

3. Tadeusz Robak. Second malignancies and Richter's Syndrome in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology* 2004; 9: 387-400.
4. Lima M, Porto B, Rodrigues M, Teixeira M, Coutinho J, Ribeiro AC, et al. Cytogenetic findings in a patient presenting simultaneously with chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1996; 87: 38-40.
5. Caballero MD, González M, Cañizo MC, Orfao A, Nieto MJ, San Miguel JF. Concomitant Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) and Acute Myeloid Leukemia. Complete remission of CLL achieved with high-dose Cytosine Arabinoside. *Leukemia* 1992; 8: 856-8.
6. Conlan MG, Mosher DF. Concomitant chronic lymphocytic leukemia, acute myeloid leukemia and thrombosis with protein C deficiency. *Cancer* 1989; 63: 1398-401.
7. Mitterbauer G, Schwarzmeier J, Mitterbauer M, Jaeger U, Fritsch G, Schwarzinger I. Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia supervening previously untreated chronic B-lymphocytic leukemia: demonstration of the concomitant presence of two different malignant clones by immunologic and molecular analysis. *Ann Hematol* 1997; 74: 193-7.
8. Lawlor E, McCann SR, Whelan A, Grealley J, Temperley JJ. Acute Myeloid Leukaemia Occurring in Untreated Chronic Lymphatic Leukaemia. *Br J Haematol* 1979; 43: 369-73.
9. Manoharan A, Catovsky D, Clein P, Traub NE, Costello C, O'Brien M, et al. Simultaneous or spontaneous occurrence of lympho-and myeloproliferative disorders: a report of four cases. *Br J Haematol* 1981; 48: 111-6.
10. Roberts PD, Forster PM. Chronic lymphocytic leukaemia associated with acute myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1973; 25: 203-6.
11. Robertson LE, Estey E, Kantarjian H, Koller C, O'Brien S, Brown B, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1994; 12: 2047-51.

## CASO 5

### FIEBRE, PANCITOPENIA Y HEPATOESPLENOMEGALIA EN VARÓN DE 37 AÑOS CON INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

L. MORABITO<sup>1</sup>, T. MARTÍN-SANTOS<sup>1</sup>, J.M. RAYA<sup>1</sup>, I. CEBALLOS<sup>2</sup>, H. ÁLVAREZ-ARGÜELLES<sup>3</sup>, L.M. GONZÁLEZ DEL CASTILLO<sup>1</sup>, M.R. ALEMÁN<sup>4</sup>, M.L. BRITO<sup>1</sup>, L. HERNÁNDEZ-NIETO<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Hematología y Hemoterapia; <sup>2</sup>Oncología Médica; <sup>3</sup>Anatomía Patológica; <sup>4</sup>Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Santa Cruz de Tenerife)

**Historia clínica:** Paciente varón de 37 años que ingresa en agosto de 2007 por fiebre, dificultad respiratoria y dolor abdominal.

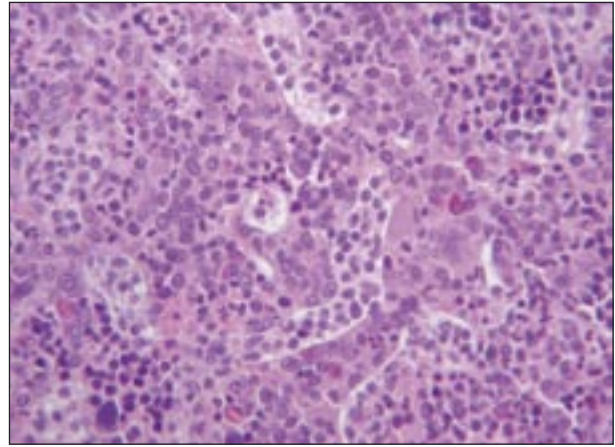


Figura 1. Biopsia de médula ósea que muestra hipercelularidad llamativa y sinusoides dilatados e infiltrados por elementos linfoides atípicos de talla pequeña (hematoxilina-eosina ×400).

**Antecedentes personales:** Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e infección por VHC, diagnosticadas en 1994, con cumplimiento irregular del tratamiento antirretroviral y criterios de sida desde 2006. Ex ADVP, en tratamiento de mantenimiento con metadona. Otros antecedentes incluían endocarditis tricuspídea por *Pseudomonas aeruginosa*, neumonía necrotizante y condilomas acuminados perianales intervenidos.

**Exploración física:** Desnutrición intensa. Hepatomegalia de 3 cm por debajo de reborde costal y esplenomegalia marcada. Ausencia de adenopatías periféricas. El resto de la exploración no mostró hallazgos destacables.

