

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. PERI¹, J.M. BOSCH BENÍTEZ¹,
C. CAMACHO GARCÍA², J.L. ALFONSO
MARTÍN², R. FERNÁNDEZ MARTÍN¹,
M.M. CABALLERO GÓMEZ¹, J.D. GONZÁLEZ
SAN MIGUEL¹, J.M. DÍAZ CREMADES¹

¹Servicio de Hematología; ²Servicio 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

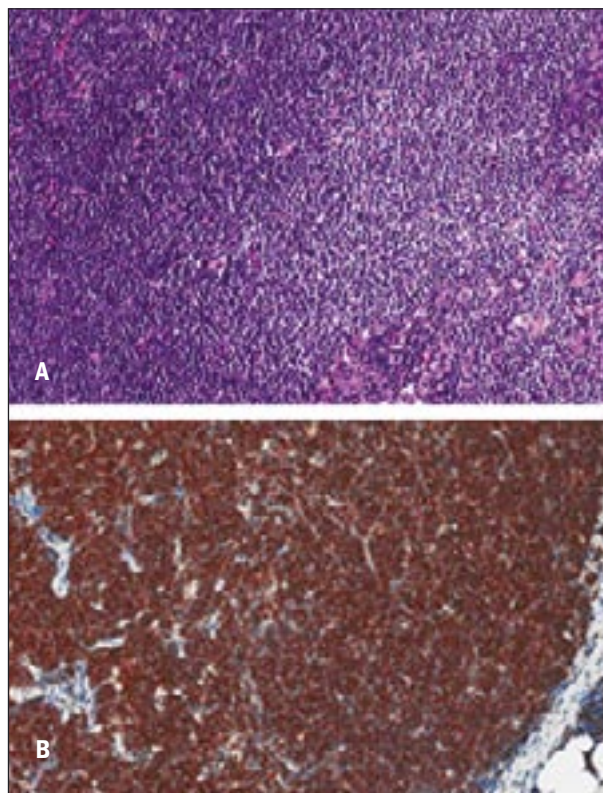


Figura 1. Biopsia de ganglio linfático: A: proliferación de linfocitos de talla pequeña (tinción hematoxilina-eosina $\times 200$). B: CD20 positivo por inmunohistoquímica.

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

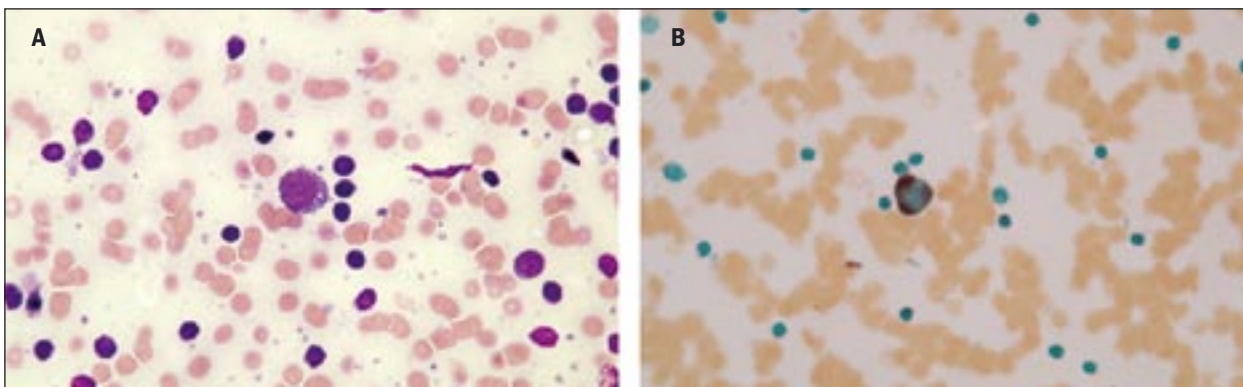


Figura 2. Aspirado de médula ósea: A: Sobre la infiltración linfocitaria se observan células de talla mediana, citoplasma vacuolado, con nucléolo (tinción Wright-Giemsa $\times 400$). B: Las células de aspecto monocítico son butiratoesterasa-positivas ($\times 400$).

