

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 flujo<sup>5-7</sup>. 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 proapoptóticas<sup>8</sup>. 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 favorable<sup>9</sup>.

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. LUÑO<sup>1</sup>, C. SANZO<sup>1</sup>, R. LLORENTE<sup>1</sup>, E. FUENTE<sup>2</sup>, M. GONZÁLEZ<sup>1</sup>, A. FERNÁNDEZ<sup>3</sup>, F. JONTE<sup>1</sup>, E. FANJUL<sup>1</sup>, B. ORDÓÑEZ<sup>3</sup>, A. DÍAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica y <sup>3</sup>Servicio 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, úlcera gástrica *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<sub>x2</sub> 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-

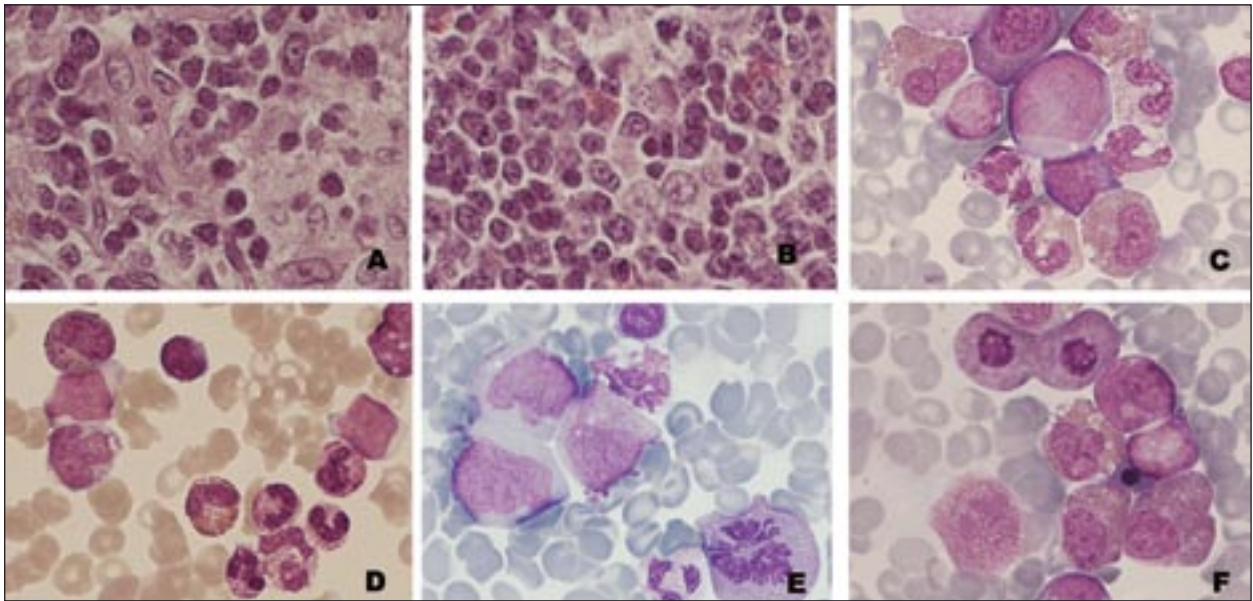


Figura 1. A-B: Histología del ganglio linfático al diagnóstico de LH. Infiltración por células poco diferenciadas, algunas de gran tamaño, entremezcladas con un denso infiltrado linfoide maduro y eosinófilos. C: Médula ósea al diagnóstico de LH, MGG  $\times 1.000$ . Blasto agranular de gran tamaño y eosinofilia. D-F: SP y MO al diagnóstico de LAM eosinofílica, MGG  $\times 1000$ . Blastosis agranular y eosinofilia. Mitosis eosinofílica.

nes radiológicas. Por ausencia de respuesta, recibió ABVDx2 precisando soporte con FSC-G, EPO y hemoderivados. Tras el 2.º ciclo presenta pancitopenia y blastosis periférica siendo diagnosticado de leucemia aguda.

