

CASO 2

HIPOPLASIA MEDULAR CON PEQUEÑA CLONA HPN

M. AYMERICH¹, M. SUÁREZ-LLEDO²,
A. MARTÍNEZ-TRILLOS², J.L. AGUILAR¹,
M. ROZMAN¹, B. NOMDEDÉU², N. VILLAMOR¹

¹Unidad de Hematopatología. ²Servicio de Hematología.
Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS.
Universidad de Barcelona

Motivo de consulta: Mujer de 29 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, controlada desde hace 6 meses en consulta externa por trombocitopenia descubierta en el transcurso de un control analítico. Tras el estudio inicial se catalogó de trombocitopenia periférica y no se realizó tratamiento al mantener unas cifras de plaquetas de $60-70 \times 10^9/L$. A los tres meses de iniciada la plaquetopenia se añade anemia y leucopenia moderadas.

Antecedentes personales: Mononucleosis infecciosa a los 10 años. Candidiasis vaginal tratada con itraconazol hace 9 meses. Ingreso por pielonefritis aguda con bacteriemia por *E. coli* hace 3 meses y resuelta con antibioticoterapia, donde se objetiva la aparición de neutropenia y anemia moderadas junto a la plaquetopenia inicial.

Exploración física: Normal, salvo leve palidez cutáneo-mucosa. No se palpan adenopatías ni visceromegalias.

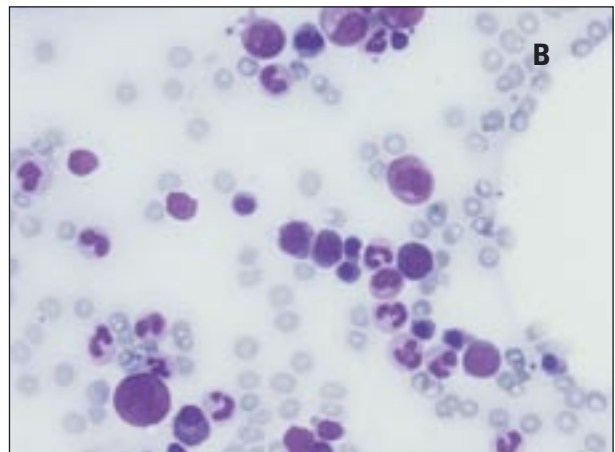
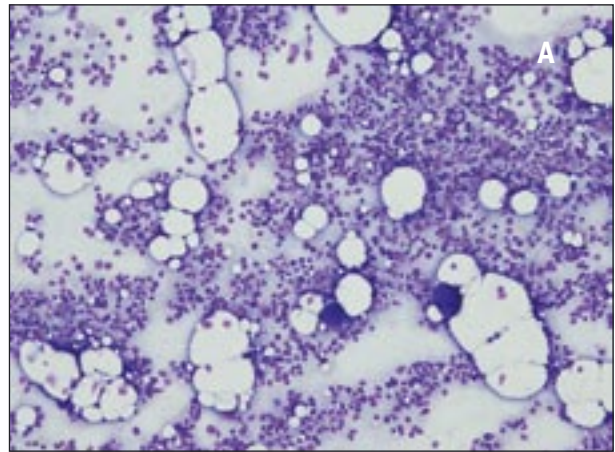
Exploraciones complementarias: *Hemograma:* Leucocitos: $3,80 \times 10^9/L$; neutrófilos: $2,0 \times 10^9/L$, hemoglobina: 101 g/L; VCM: 101 fL; reticulocitos: $33,7 \times 10^9/L$; plaquetas: $44 \times 10^9/L$; VPM 9,5 fL. El examen citológico de la sangre periférica no mostró anomalías morfológicas en ninguna de las series, ni en la fórmula leucocitaria.

Bioquímica: Perfil hepático, renal, proteínas totales, complemento (C3, C4, CH50): normales, así como LDH, haptoglobina y bilirrubina.