**Pruebas complementarias:** *Hemograma:* hemoglobina 70 g/L, leucocitos  $0,5 \times 10^9/L$ , plaquetas  $78 \times 10^9/L$ . Cifra de linfocitos CD4+  $41/mm^3$  y carga viral de 497 copias/mL. *Bioquímica:* dentro de límites normales, incluida LDH. *β2-microglobulina:* 4,14 mg/L (valores normales: 0,7-3,4). *Baciloscopias* (esputo, sangre, orina y heces): negativas. *Radiografía de tórax:* dentro de límites normales. *TAC de tórax, abdomen y pelvis:* hepatomegalia homogénea moderada y esplenomegalia gigante "hasta pala iliaca". Ausencia de adenopatías. *Mielograma:* grado de celularidad y hematopoyesis diferencial no valorables por ausencia de grumo. Presencia de un 23% de células linfoides atípicas. *Biopsia de médula ósea:* celularidad significativamente aumentada, con ausencia del componente graso, existencia de un infiltrado linfoide constituido por células de talla media con un patrón de distribución predominantemente intrasinusoidal (Figura 1). Por técnicas de inmunohistoquímica se demostró que eran de estirpe T (CD3+) (Figura 2). Fibrosis reticulínica grado II, sin fibrosis colágena. *Estudio histológico del bazo (pieza de esplenecto-*

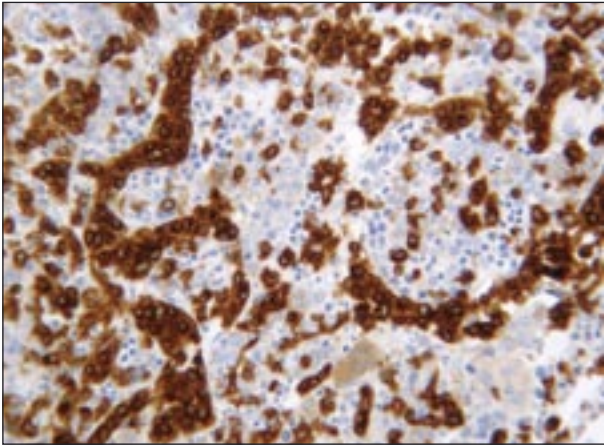


Figura 2. Biopsia de médula ósea con sinusoides dilatados y ocupados por abundantes células de naturaleza linfoide T, demostrada mediante tinción inmunohistoquímica. Patrón intrasinusoidal con discreto componente de afectación intersticial (CD3+, × 400).

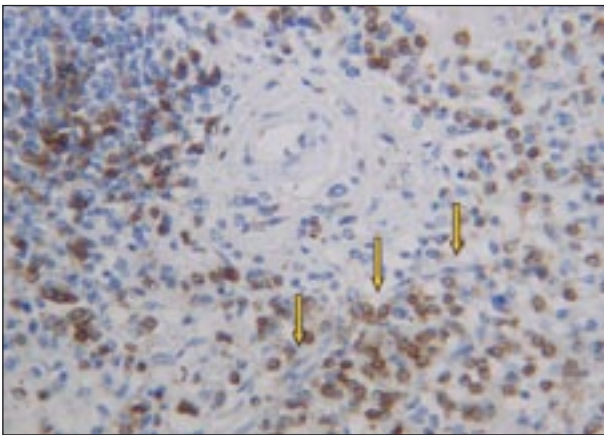


Figura 3. Presencia de un infiltrado celular monomorfo constituido por células pequeñas-medianas de naturaleza T y predominio intrasinusoidal, que afecta principalmente a la pulpa roja (CD3+, × 400).

*mía*): presencia de un infiltrado celular monomorfo de células pequeñas-medianas CD3+, de predominio intrasinusoidal, que afectaba principalmente a la pulpa roja, con ligera atrofia de pulpa blanca (Figura 3).