**Exploración física:** Adenopatías cervicales, axilares e inguinales (las mayores, de 2 cm). Hepatomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal. Máculas cutáneas hiperpigmentadas muy extensas y confluentes.

**Pruebas complementarias:** *Hemograma:* Hb 71 g/L; VCM: 91,2 fL; reticulocitos:  $52,2 \times 10^9/L$ ; plaquetas:  $57 \times 10^9/L$ ; leucocitos:  $1,66 \times 10^9/L$  (blastos: 6%; cayados: 2%; segmentados: 6%; eosinófilos: 59%; monocitos: 2%; linfocitos: 21%). En el frotis de sangre periférica, blastos de tamaño grande, citoplasma escaso basófilo, agranular, con vacuolas ocasionales y sin bastones de Auer, eosinófilos atípicos, muchos multilobulados (hasta 7 segmentos), otros inmaduros (Figura 1: D). Neutrófilos hipogranulares displásicos. *Estudio de coagulación:* TTP: 48,2" (R1.6); TP: 17,6" (R1.5); tasa de protrombina: 51%; TT: 18" (R1.4); fibrinógeno derivado: 458  $\mu g/dL$ ; DD: 339 ng/mL. *Bioquímica general:* LDH: 1.876 U/L; úrico: 8,9 mg/dL; urea: 52 mg/dL; creatinina: 1,16 mg/dL. Pruebas de función hepática: normales, excepto BbT (1,21 mg/dL) y Bb I (0,32 mg/dL). Proteínas totales: 58,4 g/L; albúmina: 29,1 g/L. *Serología de virus:* VIH, parvovirus B<sub>19</sub>, HBs Ag, anti HBC, anti HBs y anti VHC: negativos. EBV, herpes simple,

varicela-zóster y CMV IgG: positivos. Toxoplasma, TPFA y RPR negativos. *Mielograma:* Normocelular con infiltración blástica 23,4%, 1% promielocitos, 0,5% metamielocitos, 0,5% cayados, 0,5% segmentados, 30% eosinófilos, 2,5% monocitos y 14,5% linfocitos. Los blastos eran de tamaño mediano-grande, con elevada relación N/C, 1-3 nucléolos, citoplasma basófilo, sin granulación ni bastones (Figura 1: E-F). Frecuentes clasmatosis. Serie mieloide madura escasa y displásica, metamielocitos y mielocitos gigantes e hipogranularidad en serie madura. Serie eritroblástica 27,2%, sin aparentes rasgos displásicos. Megacariocitos normales. Hiperplasia del SMF con hemofagocitosis. *Citoquímica:* mieloperoxidasa negativa en blastos. *Inmunofenotipo MO:* blastos 16%, CD45, CD34, CD117 (30%), DR, CD33, CD13, CD7, CD56 y CD4 positivos, y MPX, CD15, Cd14, CD11b, CD11c y Ags B y T negativos. Eosinofilia 52%. *Estudio ultraestructural:* blastos 32%, 65% MOP positivos a nivel de cisterna perinuclear, Golgi, cisternas del RER y gránulos, 1/3 de estos blastos MOP positivos eran de mayor tamaño con nucléolos gigantes. El 35% restante, eran MOP negativos y de gran tamaño, en ocasiones con dos trozos nucleares y grandes nucléolos que recordaban células RS (Figura 2). El 34% de la celularidad eran eosinófilos EOP positivos CNK resistentes con importantes anomalías subcelulares y desviación izquierda (Figura 3: A-G). Las series mieloide madura no eosinofílica, eritroblástica y megacariocítica presentaban ras-

