(18): 2018-2026.

P RESENTACIÓN SIMULTÁNEA DE LINFOMA INDOLENTE Y TRANSFORMACIÓN EXTRANODAL EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Autores: Mònica Roig, Marga Monzó, M^aTeresa Orero, Fernando Hernández, Angélica Barrios.

Centro: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Resumen

- La afectación del SNC en los linfomas de bajo grado es infrecuente y generalmente en contexto de transformación histológica, siendo rara la presentación simultánea de un linfoma indolente y transformado.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas indolentes suelen tener un curso prolongado y un pronóstico favorable, pero un pequeño porcentaje pueden progresar a linfomas agresivos. Aunque esto es más frecuente entre los linfomas foliculares con un riesgo de transformación de un 25-35%,⁽¹⁾ también puede ocurrir entre un 10-15% de otros subtipos histológicos de bajo grado.

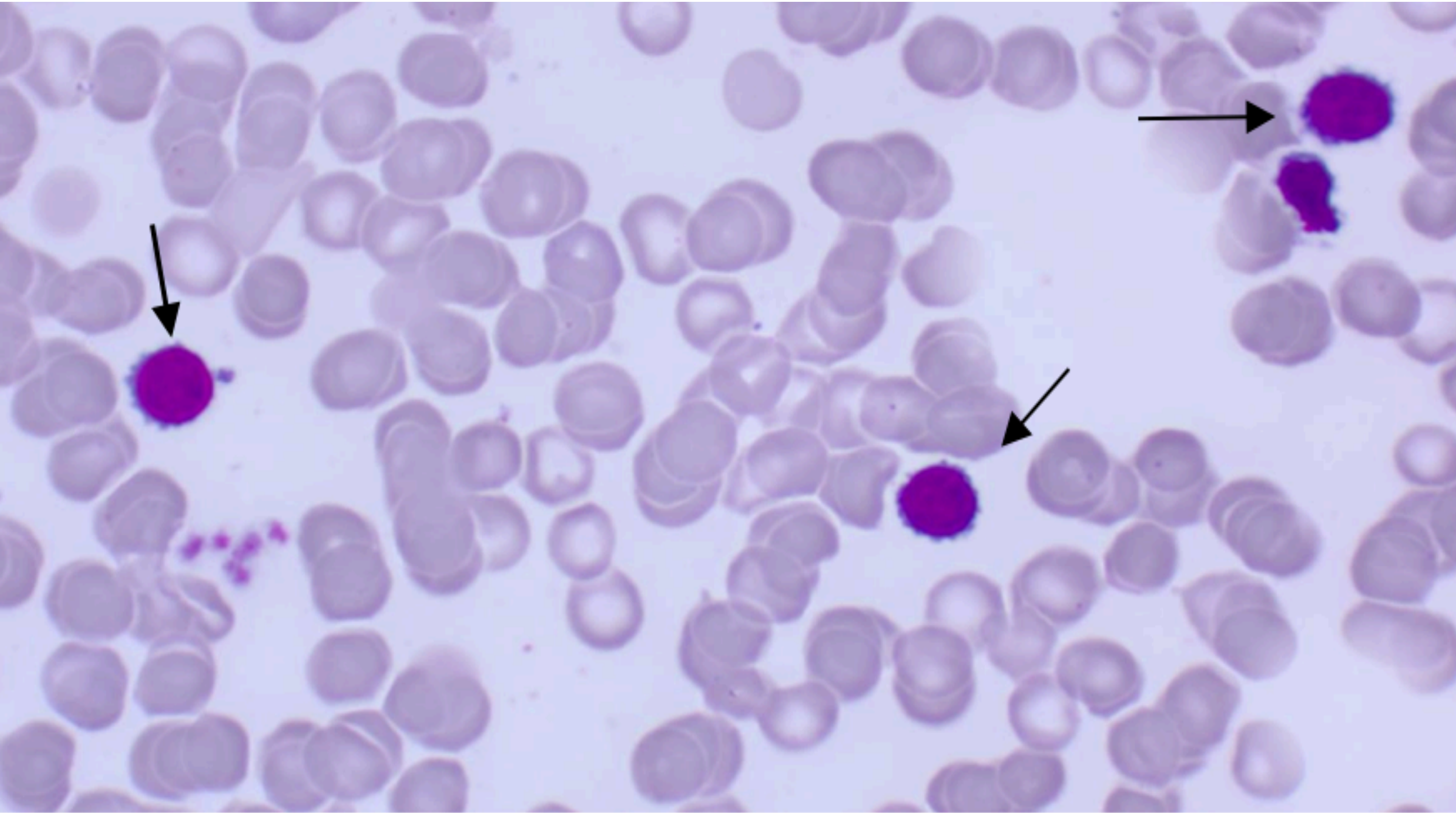


Imagen 1. Linfocitos con citoplasma velloso en frotis de sangre periférica, teñido con May-Grünwald-Giemsa 100x.

Respecto al momento de la transformación histológica de los linfomas indolentes, ésta puede ocurrir de forma simultánea al diagnóstico del linfoma de bajo grado y durante su evolución, tanto antes como después de recibir tratamiento.

Dicha transformación a un linfoma de alto grado suele manifestarse en médula ósea, hígado, bazo o ganglios linfáticos,(2-5) siendo raro en el sistema nervioso central (SNC). La afectación del sistema nervioso central por linfomas indolentes es baja entre un 2.8% y un 7% según publicaciones previas, normalmente en el contexto de una transformación a linfoma de alto grado.(6-7)

A continuación presentamos un caso de linfoma de bajo grado de probable origen postfolicular (linfoma marginal *versus* linfoplasmocítico) que se diagnostica de forma simultánea junto con transformación en sistema nervioso central e intraocular.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 62 años, sin antecedentes de interés, que acudió al servicio de Urgencias por caída en domicilio probablemente debida a inestabilidad de la marcha, ya presente desde hacía tres semanas. Además, refería episodios recortados de desorientación, incontinencia urinaria y debilidad en ambos miembros inferiores. No síntomas B.

A la exploración no se objetivaron adenopatías palpables ni hepatoesplenomegalia.

Presentaba desorientación temporo-espacial, bradipsiquia y ligera disminución de la agudeza visual en ojo derecho. Pares craneales sin alteraciones. Disminución de la fuerza en miembros inferiores [3/5]. Marcha lateralizada con desviación a la derecha y Romberg negativo.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En Urgencias se realizaron las siguientes pruebas:

- **TAC cerebral:** masa supratentorial, heterogénea e hiperdensa, hipercaptante tras la administración de contraste, en línea media parasagital, de contornos irregulares con efecto masa e importante edema adyacente, sin lesiones satélite.
- **Hemograma:** Hemoglobina 13,5 g/dL, VCM 84,4 fL, Leucocitos 13,5 x10⁹/L (neutrófilos 4,2 x10⁹/L, linfocitos 8,8 x 10⁹/L), Plaquetas 121 x 10⁹/L
- **Bioquímica:** sodio 134 mEq/L, glucosa y función renal normales.
- **Hemostasia:** fibrinógeno 499 mg/dL, resto normal.