**Diagnóstico:** Linfoma T hepatoesplénico, estadio IVB.

**Evolución:** En el postoperatorio inmediato de la esplenectomía se detectó una leucocitosis ( $24,7 \times 10^9/L$ ) con una linfocitosis significativa ( $19,8 \times 10^9/L$ ). En el examen del frotis de sangre la población linfoide estaba constituida fundamentalmente por células de talla pequeña a mediana, núcleo de contornos irregulares y nucléolo visible, generalmente único; citoplasma basófilo y agranular (Figura 4). En el análisis inmunofenotí-

pico por citometría de flujo, el 95% de los linfocitos en sangre eran T (CD3+), y un 3%, de estirpe B (CD19+). Las células T eran de dos tipos: la población mayoritaria (75%) correspondía a una clona neoplásica positiva para CD3, CD2, CD7, CD56, CD16 y TCR- $\gamma\delta$  (negativa para CD4, CD8, CD5, CD1a, CD57, CD25, CD11c y TCR- $\alpha\beta$ ), compatible con leucemización del linfoma T hepatoesplénico (subtipo gamma-delta); una subpoblación minoritaria (18%) representaba células T normales (CD3+CD4+ 4% y CD3+CD8+ 14%). Se obtuvo una buena respuesta inicial a la quimioterapia con esquema CHOP, pero, como era de esperar, el curso clínico fue agresivo y la enfermedad se agravó cinco meses después, de nuevo como enfermedad en fase leucémica. El paciente falleció transcurridos 6 meses desde el diagnóstico.

**Discusión:** El linfoma no Hodgkin (LNH) es la más común de entre las neoplasias definitorias de sida y una de las causas más frecuentes de mortalidad<sup>1</sup>. Habitualmente suele ser de naturaleza B, agresivo y de alto grado. Los linfomas más frecuentemente relacionados con el sida son: linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes B, linfoma primario de cavidades y linfoma plasmoblástico. Los linfomas T comportan sólo alrededor de un 3% de todos los LNH que acontecen en pacientes infectados por VIH<sup>2</sup> y, entre ellos, resulta aún más extraordinario encontrar algún caso de linfoma T hepatoesplénico.

El linfoma T hepatoesplénico es una neoplasia extranodal y sistémica que deriva de linfocitos T citotóxicos, habitualmente de tipo gamma-delta, y que de forma característica infiltra marcadamente los sinusoides del bazo, el hígado y la médula ósea<sup>3</sup>. Se acepta que la primera descripción se debe a Kadin *et al.* en 1981. Representa menos del 1% de todos los LNH y suele afectar a adultos jóvenes, con predominio en varones. No se ha podido probar una asociación etiopatogénica con algún tipo de infección vírica. Existe una mayor incidencia en pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido (riñón, corazón) sometidos a inmunosupresión a largo plazo, y más recientemente se ha descrito la aparición de este tipo de linfomas en pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal crónica (sobre todo, enfermedad de Crohn) tratados con anticuerpos anti-TNF como infliximab en asociación a terapia inmunosupresora o inmunomoduladora<sup>4</sup>. Los enfermos suelen presentarse con hepatoesplenomegalia, citopenias en sangre (sobre todo, trombocitopenia) y síntomas B, y sin adenopatías periféricas. Suelen encontrarse alteraciones citogenéticas, y de forma recurrente se ha detectado en ellos la presencia de isocromosoma 7q; también es frecuente la trisomía 8.

La última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de las neoplasias linfoides (2008) no menciona la sangre periférica como lugar de afectación por el linfoma T hepatoesplénico<sup>3</sup>, ni siquiera

de forma inusual, pero diversos autores han recogido esta posibilidad, sobre todo después de esplenectomía. De ahí que sea importante reconocer la morfología de la población linfóide neoplásica en sangre, además de sus características inmunofenotípicas. Las células linfomatosas expresan generalmente CD2, CD3, CD7, CD16, CD56, CD38 y el receptor gamma-delta de los linfocitos T, mientras que suelen ser negativas para CD4, CD8, CD5, CD57 y el receptor alfa-beta. Bastante más raramente, un subtipo de estos linfomas puede ser CD8 positivo y negativo para marcadores NK (CD16, CD56), y excepcionalmente se ha comunicado algún caso CD5 positivo. Finalmente, además del tipo gamma-delta descrito, también existe la variedad alfa-beta de linfoma T hepatoesplénico, de características clínicas básicamente similares al primero, si bien parece afectar más a mujeres<sup>5</sup>.

Desde un punto de vista terapéutico se han comunicado resultados favorables en casos aislados utilizando diferentes esquemas, bien como monoterapia (interferón-alfa, 2'-deoxicoformicina), poliquimioterapia (alemtuzumab + cladribina, CHOP ± bortezomib, hiper-CVAD), o mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos, más frecuentemente alogénico en pacientes pediátricos. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones cursa de forma agresiva y fatal en pocos meses, a pesar de una buena respuesta inicial al tratamiento.