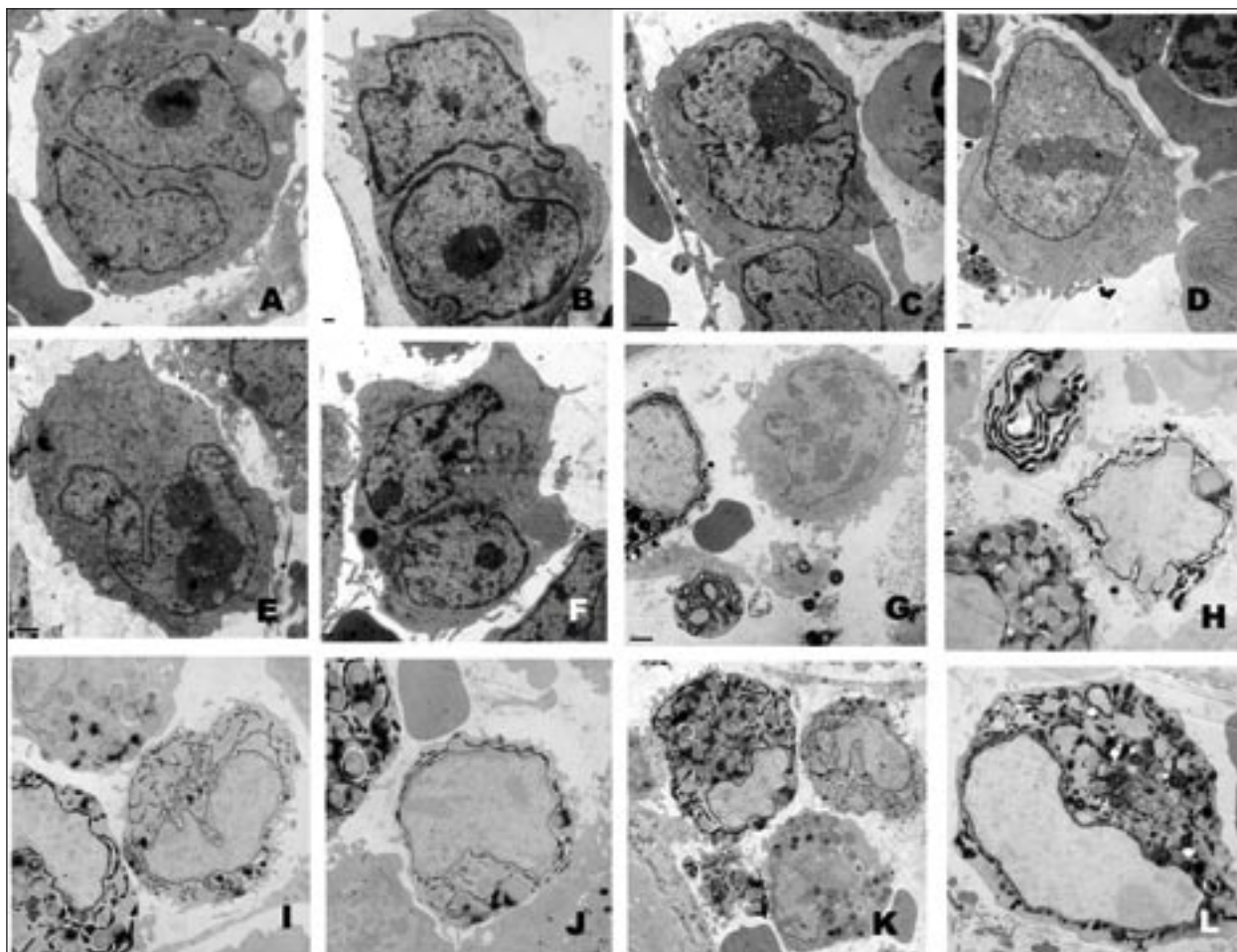


Figura 2. Aspirado de médula ósea, LAM eosinofílica, MET. A-F: Imágenes ultraestructurales correspondientes a blastos de gran tamaño, núcleos constituidos por eucromatina y grandes nucléolos, algunos binucleados, citoplasma agranular excepto en F, que contiene un gránulo primario de gran tamaño. Doble contraste  $\times 10k$ . G) Blasto de gran tamaño MOP negativo. F-L: Blastos de menor tamaño MOP positivos en aparato secretor y gránulos y eosinófilos con sus gránulos primarios característicos, EOP positivos, desde estadios precoces de diferenciación. Reacción de peroxidasa, método de Breton-Gorius, muestra sin contrastar  $\times 1k$ .