Serologías víricas: VHB, VHC, VIH, IgM VEB, IgG e IgM parvovirus B19, IgG CMV negativas; IgG EBV y IgG VHH6 positivas.

Autoanticuerpos y aloanticuerpos: Anticuerpos antisuerales, ANA, anti-DNA, test de Coombs directo y anticuerpos irregulares normales o negativos. El estudio inmunohematológico de las plaquetas (PIFT, anticuerpos por inmunofluorescencia directa/indirecta y eluido) no detectó anticuerpos antiplaquetarios.

Mielograma: El aspirado inicial en el momento de la trombocitopenia fue normocelular con presencia de las tres series hematopoyéticas. Los megacariocitos eran abundantes y algunos mostraron un citoplas-



Figuras 1. El mielograma realizado cuando existía pancitopenia moderada fue de celularidad rica, con presencia de las tres series hematopoyéticas y aumento de la eritroblástica. Los megacariocitos fueron cuantitativa y cualitativamente normales. Asimismo, la serie blanca mostraba un aspecto normal (A: MGG $\times 100$; B: MGG $\times 400$).

ma basófilo. Estos hallazgos fueron compatibles con una trombocitopenia de origen periférico. El mielograma realizado cuando se asoció la anemia y leucopenia fue de celularidad rica, con presencia de las tres series hematopoyéticas y aumento de la eritroblástica. Los megacariocitos fueron cuantitativa y cualitativamente normales. Asimismo, la serie blanca mostraba un aspecto normal (Figura 1).

Biopsia de médula ósea (Figuras 2-3): Arquitectura medular alterada por la existencia de áreas de hipoplasia-aplasia junto a otras normocelulares. Presencia de las tres series hematopoyéticas. Disminución de la granulocítica y de la megacariocítica. Escasa presencia de linfocitos y de células plasmáticas. Edema y hemorragia intersticiales. Índice pronóstico = 4 (disminución de la celularidad hematopoyética: grado II; infiltración linfoplasmocítica: grado I; hemorragia intersticial: gra-

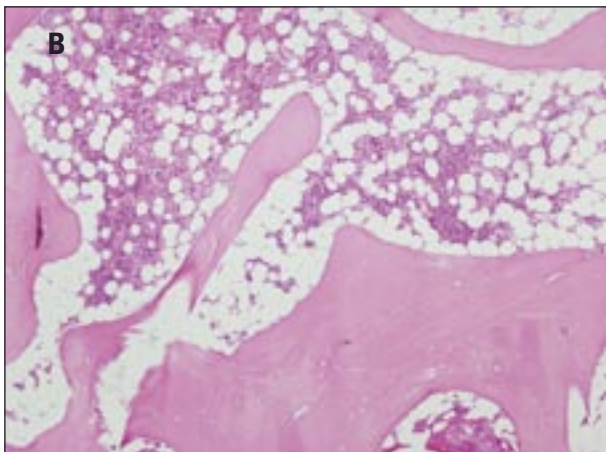
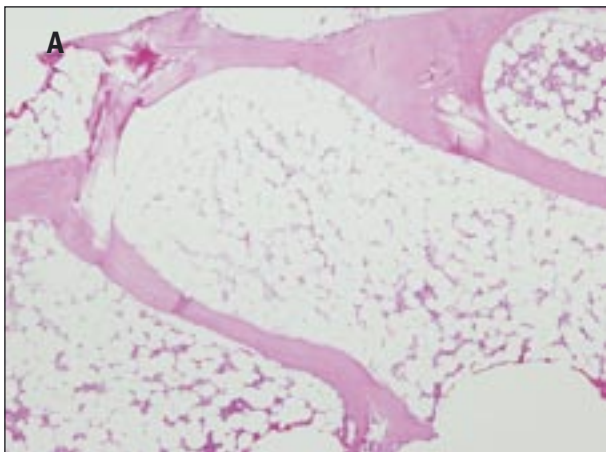


Figura 2. Arquitectura medular alterada por la existencia de áreas de hipoplasia-aplasia (A) junto a otras normocelulares (B). Compatible con aplasia medular (patrón en damero) (A: HE \times 40; B: HE \times 100).