Como han citado otros autores, debemos tener en cuenta que en la era de la terapia antirretroviral combinada se ha asistido a un aumento de las neoplasias no definitorias de sida, y que éstas conllevan una mayor morbilidad y mortalidad que aquellas reconocidas como definitorias<sup>1,6</sup>. Desde un punto de vista etiopatogénico, para el caso de los LNH-B se postula que, teniendo en cuenta la inmunosupresión asociada a la infección por VIH, la estimulación antigénica continua de los linfocitos B por el propio VIH u otras infecciones concurrentes (VEB, VHC y otros) parece ser crucial en el proceso de linfomagénesis<sup>7</sup>. Esta estimulación podría conducir a un reordenamiento de los genes variables de las inmunoglobulinas (IGV) que finalmente produciría la expansión de una clona linfomatosa. Aunque recientemente han tenido lugar avances importantes en el conocimiento de la patogenia de los linfomas T periféricos nodales<sup>8</sup>, las alteraciones moleculares patogénicas permanecen desconocidas en la mayoría de las entidades, y lo mismo podemos aplicar a aquellos linfomas T de naturaleza extrano-

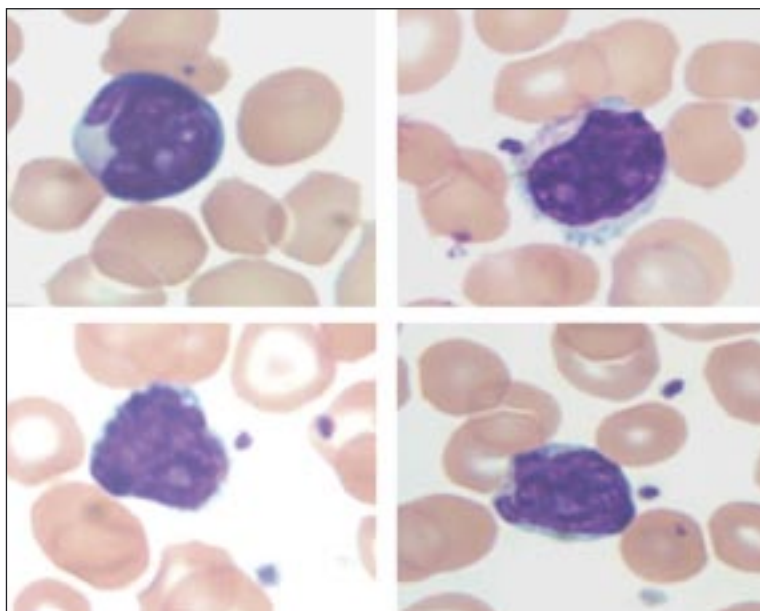


Figura 4. Expresión en sangre del linfoma T hepatoesplénico: detalles morfológicos de las células neoplásicas con tinción panóptica (May-Grünwald-Giemsa,  $\times 1000$ ).

dal. Además, si tenemos en cuenta que los linfomas T comportan el 10-15% de todos los casos de LNH en la población en general y que en los pacientes con infección por VIH este porcentaje es inferior, nos resulta aún más difícil establecer una relación etiopatogénica entre la infección por VIH y el desarrollo de un linfoma T hepatoesplénico, como ocurrió en nuestro paciente. De hecho, en la literatura revisada sólo hemos encontrado otro caso de linfoma T gamma-delta hepatoesplénico en enfermos con sida<sup>9</sup>, lo cual da idea del carácter excepcional de esta asociación.

#### Para recordar

- Los linfomas T comportan sólo un 3% de todos los LNH que acontecen en pacientes infectados por el VIH. El linfoma T hepatoesplénico, cuyo curso clínico suele ser agresivo y fatal en pocos meses, resulta excepcional en este tipo de pacientes.
- Aunque la clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides (2008) no menciona la sangre periférica como lugar de afectación por el linfoma T hepatoesplénico, es conocida esta posibilidad (sobre todo, después de esplenectomía), y debemos reconocer la morfología de la población linfóide neoplásica y sus características inmunofenotípicas.
- Teniendo en cuenta los aspectos epidemiológicos y etiopatogénicos de los linfomas T periféricos, es difícil establecer una correlación entre la infección por VIH y la aparición de un linfoma T hepatoesplénico.