gos displásicos (Figura 3: H-I). Intensa hiperplasia del SMF con fagocitosis. *Cariotipo en médula ósea:* 45,XY,-7,t(12;13)(q12;p11)[15]/46,XY[5]. *Hibridación in situ fluorescente:* monosomía 7 en 52% de los núcleos (Figura 4). Se descartó del(5q), inv(16), reordenamiento BCR/ABL y reordenamiento PDGFRA. *Biología molecular:* Se descartaron por RT-PCR translocaciones BCR-ABL, AML-ETO y CBFb-MYH11. No se detectó alteración en los genes FLT3 ni NPM1. *Biopsia de MO:* áreas normo e hipocelulares, eosinofilia y fibrosis reticulínica focal. *PAAF de adenopatía:* Frecuentes linfocitos maduros, segmentados, 10% eosinófilos (uno de ellos, inmaduro) y blastos de morfología indiferenciada. No se vieron células de Reed-Sternberg (RS), siendo el inmunofenotipo de los blastos similar al de MO. *Biopsia cutánea:* Espongiosis basal, edema de la dermis papilar y discreta dermatitis con eosinofilia, compatible con toxicodermia.

*TC toracoabdominal:* Disminución en número y tamaño de adenopatías axilares respecto al control de dos meses antes. Hepatomegalia.

**Evolución:** Recibió inducción según el protocolo Pethema (DNR-Ara-C 3/7), disminuyendo notablemente el tamaño de las adenopatías, con sólo leve mejoría de la pigmentación cutánea. También se observó desaparición transitoria de la blastosis periférica con progresión inmediata. Recibió reinducción con un ciclo EMA sin respuesta, siendo éxitus en progresión.

**Diagnóstico:** LAM eosinofílica (LAE) con displasia multilineal y monosomía 7 asociada.

**Discusión:** El diagnóstico de leucemia aguda eosinofílica requiere, junto a los hallazgos típicos de leucemia aguda mieloide, anemia, trombocitopenia y blastosis en sangre y médula ósea, la presencia de diferenciación eosinofílica en la médula y eosinófilos leucémicos en sangre. Los blastos son agranulares en microscopía