Tras los hallazgos encontrados en la Tomografía Axial Computerizada (TAC) cerebral, se decidió ingreso a cargo de Neurocirugía y se realizó Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral así como biopsia de la lesión ocupante de espacio.

- **RM cerebral:** imagen de captación homogénea pero irregular y mal delimitada en cuerpo calloso, cruza línea media y se hace bihemisférica, aproximadamente de 36 x 27 x 18 mm; se asocia a significativo edema vasogénico perilesional frontal bilateral; capta DWI + y restringe en difusión sugiriendo un Linfoma Cerebral Primario.

Posteriormente, dada la estabilidad clínica del paciente se dio de alta con cita en consultas externas de Hematología para valorar resultado de la biopsia y estudio de la linfocitosis. El paciente se presentó en la consulta con empeoramiento de la pérdida de visión en ojo derecho, por lo que se decidió interconsulta a Oftalmología e ingreso en Hematología para completar diagnóstico y tratamiento.

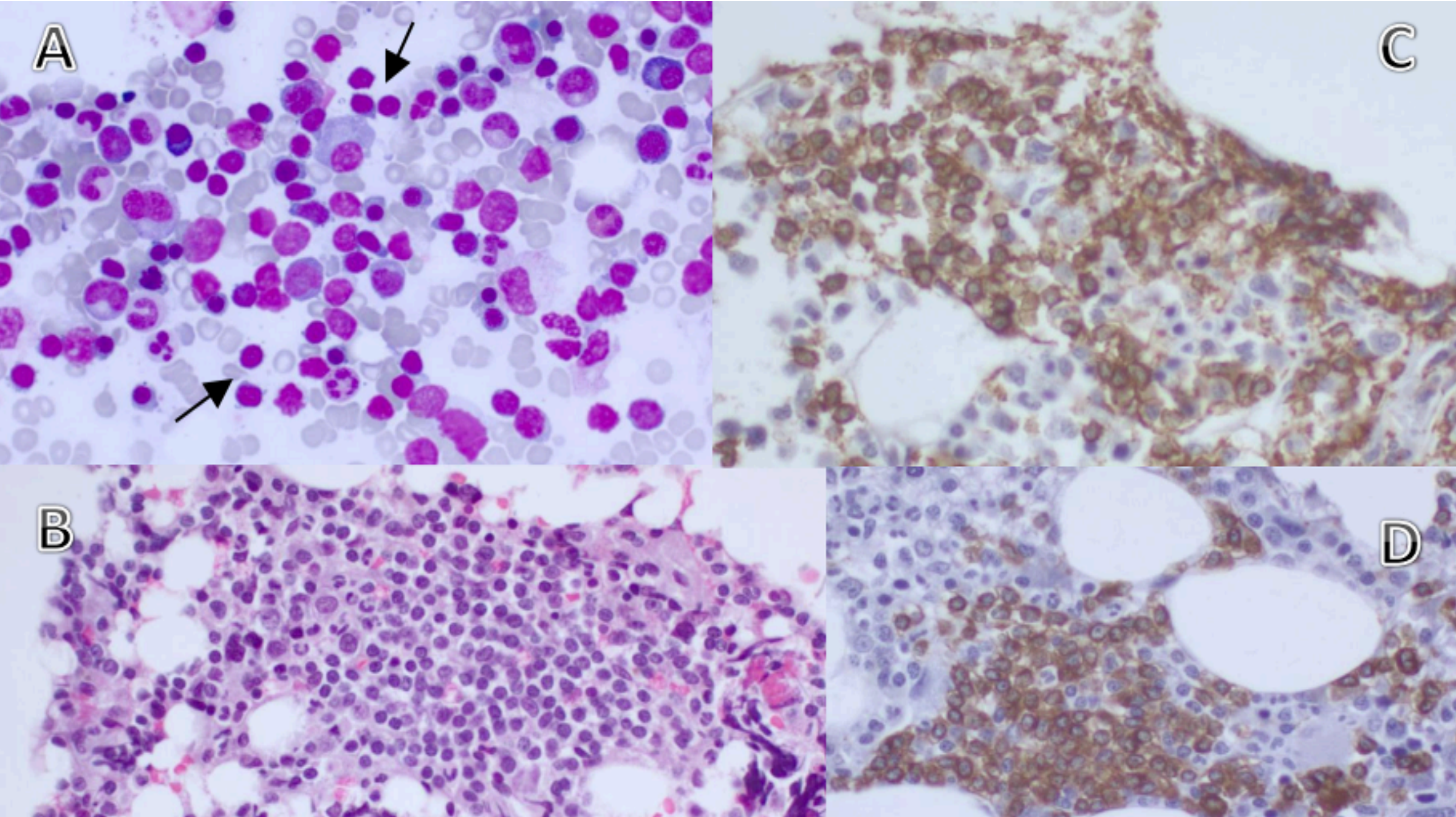


Imagen 2. Estudio de médula ósea. A: aspirado y B: biopsia de médula ósea donde se observa infiltración por linfocitos de pequeño/mediano tamaño de aspecto maduro. C: Estudio IHQ con CD79a. D: Estudio IHQ con CD20.

Se solicitaron las siguientes pruebas complementarias:

LOE cerebral pericallosa:

- **Biopsia de LOE:** Infiltrado perivascular de linfocitos de pequeño tamaño, B y T (CD20+ y CD3+). No concluyente de malignidad, probablemente debido a las características de la muestra obtenida.
- **Inmunofenotipo:** Dentro de los 0,4 millones de eventos adquiridos se observa un 0,06 % de linfocitos B CD19+/ CD20+/ CD5-/CD38- con restricción de cadenas ligeras kappa de superficie.

Pruebas analíticas en sangre periférica:

- **Hemograma:** Hemoglobina 12,7 g/dL, VCM 86 fL, Leucocitos 15 x10⁹/L (neutrófilos 5,0 x10⁹/L, linfocitos 9,4 x10⁹/L), Plaquetas 156 x10⁹/L.
- **Frotis sanguíneo:** Linfocitosis a expensas de 58% de linfocitos con vellosidades citoplasmáticas.
- **Bioquímica:** sin alteraciones iónicas, función renal y hepática normales, Ácido úrico 5,4 mg/dL, Lactato deshidrogenasa 518 U/L, B2 Microglobulina 3.958 ug/L
- **Serologías:** VIH, VHB y VHC negativo. CMV IgG positivo 95,40 U/ml, IgM negativo. Epstein Barr IgG positivo 103,00 U/m. IgM negativo. Parvovirus IgG positivo, IgM negativo.
- **Estudio inmunofenotípico en sangre periférica:** síndrome linfoproliferativo B (CD19+,CD20+) clonal kappa de probable origen postfolicular, dada la negatividad para CD10 y CD5. Otros marcadores analizados: CD200+, CD23 -, CD25-, CD43-, CD79b+, CD103-, CD11c-, CD38-.
- **Proteínas en suero:** Banda monoclonal IgM-kappa 0,3 g/dL.