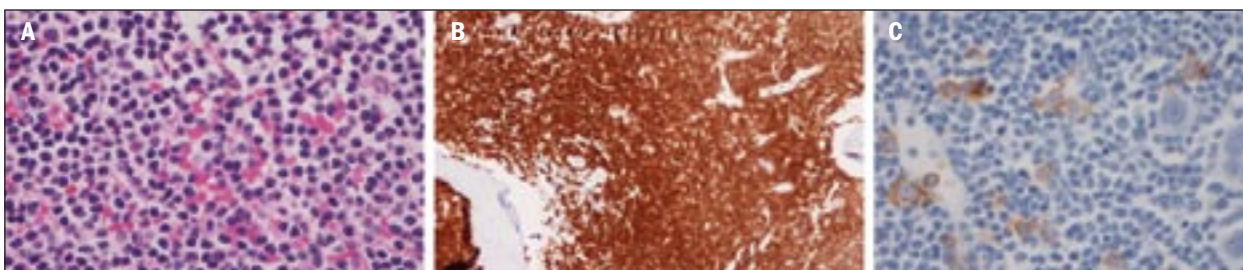


Figura 3. Biopsia de médula ósea: A: Infiltración difusa por linfocitos de talla pequeña y cromatina grumosa (tinción hematoxilina-eosina $\times 400$). B: Linfocitos CD20 positivos. C: CD56 por inmunohistoquímica, apreciándose sobre el infiltrado difuso por LNH la presencia de escasos blastos positivos.

vacuolas, núcleo con nucléolo evidente, algunas en mitosis (Figura 2: A), positivas para la butirato esterasa (Figura 2: B). *Inmunofenotipo* (IF): los linfocitos expresaban CD19, CD5, CD22, CD20, CD79b, CD23 y kappa^{débil}, negativo para CD10 y lambda. Conclusión: infiltrado por LNH-B con morfología e IF compatible con LLC. *Biopsia de médula ósea*: infiltración difusa por linfocitos de talla pequeña, núcleo redondeado y cromatina grumosa (Figura 3: A) con inmunohistoquímica positiva para CD79a, CD23, CD5 y CD20 (Figura 3): B). Siendo negativa para CD3 y ciclina D1. Fibrosis reticulínica moderada. Compatible con infiltración difusa por LNH. *Estudio citogenético por FISH*: trisomía del 12 en el 64% de las células observadas en médula ósea (Figura 4).

Evolución: Diagnosticado de linfoma linfocítico (LL) estadio IV (MO)-B, recibió poliquimioterapia tipo FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab) cada 28 días por 6 ciclos. Tras cinco días de finalizar el último ciclo presenta cefalea intensa, agitación y fiebre con cifras en sangre periférica normales. Sospechando meningitis se realiza una *punción lumbar*: recuento celular de $1,1 \times 10^9/L$. En el frotis de citocentrífuga se observan células de aspecto blástico de gran tamaño, amplio citoplasma algo basófilo con vacuo-

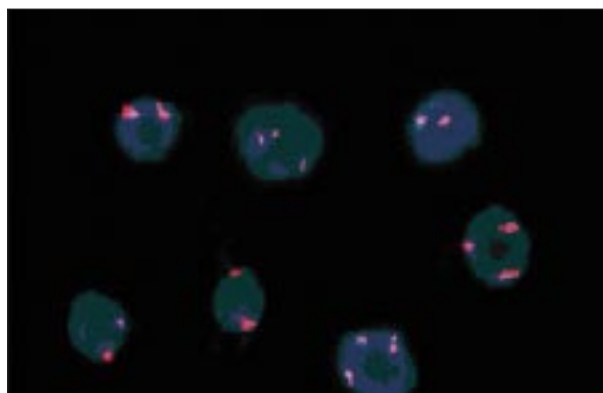


Figura 4. Trisomía del 12 por FISH en médula ósea. Se detecta la presencia de dos líneas celulares: en la primera (64%), tres señales de la sonda centromérica del cromosoma 12, y en la segunda (36%), dos señales.