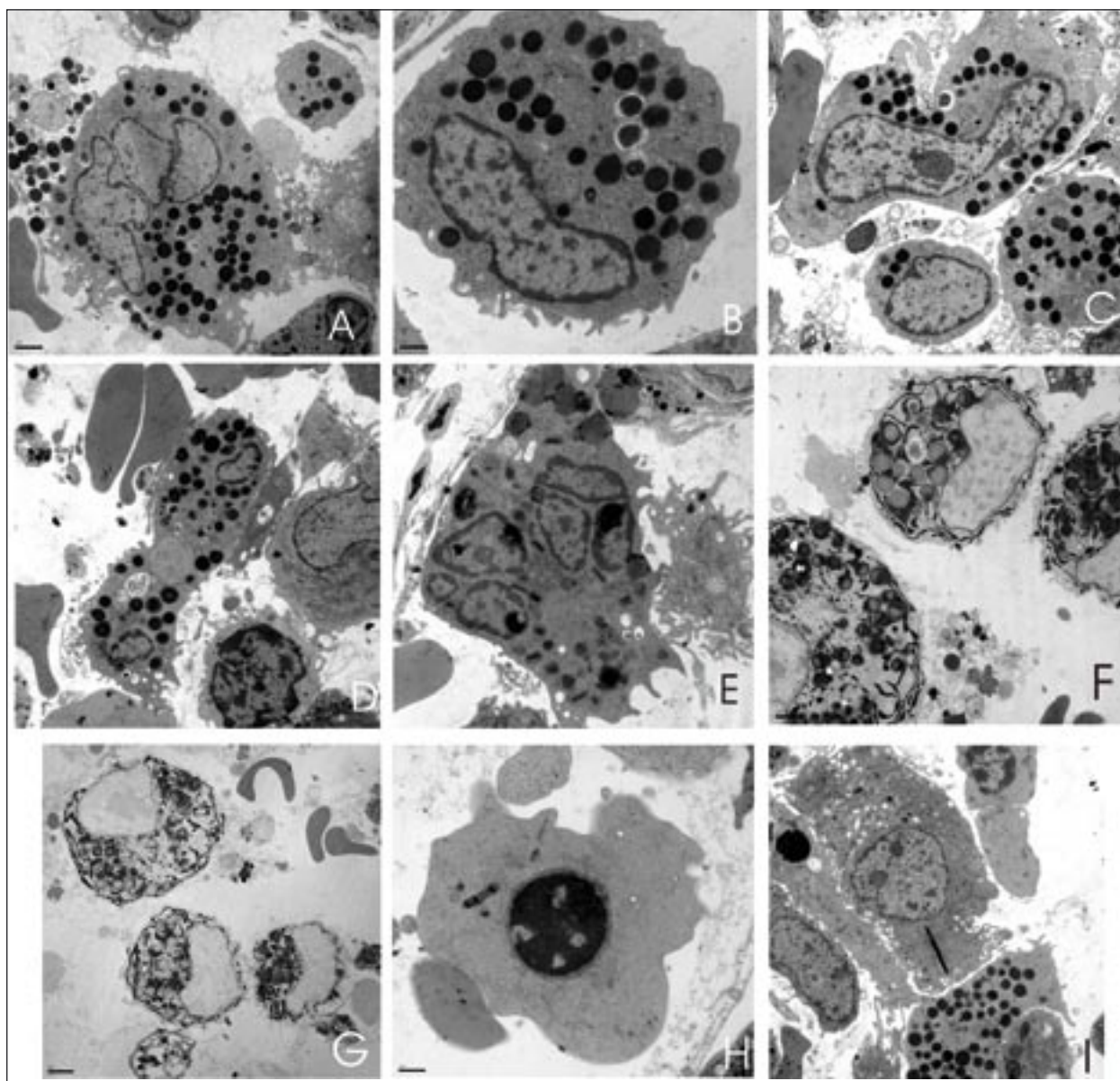


Figura 3. Aspirado de médula ósea, LAM eosinofílica, MET. A-E: Imágenes ultraestructurales de eosinófilos con desviación izquierda, anomalías nucleares y predominio de gránulos inmaduros sin cristaloides en formas semimaduras y maduras. En E, eosinófilo maduro multinucleado, como los descritos en microscopía óptica, conteniendo gránulos con cristaloides y gránulos lipídicos. Doble contraste. F-G: Eosinófilos EOP positivos CNK resistentes. Reacción de peroxidasa + CNK, muestra sin contrastar  $\times 8k$ . H: Eritroblasto con hierro intramitocondrial. Doble contraste  $\times 20k$ . I) Megacariocito hipolobulado con gran inclusión electrodensa, doble contraste  $\times 6k$ .

óptica, y junto a ellos hay una importante proporción de células inmaduras eosinofílicas. Los eosinófilos son claramente dismórficos, con asincronía N/C, núcleos que muestran signos de maduración y citoplasma poco granuloso que contiene gránulos anormales, que con frecuencia carecen de refringencia por la ausencia de gránulos con cristaloides. Son frecuentes las formas maduras multilobuladas. El examen al microscopio electrónico es fundamental ya que permite confirmar la participación de eosinófilos inmaduros, la severa dismorfia nuclear y el predominio de gránulos inmaduros

sin cristaloides. Con la reacción de peroxidasa incubada con CNK, es posible demostrar la peroxidasa característica de los gránulos eosinofílicos, que es resistente al cianuro potásico. Hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías son hallazgos exploratorios frecuentes, mientras que no hay lesiones cardíacas o neurológicas secundarias a la liberación del contenido tóxico de los gránulos, características de la leucemia eosinofílica crónica (LEC). La ausencia de esta patología podría estar en relación con el carácter agudo de la LAE y/o con la ausencia o menor potencial tóxico de los gránulos in-