- **Cadenas libres en suero:** cociente K/L alterado (7.2).
- **PCR y electroforesis capilar:** reordenamiento de los genes Ig K clonal (287 nt)ii

Pruebas de imagen:

- **PET-TAC:** Pequeña formación ganglionar levemente metabólica en territorio retromandibular izquierdo (SUV máximo 6,4).

Estudio de médula ósea:

- **Aspirado de médula ósea:** normocelular con infiltración del 39% de población linfoide a expensas de células linfoides de aspecto maduro de pequeño/mediano tamaño, con prolongaciones citoplasmáticas en algunas de ellas.
- **Inmunofenotipo:** infiltración medular por un 14 % de linfocitos B CD19+, CD20+, CD5-, CD38- con restricción de cadenas ligeras kappa de superficie. También se observa un 0,04 % de celularidad plasmática CD38+/ CD138+/ CD56-/ CD45+/ CD19+/ CD27+ policlonales (cadenas ligeras kappa y lambda intracitoplasmáticas).
- **Biopsia de médula ósea:** aislados y pequeños grupos de células linfoides de pequeño tamaño de distribución central. No se observa fibrosis colágena ni reticulínica. Estudio inmunohistoquímico: positividad de células linfoides con CD20, CD79a y BCL2, negativas para CD3, CD5, CD10, CD23, CICLINA D1 y BCL6. Conclusión: infiltración linfoide de distribución central correspondiente a linfoma de bajo grado de probable origen marginal.
- **Hibridación in situ fluorescente (FISH) en impronta de médula ósea:** ausencia de alteraciones en *BCL-6*, *IGH/BCL2*, *MYC* y del6q21/6q23.
- **Estudio mutación *MYD88* (L265P):** no remitido por material insuficiente.

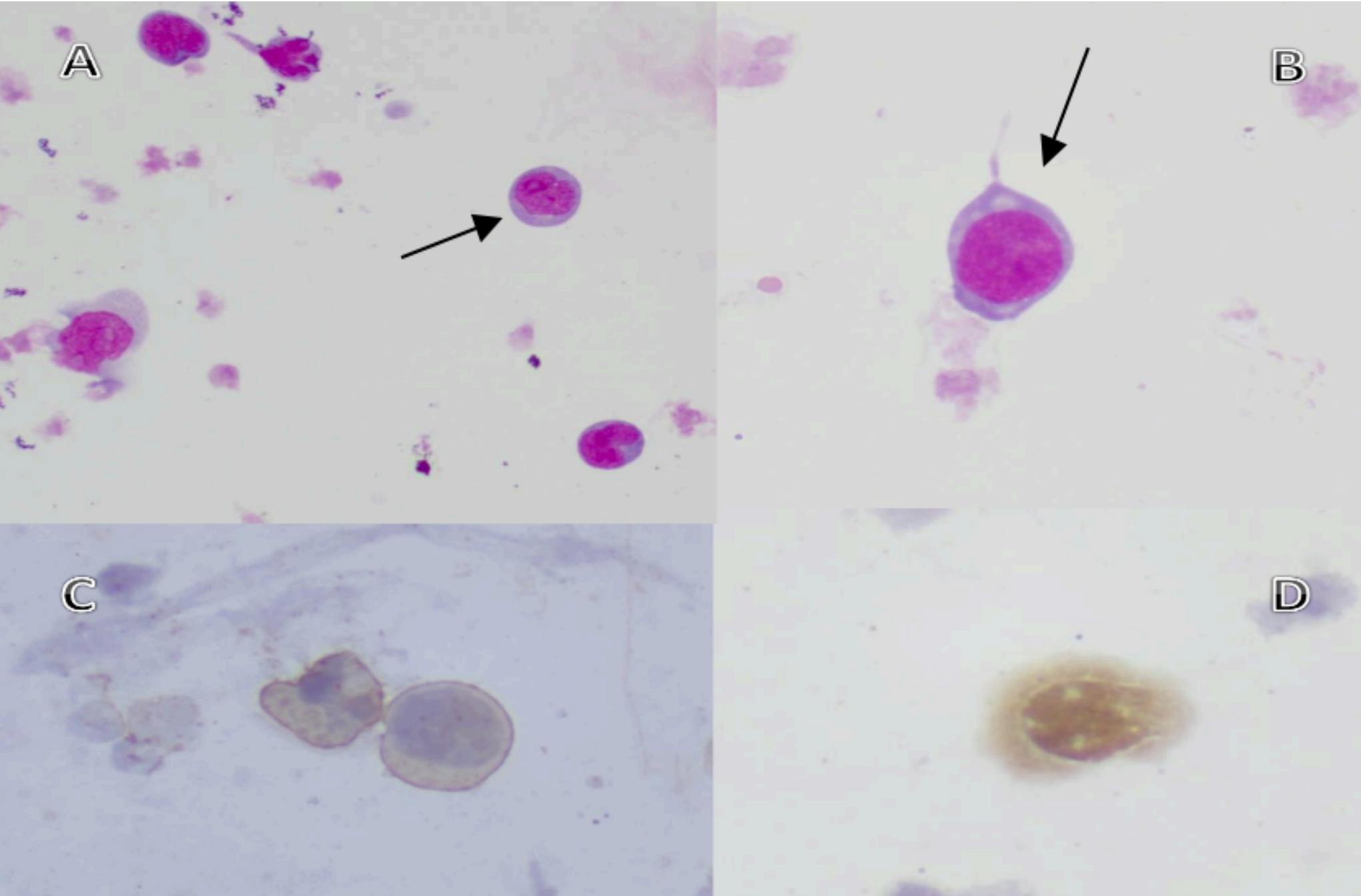


Imagen 3. Humor vítreo. A y B: estudio citológico con células linfoides de tamaño grande, con algún nucleolo y citoplasma basófilo, a 50x y 100x respectivamente. C: estudio IHQ con CD20. D: estudio IHQ con Ki67.

Exploraciones oftalmológicas:

- **Fondo de ojo derecho:** desprendimiento de retina total con signos inflamatorios, edema de papila y múltiples infiltrados inferiores nasales compatibles con infiltración por linfoma.
- **Citología de humor vítreo de ojo derecho:** presencia de células grandes de hábito linfoide con alta relación núcleo/citoplasma, citoplasma basófilo y cromatina de aspecto maduro visualizándose nucléolo en algunas de ellas.
- **Estudio inmunofenotípico del humor vítreo:** Los eventos CD45+ se encuentran representados por celularidad linfoide B CD19+/CD20+/CD5-/CD38- con restricción de cadenas ligeras kappa de superficie al igual que en sangre periférica, médula ósea y clonalidad del pico IgM.
- **Estudio citológico de humor vítreo por Anatomía Patológica:** frotis de fondo serohemático con células de hábito linfoide y tamaño grande con nucléolo. Inmunocitoquímica: Ki-67 elevado y CD20+. No suficiente material para hacer estudio de reordenamiento de cadenas ligeras. Conclusión: Infiltración por Linfoma B de células grandes, sin poder identificar el subtipo por material insuficiente.