## Bibliografía

- Spano JP, Costagliola D, Katlama C, Mounier N, Oksenhendler E, Khayat D. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4834-42.
- Arzoo KK, Bu X, Espina BM, Seneviratne L, Nathwani B, Levine AM. T-cell lymphoma in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 1020-7.
- Gaulard P, Jaffe ES, Krenacs L, Macon WR. Hepatosplenic T-cell lymphoma. En: Swerdlow SH, et al. (eds.). *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2008. p. 292-3.
- MacKey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265-7.
- Macon WR, Levy NB, Kurtyn PJ, Salhany KE, Elkhalfa MY, Casey TT, et al. Hepatosplenic alphabeta T-cell lymphomas: a report of 14 cases and comparisons with hepatosplenic gammadelta T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 285-96.
- Bonnet F, Chêne G. Evolving epidemiology of malignancies in HIV. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 534-40.
- Rivera JM, Navarro JT. Human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2008; 93: 1129-32.
- De Leval L, Gaulard P. Pathobiology and molecular profiling of peripheral T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 2008: 272-9.
- Vega F, Medeiros J, Gaulard P. Hepatosplenic and other  $\gamma\delta$  T-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 869-80.

## CASO 6

### LEUCEMIA AGUDA LINFOIDE T CON MARCADORES MIELOIDES

M. CAMÓS<sup>1</sup>, T. TOLL<sup>1</sup>, S. RIVES<sup>1</sup>, A. CATALÀ<sup>1</sup>, M. PÉREZ-IRIBARNE<sup>2</sup>, R. BERRUECO<sup>1</sup>, N. CONDE<sup>1</sup>, A. QUINTERO<sup>1</sup>, E. TUSET<sup>3</sup>, J. ESTELLA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y <sup>2</sup>Laboratorio de Genética. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). <sup>3</sup>Laboratorio de Hematología. ICO-Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona

**Motivo de consulta:** Niño de 10 años de edad que consulta por aparición en los últimos 5 días de tumores laterocervicales, sin fiebre ni síndrome tóxico acompañante.

**Historia clínica:** El paciente presentaba como único antecedente personal un testículo en ascensor pendiente de intervención quirúrgica con analítica preoperatoria normal dos meses antes del ingreso.

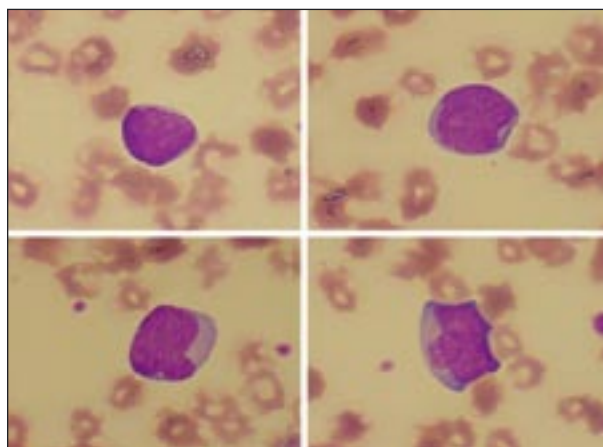


Figura 1. Sangre periférica: blastos de pequeño y mediano tamaño, núcleo de forma irregular y cromatina inmadura con nucléolos visibles y citoplasma sin granulación. (May-Grünwald-Giemsa).

**Exploración física:** Estado general conservado con palidez mucosa y cutánea. Mazacote adenopático latero-cervical bilateral de palpación no dolorosa de 8-10 cm de diámetro. No visceromegalias ni otras alteraciones destacables a la exploración.

#### Exploraciones complementarias:

**Hemograma:** Hemoglobina: 64 g/L; plaquetas:  $287 \times 10^9/L$ ; leucocitos:  $4,5 \times 10^9/L$  (82% blastos, 1% neutrófilos segmentados, 15% linfocitos, 2% monocitos).

**Morfología de sangre periférica:** 82% de células inmaduras de pequeño o mediano tamaño, con núcleo de forma redondeada o irregular de cromatina inmadura con nucléolos visibles y escaso citoplasma sin granulación (Figura 1).

**Bioquímica:** normal, salvo LDH 717 UI/L (normal < 550 UI/L).

**Coagulación:** tiempo de protrombina: 83%; TTPa: 21,6 segundos; fibrinógeno: 2,2 g/L.

**Serologías:** negativas para VIH, VHC, VHB, CMV y VEB.

**Pruebas de imagen:** la Rx de tórax fue normal, así como el ecocardiograma. La ecografía abdominal mostró una hepatomegalia leve sin esplenomegalia.

**Estudio de LCR:** líquido acelular con bioquímica normal.

**Aspirado medular:** celularidad abundante con práctica ausencia de las series granulocítica, eritroide y megacariocítica. Infiltración por un 95% de células blásticas de características similares a las descritas en sangre periférica (Figura 2A).

**Citoquímica en médula ósea:** Mieloperoxidasa: negativa en la población blástica. Negro Sudán: tinción negativa en los blastos. PAS: positividad granular citoplasmática en 15% de los blastos. Fosfatasa áci-