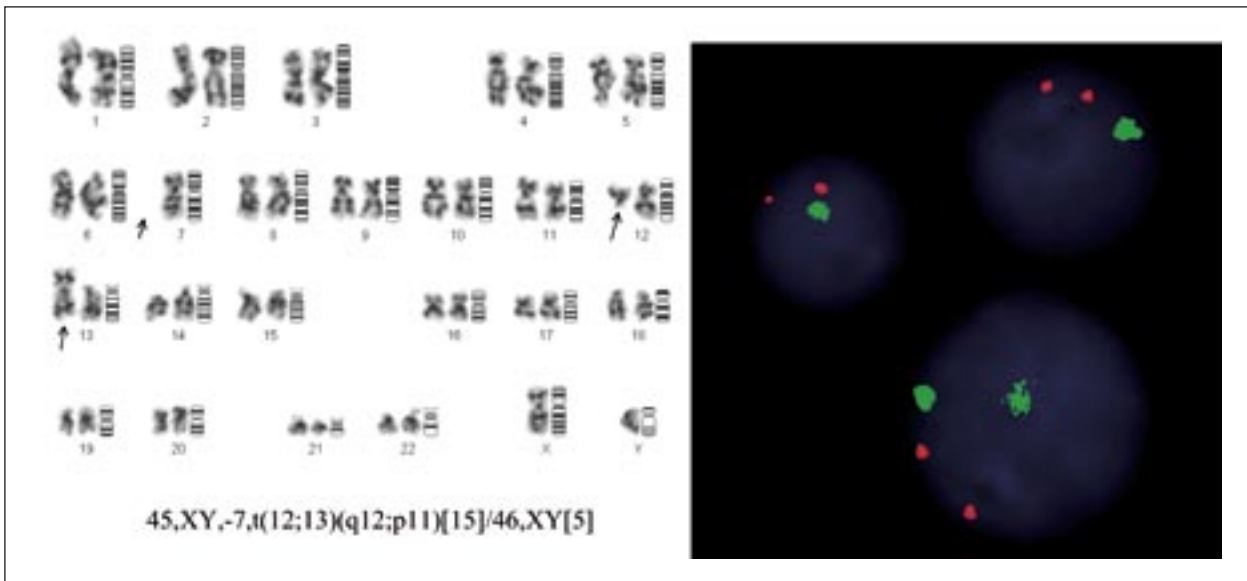


Figura 4. Citogenética convencional en médula ósea al diagnóstico de LAM eosinofílica: 45,XY,-7,t(12;13)(q12;p11) (izquierda). Hibridación in situ fluorescente con sondas CEP7 (verde) y LSI 21q22 (rojo) demostrando monosomía 7 (derecha).

maduros del eosinófilo. Puede existir también afectación cutánea como consecuencia de extensos infiltrados eosinófilos. Las anomalías citogenéticas descritas en los raros casos de LAE incluyen translocaciones que afectan a los cromosomas 10 y 11, mientras que anomalías del cromosoma 12 se han descrito en LAM con eosinofilia y fenotipo distinto de LAE. La monosomía 7, como en el caso que presentamos, es un hallazgo citogenético característico de síndrome mielodisplásico y de neoplasias mieloides secundarias a terapia, no de LAE. Respecto a si la sobreexpresión de WT1 pudiera ser frecuente en LAE permitiendo el diagnóstico diferencial con LEC, son muy pocos los casos estudiados. El tratamiento de LAE no es diferente al de otras leucemias agudas. El caso que presentamos cumple todas las características de leucemia aguda eosinofílica de inicio extramedular con sólo 10% de blastos en MO al inicio, adenopatías, hepatomegalia y afectación cutánea. En ella los eosinófilos son la línea celular dominante en la clona leucémica, como lo demuestra el hecho de que a partir de blastos indiferenciados, y tras su diferenciación a blastos mieloperoxidasa-negativos, ultraestructural y fenotípicamente mieloides, exhiben diferenciación granular eosinofílica desde los más precoces estadios del desarrollo, además de las características dismórficas reseñadas previamente. Se trata, según los criterios establecidos por la clasificación OMS 2008, de una LAE con cambios relacionados con mielodisplasia, tanto por la presencia de displasia multilineal como por la existencia de monosomía 7 asociada que confirma el carácter clonal de la eosinofilia. El diagnóstico inicial de LH, que podría sugerir la posibilidad