Líquido cefalorraquídeo:

- **Citología del LCR:** Glucosa 65 mg/dL (40-70), Proteínas 42,0 mg/dL (15-45), Leucocitos 7 cel/μL (0-5).
- **Estudio inmunofenotípico de LCR:** población linfoide constituida mayoritariamente por linfocitos T CD5+/ CD3+, pero también se observa 17 eventos (0,13 % del total de eventos adquiridos) CD20+/ CD19+ con restricción de cadenas ligeras kappa que podrían corresponder a células de su síndrome linfoproliferativo B.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO CITOLÓGICO

La explicación de los hallazgos en sangre periférica, estudio de médula ósea y de humor vítreo se detalla en el apartado de **Imágenes**.

EVOLUCIÓN

Tras todos los estudios realizados se llegó al diagnóstico de Linfoma de bajo grado de origen postfolicular (linfoma marginal *versus* linfoplasmocítico) estadio IV-A (infiltración de médula ósea, SNC y humor vítreo), IPI 3 (aumento LDH, estadio Ann Arbor IV, edad > 60 años) con transformación histológica simultánea a linfoma de alto grado en sistema nervioso central y humor vítreo.

Dada la infiltración del SNC del paciente, se decidió tratamiento con inmunoterapia (rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) alternando con metotrexate a altas dosis IV (3,5 g/m²) y soporte con G-CSF.

Ha recibido dos ciclos de inmunoterapia y dos de metotrexate a altas dosis, el último ciclo de R-CHOP el 17 de julio, estando pendiente de valoración intermedia de respuesta.

DESENLACE

El paciente ha presentado muy buena tolerancia al tratamiento sin complicaciones significativas, mejorando la clínica neurológica y actualmente con el siguiente hemograma: Hemoglobina 10,9 g/dL, VCM 89,7 fL, Leucocitos 21,3 x10⁹/L (neutrófilos 17,9 x10⁹/L, linfocitos 1,9 x10⁹/L, monocitos 1,2 x10⁹/L), Plaquetas 179 x10⁹/L.

DISCUSIÓN

Nosotros presentamos un caso inusual de linfoma de alto grado con afectación del sistema nervioso central/intraocular como manifestación inicial de un síndrome linfoproliferativo B de bajo grado con inmunofenotipo típico de origen postfolicular (linfoma marginal *versus* plasmocítico).

Este caso nos ha parecido interesante por las siguientes razones:

- Primera, la afectación del SNC y del humor vítreo puede ser debido a transformación de un linfoma indolente de la zona marginal o como consecuencia de un síndrome de Bing-Neel en el contexto de un linfoma linfoplasmocítico.(10)
- Segunda, la transformación histológica de un linfoma indolente a un linfoma de alto grado es poco frecuente, sobre todo tratándose de una presentación simultánea.
- Tercera, la afectación del SNC/intraocular como lugar de progresión histológica de un linfoma de bajo grado es extremadamente rara, siendo la afectación más frecuente la meníngea que la parenquimatosa.

Respecto a la primera razón, a pesar de que el paciente tiene un componente monoclonal Ig M kappa, dado que no se objetivaron células plasmáticas monoclonales en médula ósea, la ausencia de marcadores inmunofenotípicos CD25 y CD38 y el escaso valor del componente monoclonal (0,5 g/dL), así como la presencia de linfocitos vellosos circulantes en sangre periférica, nos orientó más hacia una transformación en SNC de un linfoma de la zona marginal que a un síndrome de Bing-Neel.

En segundo lugar, la frecuencia de transformación histológica para un linfoma de la zona marginal varía entre un 5-19%. Dicha transformación puede ocurrir en cualquier momento, desde el diagnóstico del linfoma de bajo grado hasta un rango entre 7 y 117 meses después, siendo menos frecuente la presentación simultánea de un linfoma indolente y transformado.(2)

En último lugar, la afectación secundaria del SNC es un evento infrecuente durante el curso clínico de un linfoma indolente y está a menudo asociado como hemos dicho antes con transformación a linfoma de alto grado.(6,7,9) Según Hollander *et al*, un 2,8% de pacientes con linfomas no Hodgkin de bajo grado desarrollan afectación del SNC, respecto a un 4,3% en los de alto grado y un 24,4% en los linfomas Burkitt y linfoma linfoblástico. Además, el sitio de afectación del SNC por orden de frecuencia fue: afectación meníngea (70%), localización intracerebral (21%) o epidural (1%) y en 8% la afectación del SNC fue diagnosticada clínicamente sin evidencia citomorfológica.

Finalmente subrayamos la importancia de conocer la infiltración del SNC y ocular en linfomas indolentes ya que no sólo puede aparecer durante el curso clínico de la enfermedad sino también se puede ver al diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montoto S, et al. Risk and Clinical Implications of Transformation of Follicular Lymphoma to Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25 (17): 2426-33.
2. Camacho FI et al. Progression to large B-cell lymphoma in splenic marginal zone lymphoma: A description of a series of 12 cases. *Am J Surg Pathol*, 2001;25: 1268-76.
3. Dungarwalla M, et al. High-grade transformation in splenic marginal zone lymphoma with circulating villous lymphocytes: The site of transformation influences response to therapy and prognosis. *Br J Haematol*, 2008; 143: 71-74
4. Conconi A, et al. Histologic transformation in marginal zone lymphoma. *Ann Oncol*, 2015; 26: 2329-35

5. Parry-Jones N et al. Prognostic features of splenic lymphoma with villous lymphocytes: A report on 129 patients. *Br J Haematol*, 2003; 2003:120: 759-64
6. Hollender A, et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: A risk model. *Ann Oncol*, 2002; 13: 1099-107
7. Bollen EL, et al. Central nervous system relapse in non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Neurol*, 1997; 54: 854-59
8. Freedman AS. Biology and management of histologic transformation of indolent lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005; 314-20.
9. Cuenca Hernández R et al. Bing-Neel síndrome as an initial sign of Waldenstrom macroglobulinaemia associated with orbital infiltration. *Neurología*. 2015 May; 30 (4): 252-5

INCRONISMO DE NEOPLASIA MIELOIDE Y LINFOIDE

Autores: María Asunción Cámara Rodenas, Olga Mompel Porras, Cristina Játiva Sáez, Margarita Monzón Torres, Carmen Cristina Amorós Pérez.

Centro: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN

La linfocitosis B monoclonal (LBM) se define como la presencia de una población B monoclonal en sangre periférica inferior a $5 \times 10^9/L$ con fenotipo leucemia linfática crónica (LLC), fenotipo no LLC o fenotipo LLC atípica, en ausencia de signos clínicos o síntomas de un trastorno linfoproliferativo crónico de células B. Actualmente se sabe que prácticamente todos los casos de LLC vienen precedidos de una LBM, pero sólo el 1-2% de LBM progresan a una LLC. En comparación con la población general, se ha descrito que los pacientes con LBM pueden presentar un mayor riesgo para desarrollar enfermedades malignas no hematológicas, pero su asociación con neoplasias hematológicas mieloides es poco frecuente.