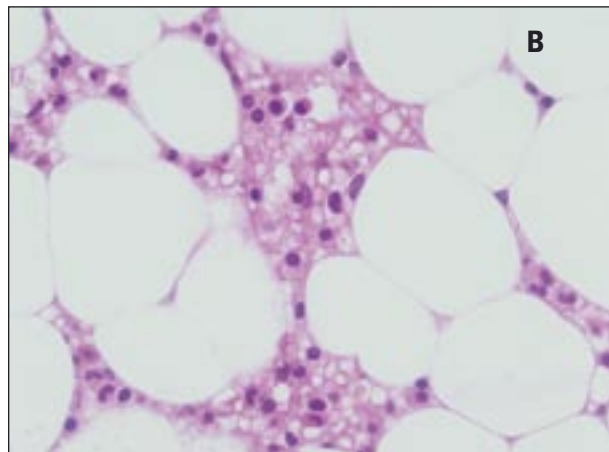
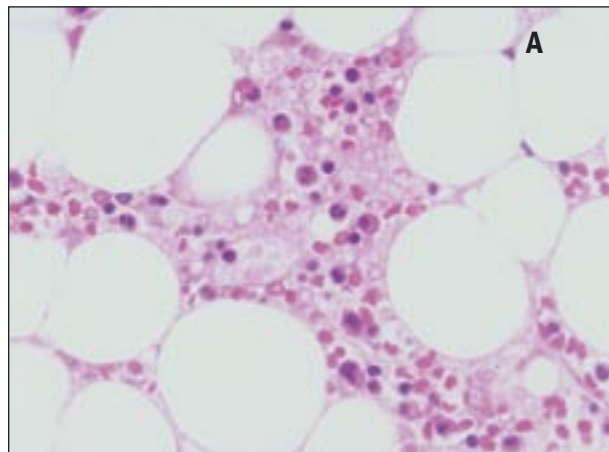


Figura 3. Presencia de escasos linfocitos y células plasmáticas. Edema y hemorragia intersticiales (HE \times 400).

do $1/2 = 0,5$; edema interfibrilar: grado $1/2 = 0,5$). Índice de FAG: 142. Compatible con aplasia medular (patrón en damero).

Inmunofenotipo de sangre periférica (Figura 4): un 0,8% de eritrocitos son CD59 negativos, un 1-2% de neutrófilos muestran déficit de CD16, CD24, CD66 y CD55 y un 1-3% de los monocitos muestran déficit de CD14 y CD55.

Citogenética de médula ósea: 46 XX [20].

Diagnóstico: Hipoplasia medular con pequeña clona HPN.

Evolución: Se inició tratamiento con ciclosporina 100 mg/12 horas. Actualmente pendiente de la valoración de la respuesta al tratamiento.

Discusión: La aplasia medular (AA) tiene una incidencia de 2-4/1.000.000 hab/año. No hay diferencias de género y predomina en pacientes jóvenes (edad mediana: 30 años). El diagnóstico se establece por la presencia de citopenia en dos o más series hemato-

poyéticas junto a una pérdida de más del 25% de la celularidad de la médula ósea, demostrada por biopsia, en ausencia de infiltración neoplásica, tratamiento quimioterápico previo o fibrosis, teniendo en cuenta que en este parámetro es fundamental la edad. Según la etiología, puede ser idiopática (5-80%) o secundaria (14-95%) a irradiación, drogas, tóxicos industriales, agentes químicos, virus, enfermedades autoinmunes, timoma u otras situaciones¹.