diagnóstica de eosinofilia asociada a una coexistente neoplasia mieloides y linfoides, creemos que puede ser excluido tras la revisión clínica, morfológica, histopatológica y citogenética del caso en su conjunto.

#### Para recordar

- Los pacientes con eosinofilia ( $> 0,5 \times 10^9/L$ ) pueden ser incluidos en tres categorías: eosinofilia reactivas, eosinofilia clonales y eosinofilia idiopáticas.
- Las eosinofilia reactivas pueden aparecer asociadas a linfomas, sobre todo linfomas de Hodgkin y LNH-T, así como a leucemias agudas linfoblásticas. En general, en estos procesos los eosinófilos no forman parte de la clona maligna, por lo que es importante la evaluación detallada del paciente y el estudio morfológico, histopatológico, citogenético y molecular.
- Los eosinófilos forman parte de la clona maligna en diversas hemopatías: leucemia eosinofílica crónica, mastocitosis sistémica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia mieloides crónica, leucemia mieloides crónica atípica, algunas leucemias mieloides agudas, síndromes mielodisplásicos y, en raras ocasiones, leucemias agudas linfoblásticas.
- La leucemia eosinofílica es una leucemia con fenotipo poco común que probablemente es el reflejo de la menor frecuencia de la línea celular eosinofílica en sangre y médula ósea. Su diagnóstico requiere la confirmación de que el fenotipo eosinófilo es el dominante en la clona leucémica.

## Bibliografía

1. Lichtman MA, Segel GB. Uncommon phenotypes of acute myelogenous leukemia: basophilic, mast cell, eosinophilic, and myeloid dendritic cell subtypes: A review. *Blood Cells Mol Dis.* 2005; 35: 370-83.
2. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *British J Haematol.* 2006; 133: 468-92.
3. Fletcher S, Bain B. Eosinophilic leukaemia. *British Medical Bulletin.* 2007; 81-82: 115-27.
4. Gotlib J, Cross NCP, Gary Gilliland D. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy. *Best practical and Research Clinical Haematology.* 2006; 19: 535-69.
5. Valent P. Pathogenesis, classification, and therapy of eosinophilia and eosinophil disorders. *Blood Reviews.* 2009; doi: 10.1016/j.blre.2009.01.001.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, vol. 2.* Geneva (Switzerland) and Albany (NY, USA): WHO Press; 2008.

## CASO 4

### PRESENTACIÓN SIMULTÁNEA DE LINFOMA LINFOCÍTICO Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

V.L. PERI<sup>1</sup>, J.M. BOSCH BENÍTEZ<sup>1</sup>,  
C. CAMACHO GARCÍA<sup>2</sup>, J.L. ALFONSO  
MARTÍN<sup>2</sup>, R. FERNÁNDEZ MARTÍN<sup>1</sup>,  
M.M. CABALLERO GÓMEZ<sup>1</sup>, J.D. GONZÁLEZ  
SAN MIGUEL<sup>1</sup>, J.M. DÍAZ CREMADES<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria (Las Palmas de Gran Canaria)

**Motivo de consulta:** Varón de 61 años que refiere astenia de cinco meses de evolución con empeoramiento progresivo, pérdida de peso y sudoración profusa en el último mes. Acude al Servicio de Urgencias por dolor y presencia de masa en zona inguinal derecha.