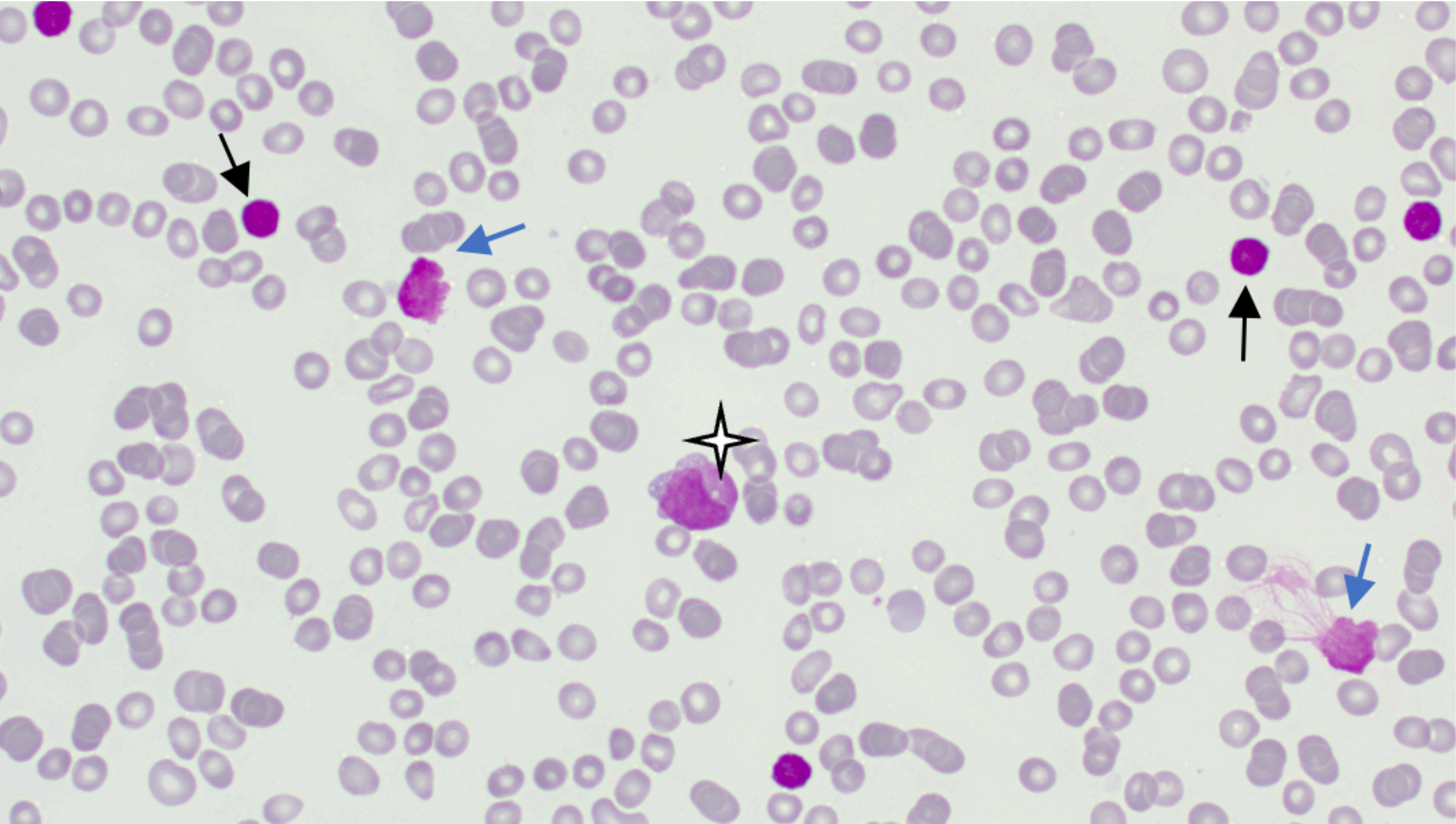


Imagen 1. May-Grünwald-Giemsa 50x.

Presentamos un caso de diagnóstico simultáneo de LBM y leucemia promielocítica aguda (LPA) donde la citología fue fundamental para pensar en la coexistencia de estas dos hemopatías.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 74 años valorado en urgencias de nuestro hospital en febrero de 2023 por deterioro del estado general. El paciente refería haber presentado un episodio de hematuria franca dos semanas antes con resolución espontánea y en la última semana aparición progresiva de hematomas espontáneos. No refería clínica infecciosa por aparatos ni síntomas B.

Entre sus antecedentes médicos destacaba hipertensión arterial, dislipemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por consumo de tabaco durante más de 40 años. Únicamente tomaba tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente. A la exploración se encontraba hemodinámicamente estable, no se palpaban adenopatías ni organomegalias, aunque destacaba palidez cutáneo mucosa y la presencia de hematomas en diferentes fases evolutivas en toda la superficie corporal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En Urgencias se realizó el siguiente estudio analítico:

- **Hemograma:** Hemoglobina 7,8 g/dL, Hematocrito 22,3%, VCM 103, leucocitos $9,2 \times 10^9/L$ (neutrófilos $0,4 \times 10^9/L$, linfocitos $6,9 \times 10^9/L$, monocitos $0,1 \times 10^9/L$), plaquetas $37 \times 10^9/L$.
- **Frotis de sangre periférica:** anisocitosis eritrocitaria, linfocitosis a expensas de linfocitos de pequeño tamaño con escaso citoplasma y núcleo con cromatina condensada en grumos y algunas sombras de Gumprecht sugestivo de linfocitos de

LLC. Destacaba un 20% de celularidad blástica representada por promielocitos atípicos.

- **Hemostasia:** Tiempo de Protrombina (TP) 14,6 seg, Índice de Quick (IQ) 68 %, TTPA 24,8 seg, Fibrinógeno derivado 191 mg/dL
- **Bioquímica:** lactato deshidrogenasa (LDH) 424 U/L, proteína C reactiva (PCR) 1,65 mg/dL, B2 Microglobulina 3.291 $\mu g/L$ con función renal normal y resto de bioquímica sin alteraciones.

Ante la sospecha de leucemia aguda, se decidió ingreso en el servicio de Hematología y Hemoterapia para estudio.