El estudio de la histopatología medular mediante biopsia es obligado para el diagnóstico de AA. Su estudio revela la desaparición más o menos absoluta del parénquima hematopoyético, con sustitución por células grasas, junto con diversos tipos de lesión intersticial, tales como edema, hemorragia e infiltración linfoplasmocitaria. La distribución de estas lesiones puede ser uniforme o bien heterogénea alternando zonas de aplasia con otras normales o incluso hiperplásicas, configurando la llamada *aplasia en damero*. Estas lesiones histopatológicas de la médula ósea se pueden cuantificar en un índice con demostrado valor pronóstico², si

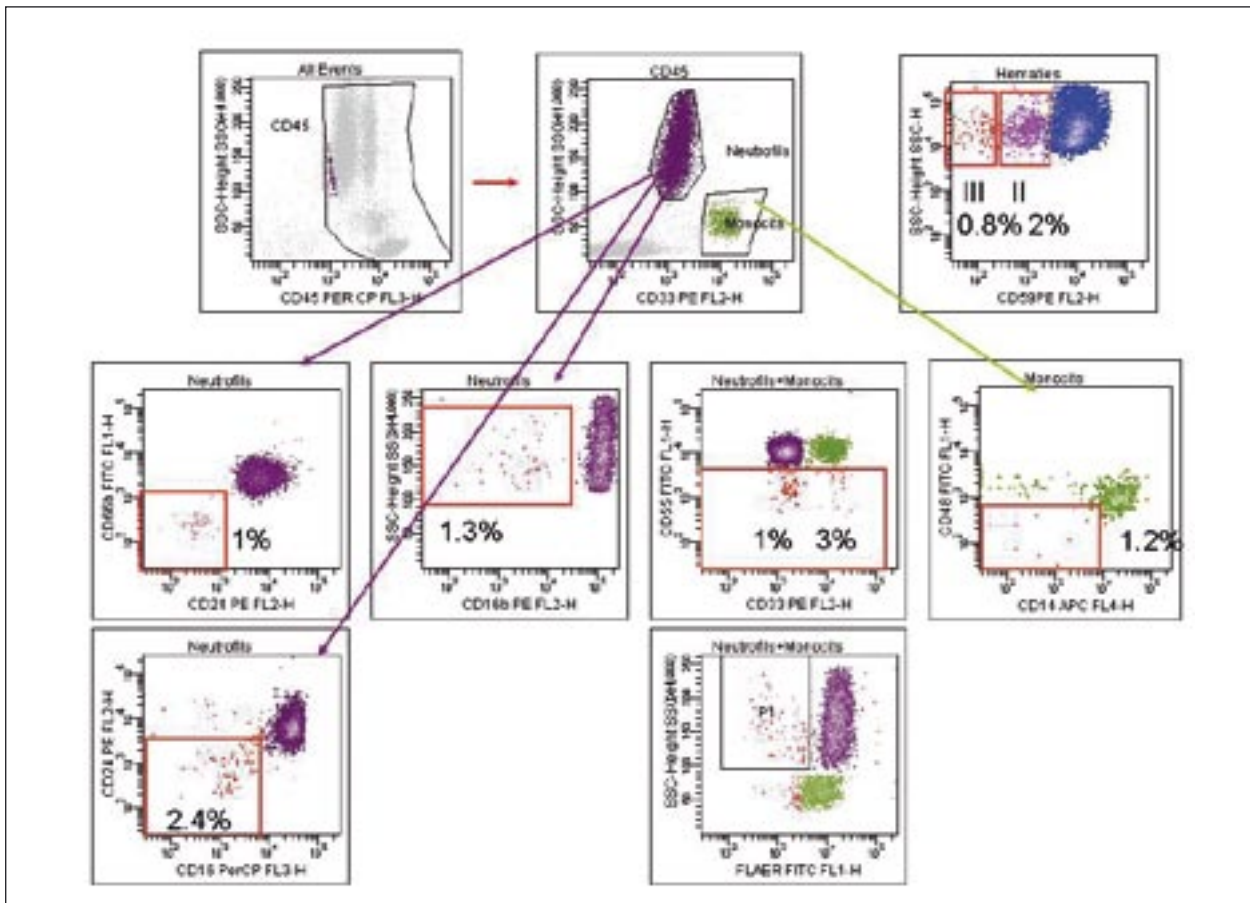


Figura 4. Inmunofenotipo de sangre periférica por citometría de flujo. Un 0,8% de los eritrocitos son CD59-negativos; un 1-2% de neutrófilos muestran déficit de CD16, CD24, CD66 y CD55; y un 1-3% de los monocitos muestran déficit de CD14 y CD55.

bien los valores hemoperiféricos son los que determinan la gravedad de la aplasia. Según éstos, la AA se clasifica en moderada, severa o muy severa¹ (Tabla 1).

La patofisiología de la AA no se conoce con certeza, pero la hipótesis más extendida es la de mecanismo inmunitario mediada por proliferaciones oligoclonales de linfocitos T contra la *stem cell*, lo que produce apoptosis e insuficiencia medular. Parece que los linfocitos T podrían activarse por un mecanismo de reacción cruzada con antígenos presentes en la *stem cell* o bien por polimorfismos genéticos de las citocinas. En los casos con incidencia familiar, se postula la hipótesis del acortamiento de los telómeros por mutaciones que conlleva una deficiente capacidad proliferativa de la célula madre hematopoyética³.

La HPN es una alteración clonal de la *stem cell* hematopoyética causada por una mutación somática adquirida en el gen PIG-A, que bloquea la biosíntesis del sistema de anclaje GPI (glucosil-fosfatidil-inositol) y, en consecuencia, la expresión de proteínas GPI-ligadas en la clona afectada. Este déficit se pone