**Historia clínica:** Paciente con antecedentes personales de diabetes mellitus de tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales, ex fumador de 3 cajetillas/día e intervenido de meniscos hace 15 años.

**Exploración física:** Presencia de adenopatías latero-cervicales, supraclaviculares y axilares bilaterales no dolorosas en torno a los 2-3 cm, así como inguinal derecha de 3 cm. Resto, sin interés.

**Pruebas complementarias:** *Hemograma:* hemoglobina: 86 g/L; VCM: 86 fL; plaquetas:  $90 \times 10^9/L$ ; leucocitos:  $4,7 \times 10^9/L$ . La fórmula leucocitaria mostraba

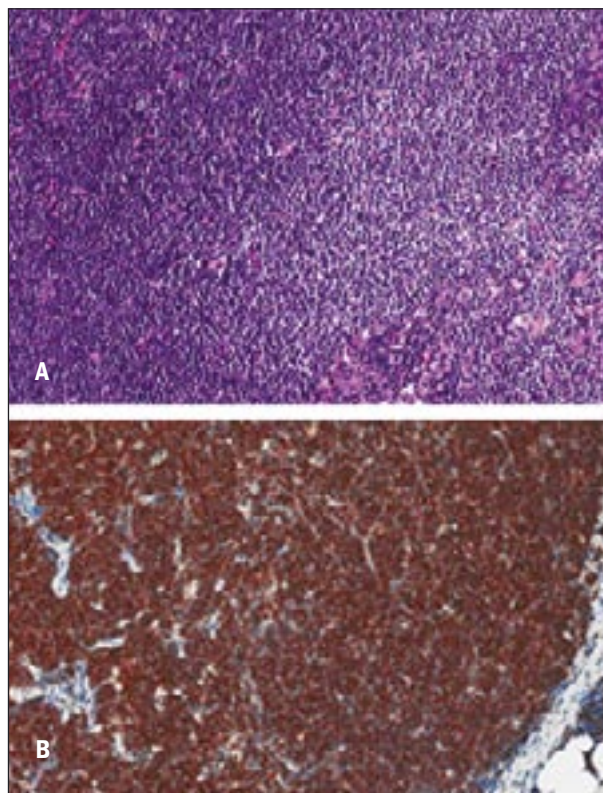


Figura 1. Biopsia de ganglio linfático: A: proliferación de linfocitos de talla pequeña (tinción hematoxilina-eosina  $\times 200$ ). B: CD20 positivo por inmunohistoquímica.

38% segmentados, 4% cayados, 42% linfocitos, 10% monocitos, 4% eosinófilos, 2% mielocitos, 2% eritroblastos. *Frotis de sangre periférica:* a destacar únicamente anisopoiquilocitosis y dacriocitos. *Bioquímica:* LDH 651 UI/dL; resto, dentro de límites normales. *TAC de cuerpo completo:* múltiples adenopatías bilaterales en las zonas inguinales, axilares y laterocervicales. Conglomerado retroperitoneal desde los hilios renales hasta la bifurcación de la aorta. *Biopsia de ganglio linfático:* arquitectura borrada por una proliferación difusa de linfocitos de talla pequeña, núcleo redondo con cromatina grumosa y pequeños nucléolos. Se reconocen algunas áreas vagamente nodulares, con presencia de áreas claras constituidas por células de mayor tamaño, cromatina clara y nucléolo prominente (Figura 1: A). Inmunohistoquímica positiva para CD79a, CD5, Bcl2, CD20 (Figura 1: B) y débilmente para CD23. No se detecta CD3, CD10, ciclina D1 ni CD138. Compatible con linfoma linfocítico (LL)/leucemia linfática crónica (LLC).

*Aspirado de médula ósea:* hiper celular con escasos megacariocitos e infiltración del 83% por linfocitos de talla pequeña, núcleo regular, algo excéntrico con cromatina densa. Se observa un 1% de células de aspecto monocítico, de talla grande, citoplasma basófilo con