Durante su ingreso se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- **Estudio inmunofenotípico en sangre periférica** mediante tubo de screening linfoide (LST) según protocolo EuroFlow, que confirmó la sospecha de linfocitosis B monoclonal: un 60% de la celularidad analizada se encontraba representada por linfocitos B CD19+/CD20+ débil, CD5++, CD200++, CD23++, CD43+, CD79b+ con restricción de cadenas ligeras kappa, compatible con linfocitosis B monoclonal kappa tipo LLC.
- **Estado mutacional de IgHV:** mutado.
- **Estudio citomorfológico de aspirado de médula ósea:** Médula ósea sin grumo, ausencia de megacariocitos y abundante celularidad constituida principalmente por promielocitos atípicos y blastos mieloides que representan el 85% de la celularidad total. Hematopoyesis residual del 2%. Además se observa un 13% de linfocitos maduros de pequeño tamaño, la mayoría de ellos con morfología de LLC. Negro Sudán positivo intenso en prácticamente el 100% de promielocitos atípicos y blastos granulares.
- **FISH** para el estudio de las alteraciones citogenéticas más frecuentes del(11q), trisomía 12, del(13q) y TP53: resultando todas ellas negativas.



Imagen 2. May-Grünwald-Giemsa 100x.

- **Estudio inmunofenotípico de médula ósea:** 70% de blastos CD34+/MPO+/ CD117+/ HLA-DR-, CD13+, CD33++, CD64+, CD15- compatible con leucemia aguda promielocítica.
- **FISH en interfase en médula ósea:** el 84% de la celularidad analizada presenta la translocación t(15;17)(q24;q21) *PML::RARA* tras 200 células analizadas. Confirmado mediante PCR.
- **TAC toraco-abdomino-pélvico:** TAC torácico: En parénquima pulmonar no se identifican lesiones nodulares ni ocupaciones alveolares de significación. No derrame pleural ni pericárdico. Estructuras mediastínicas centradas, no visualizando adenopatías de significación en los territorios ganglionares torácicos. TAC abdominopélvico: Hígado de normal tamaño y morfología, de contornos lisos y sin lesiones focales sólidas. Vía biliar intra y extrahepática de calibre dentro de la normalidad, sin imágenes de litiasis en vesícula. Bazo, glándulas suprarrenales y páncreas sin alteraciones, no identificando adenopatías de tamaño significativo en los territorios ganglionares abdominopélvicos. Riñones con adecuada diferenciación corticomedular, no observando litiasis ni dilatación de la vía excretora. Discreto engrosamiento líquido de la fascia perirrenal derecha y del peritoneo parietal posterior derecho en flanco y fosa iliaca derecha, inespecífico. No se observan lesiones óseas sugestivas de malignidad. Conclusión: Sin hallazgos de significación.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO CITOLÓGICO

Imagen 1: Sangre periférica (x50) donde se observa anisocitosis eritrocitaria, linfocitosis a expensas de linfocitos de pequeño tamaño con escaso citoplasma y núcleo con cromatina en grumelé (flecha negra) y presencia de sombras de Gumprecht (flecha azul). Se observa una célula de gran tamaño de aspecto blástico (cruz blanca).

Imagen 2: Sangre periférica (x100) donde se observa un linfocito con morfología típica de LLC y una sombra de Gumprecht.

Imagen 3: Sangre periférica (x100) con la presencia de blastos granulares (cruz blanca) con algunas astillas citoplasmáticas o promielocito atípico junto con linfocito de pequeño tamaño, con alta relación núcleo citoplasma y cromatina condensada en grumos tipo LLC (flecha negra)

Imagen 4: Médula ósea (x20) donde se observa escaso grumo con ausencia de megacariocitos y celularidad constituida principalmente por promielocitos atípicos y blastos mieloides que representan el 85% de la celularidad total.

Imágenes 5 y 6: Médula ósea (x100) con promielocitos atípicos con astillas citoplasmáticas (cruz blanca). También se observan la presencia de linfocitos de pequeño tamaño con escaso citoplasma con morfología típica de LLC (flecha negra).

EVOLUCIÓN

Tras los diagnósticos sincrónicos de linfocitosis B monoclonal y leucemia promielocítica aguda típica hipergranular (LAM M3), se inició esquema según grupo PETHEMA para pacientes mayores a 70 años y ausencia de leucocitosis mayor a 109/L con ácido transretinoico (ATRA) vía oral a dosis de 45 mg/m²/día y trióxido arsénico (ATO) vía intravenosa a dosis de 0,15 mg/kg/día.

DESENLACE

Durante su ingreso en sala de hospitalización se realizó tratamiento de inducción con ATRA-ATO (trióxido de arsénico). A las 48 horas, como complicación al tratamiento, se produce un síndrome de diferenciación con edematización generalizada y ganancia ponderal de peso, por lo que se comienza tratamiento con dexametasona 10mg cada 12 horas. No obstante, a pesar de las medidas aplicadas, se objetiva deterioro progresivo de la función renal con alteraciones electrolíticas (hipernatremia moderada,