de manifiesto mediante el estudio inmunofenotípico por citometría de flujo, que es la técnica de elección para la detección de esta anomalía⁴. La ausencia de CD59 en la superficie de los hematíes explica la hemólisis intravascular que caracteriza a esta enfermedad. El déficit de CD59 condiciona la falta de inactivación de los últimos componentes de la cascada del complemento sobre los hematíes, lo que conlleva la hemólisis⁵.

La presencia de una clona HPN asintomática, sin clínica ni biología de hemólisis, es un hallazgo frecuente en el curso de la AA, que puede evolucionar

Tabla 1. GETH-2001. Insuficiencia medular. Criterios de gravedad

Moderada	Neutrófilos > 0,5 × 10 ⁹ /L
Grave	Al menos dos de los siguientes criterios: Neutrófilos < 0,5 × 10 ⁹ /L Plaquetas < 20 × 10 ⁹ /L Reticulocitos corregidos por el hematocrito < 1%
Muy grave	Neutrófilos < 0,2 × 10 ⁹ /L Resto de parámetros, igual al anterior

y llegar a manifestarse clínicamente. Al 40-50% de los pacientes con AA se les puede detectar la presencia de una clona HPN por citometría de flujo⁵⁻⁷. En la mayoría de los casos el porcentaje de la clona HPN es pequeño, lo que no se traduce en manifestaciones de hemólisis. Se supone que estas clonas aparecen porque al disminuir la población normal de *stem cells* se pone de manifiesto la presencia de clonas defectuosas, que pueden incluso encontrarse en individuos normales, o bien por daño directo del ADN de la *stem cell* por activación de señales proapoptóticas⁸. Se ha descrito que la presencia de estas pequeñas clonas HPN en la AA puede conferir una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor y, por ello, un pronóstico más favorable⁹.

Nuestra paciente presentaba una hipoplasia medular moderada en damero con un IP bajo y con la presencia de una pequeña clona HPN: datos, todos ellos, indicativos de buen pronóstico y buena respuesta al tratamiento. Inició tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y actualmente esta pendiente de evaluación de la respuesta.