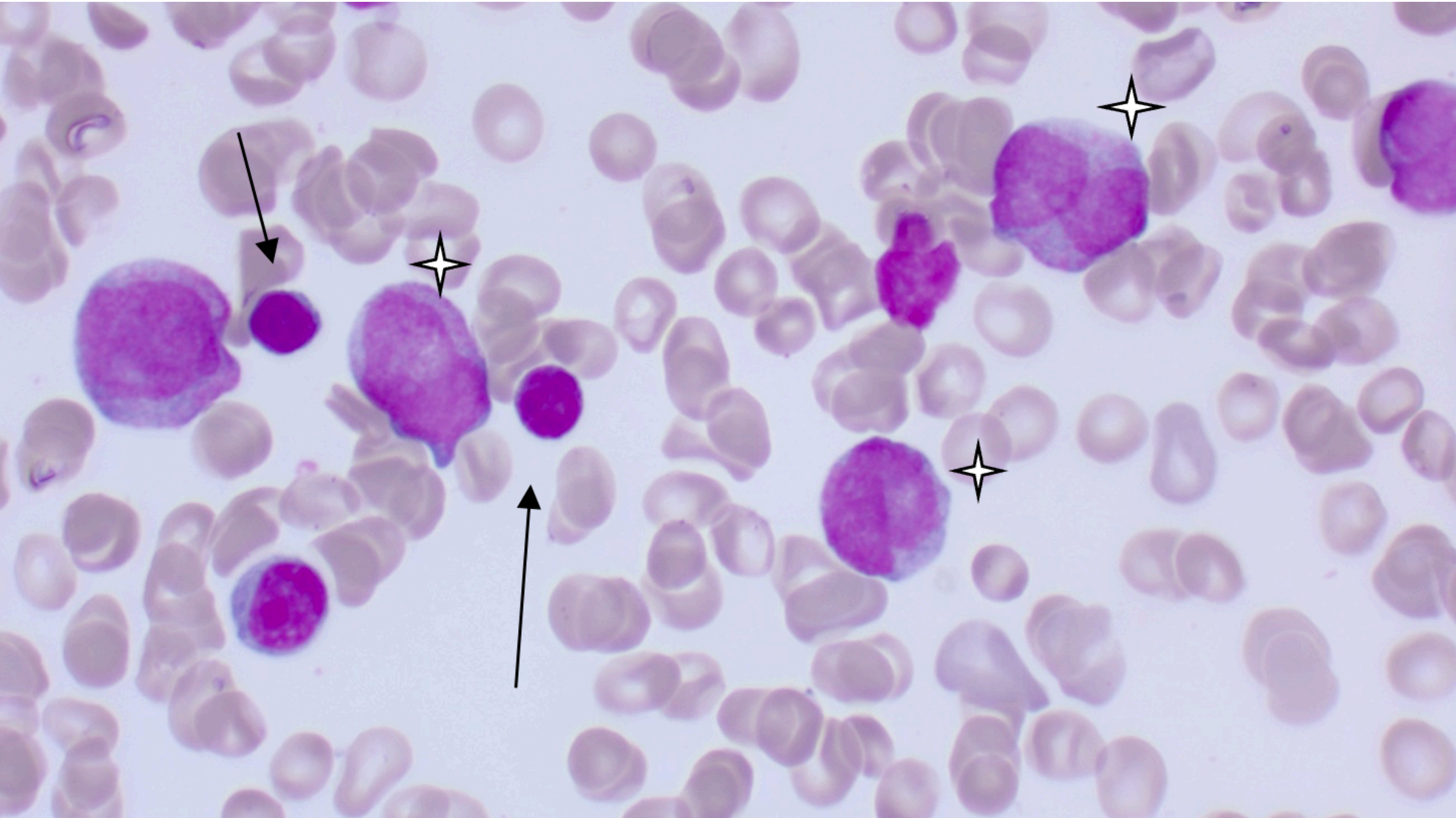


Imagen 3. May-Grünwald-Giemsa 100x.

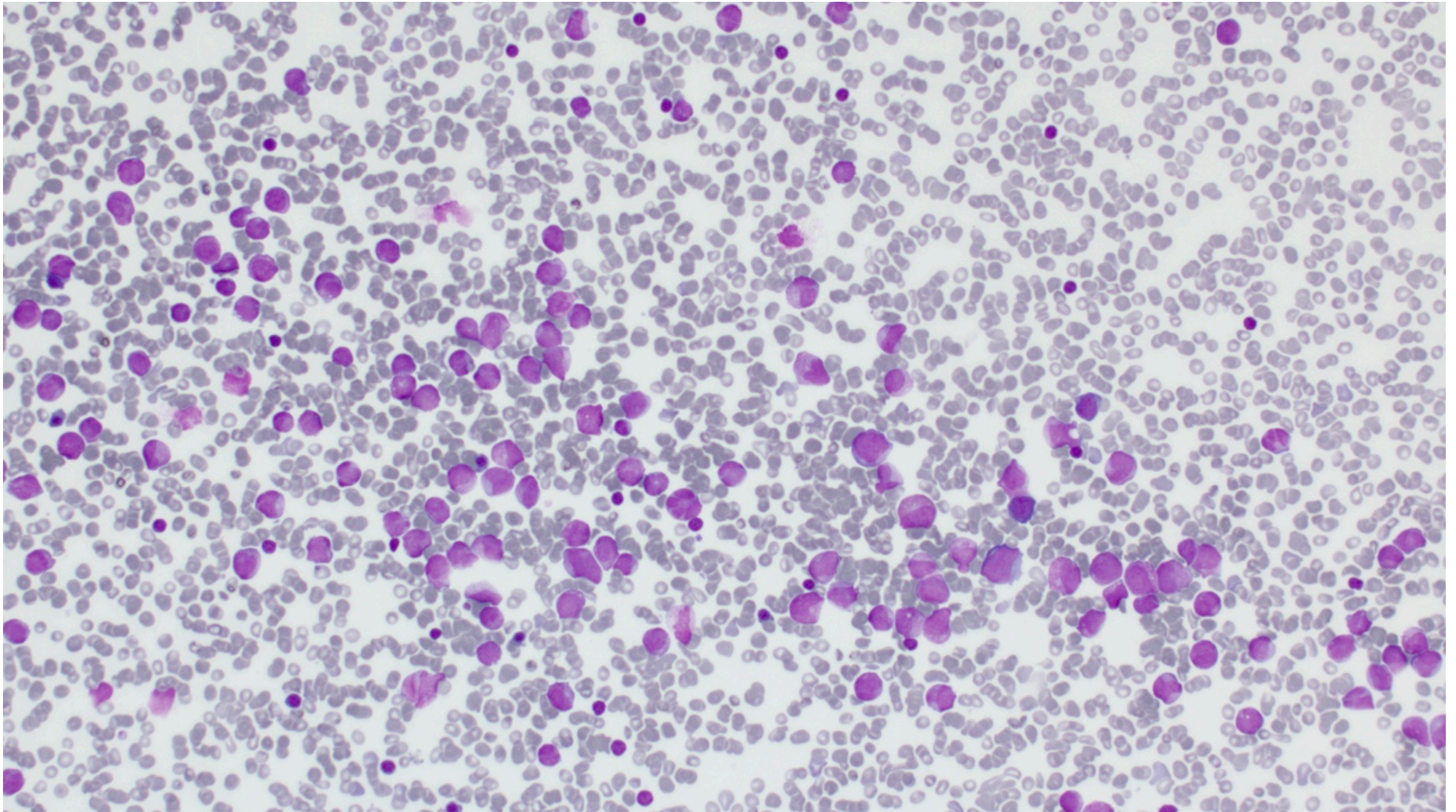
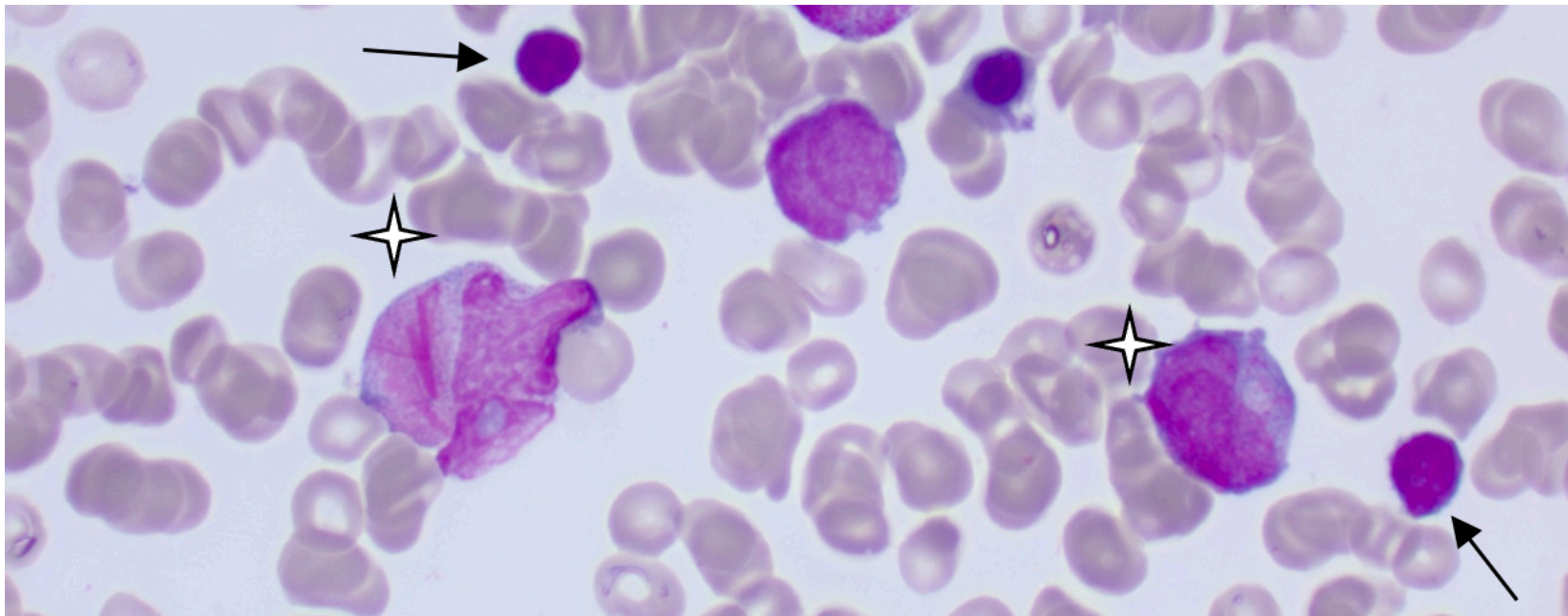
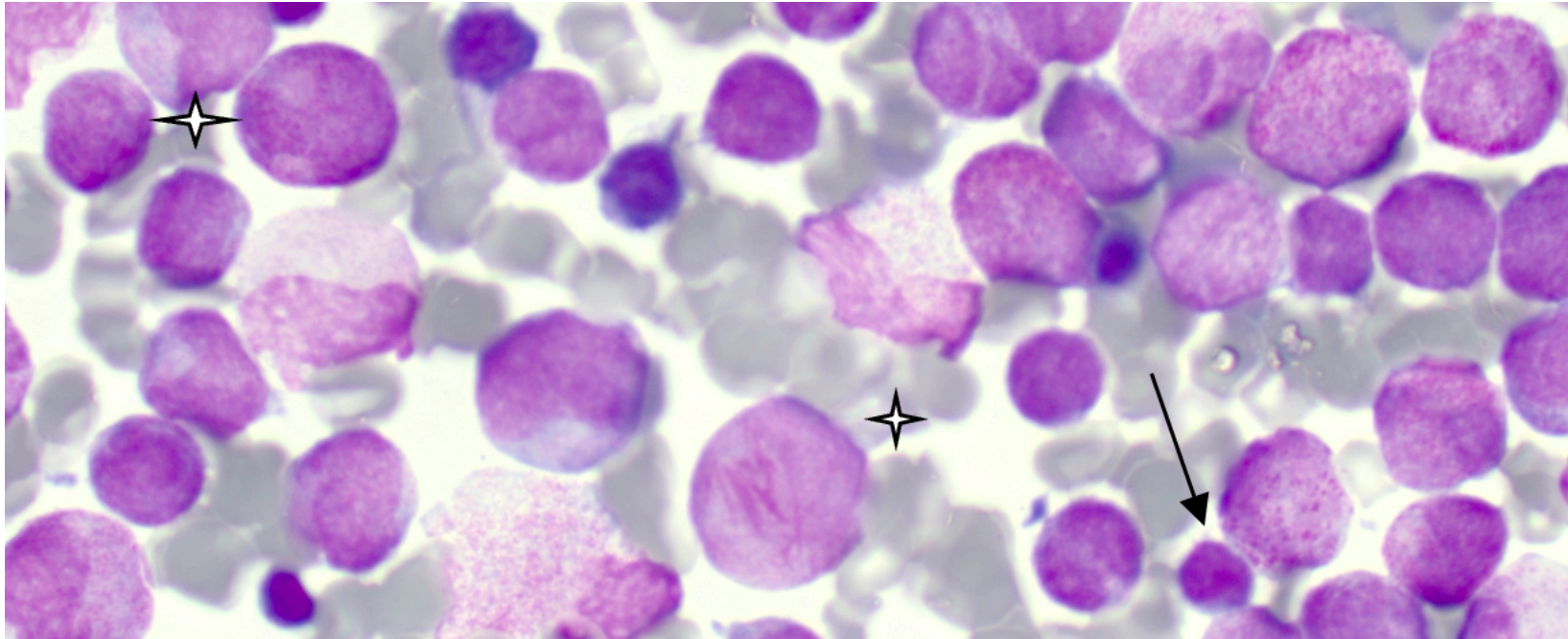


Imagen 4. May-Grünwald-Giemsa 20x.



Imágenes 5 y 6. May-Grünwald-Giemsa 100x.

hipokaliemia leve, hiperfosforemia e hipocalcemia). De manera adicional, comienza con deterioro a nivel respiratorio donde se documenta neumonía retrocardiaca con esputo de *Staphylococcus Aureus* y PCR positiva en esputo para *Aspergillus fumigatus*.

El paciente sufre progresión de la insuficiencia respiratoria con mayores requerimientos de oxigenoterapia e intubación. Finalmente, tras fallo multiorgánico fallece en UCI un mes después del diagnóstico.

DISCUSIÓN

Caso clínico en el que se ha documentado la coexistencia de una LPA y una LBM en paciente sin diagnóstico previo de enfermedad hematológica.

En el momento del debut de la enfermedad se evidenció en sangre periférica y médula ósea morfológica de linfocitos típica de LLC acompañada de abundante celularidad constituida principalmente por promielocitos atípicos y blastos mieloides.

La aparición de leucemias agudas secundarias a tratamiento de la LLC se ha informado previamente en la literatura. No obstante, son muy pocos los casos de coexistencia de LPA y LBM o LLC sin tratamientos previos.

Actualmente, se está investigando el fenómeno de plasticidad del linaje hematopoyético con la transdiferenciación de células específicas hematopoyéticas.

No obstante y atendiendo a las características del caso, es más probable que la LPA y la LBM en nuestro paciente representaran dos eventos que ocurren simultáneamente. En conclusión, la coexistencia de neoplasias malignas hematológicas de diferente linaje es infrecuente y supone un reto diagnóstico. Por tanto, se deben realizar pruebas de análisis de clonalidad al inicio para buscar una relación entre las dos poblaciones

BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon (France): IARC; 2017.
2. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJM, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2008;359(6):575–583
3. Schöllkopf, C., Rosendahl, D., Rostgaard, K., Pipper, C. & Hjalgrim, H. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. Int. J. Cancer. 121, 151–156 (2007).

AGRADECIMIENTOS

**A LOS AUTORES
A LAS COORDINADORAS
AL EDITOR
A LA AVHH Y A LA SEHH
A LOS PATROCINADORES**



Johnson&Johnson

Este libro se terminó de preparar y maquetar durante las Fallas de 2025

Y se imprimió en Estudi Gràfic Calatayud, Sollana, en abril de 2025

avhh.org

CLUB CITOLÓGICO 2025