Para recordar

- El estudio de la histopatología medular mediante biopsia es obligado para el diagnóstico de AA y no puede basarse exclusivamente en el examen de sangre y del aspirado medular.
- La presencia de pequeñas clonas HPN en la AA puede conferir mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor y, por ello, un pronóstico más favorable.

Bibliografía

1. GETH-2001. Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de la Aplasia Medular. Subcomité de Aplasia Medular del GETH (Grupo Español de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos), Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Protocolo de Estudio y Tratamiento de la Aplasia Medular.
2. Rozman C, Marín P, Bruges R, Feliu E. Valor pronóstico de la histopatología medular en la anemia aplásica. *Leuk Res* 1985; 30: 982-92.
3. Young NS, Scheinberg P, Calado RT. Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 162-8.
4. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2007; 137: 181-92.
5. Richards SJ, Whitby L, Cullen MJ, Dickinson AJ, Granger V, Reilly JT, Hillmen P, Barnett D. Development and evaluation of a stabilized whole-blood preparation as a process control material for screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2008; 76B: 47-55.
6. Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and myelodysplastic syndromes: clonal expansion of PIG-A-mutant hematopoietic cells in bone marrow failure. *Haematologica* 2009; 94: 3-7.

7. Wang SA, Pozdnyakova O, Jorgensen JL, Medeiros LJ, Stachurski D, Anderson M, Raza A, Woda BA. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes and related bone marrow diseases, with emphasis on diagnostic pitfalls and caveats. *Haematologica* 2009; 94: 29-37.
8. Maciejewski JP, Risitano A. Hematopoietic stem cells in aplastic anemia. *Arch Med Res* 2003; 34: 520-7.
9. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, Yamazaki H, Takami A, Teramura M, Mizoguchi H, Omine M, Nakao S. Minor population of CD55. *Blood* 2006; 107: 1308-14.

CASO 3

PACIENTE CON ADENOPATÍAS, TOXICODERMIA Y LEUCEMIA AGUDA CON DIFERENCIACIÓN EOSINOFÍLICA DE CARÁCTER CLONAL

E. LUÑO¹, C. SANZO¹, R. LLORENTE¹, E. FUENTE², M. GONZÁLEZ¹, A. FERNÁNDEZ³, F. JONTE¹, E. FANJUL¹, B. ORDÓÑEZ³, A. DÍAZ¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ²Servicio de Anatomía Patológica y ³Servicio de Hematología. Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias)

Motivo de consulta: Paciente de 55 años de edad, remitido a nuestro centro en mayo de 2007, con el diagnóstico de leucemia aguda. A su ingreso refería astenia, anorexia, disgeusia y pérdida de 20 kg de peso en los últimos 8 meses, junto con fiebre elevada de reciente aparición.

Historia clínica: Varón, ex fumador desde hace 9 años, úlcus gástrico *H. pylori* positivo tratado. En diciembre de 2006, tras biopsia de adenopatía axilar, fue diagnosticado de enfermedad de Hodgkin estadio IV-B. En aspirado de médula ósea, eosinofilia (12%) constituida por eosinófilos anormales, 3% células hiperbasófilas con núcleo grande y 1 o 2 nucléolos con 7% de blastos (Figura 1: A-C). La biopsia ósea fue hiper celular con frecuentes eosinófilos, sin células CD30 ni CD15 positivas, que excluía infiltración por linfoma de Hodgkin (LH). No se realizó estudio citogenético. Recibió BEACOPP_{x2} con importante mielosupresión. En febrero de 2007 ingresó por insuficiencia respiratoria, observándose en TAC un patrón con áreas en vidrio deslustrado. El estudio A-P del lavado broncoalveolar mostró una celularidad constituida por neutrófilos, eosinófilos y algunas células gigantes que se consideraron Reed-Sternberg (RS). Con tratamiento antibiótico desaparecieron las alteracio-