las y núcleo con presencia de varios nucléolos (Figura 5: A). Citoquímica: mieloperoxidasa con positividad granular en algunos elementos y butirato esterasa positiva (Figura 5: B-C). *Inmunofenotipo*: marcadores pan-B, negativos. CD45^{dim}, MPOc, TDTc, CD15, CD64, CD33, CD11b y CD56 positivos (Figura 5: D). CD34,

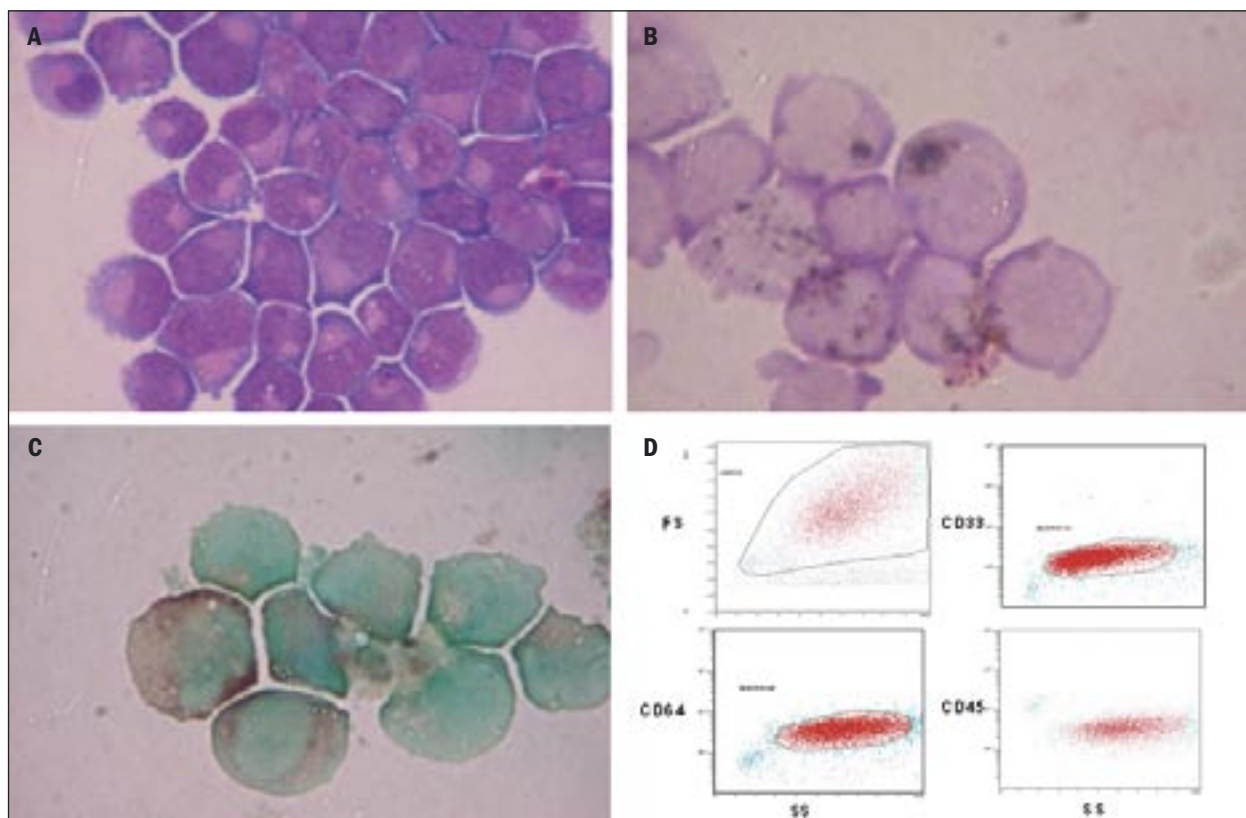


Figura 5. Citocentrífuga de líquido cefalorraquídeo: A: Presencia de células de aspecto blástico, de talla mediana grande, citoplasma basófilo vacuolado, núcleo irregular con nucléolo (tinción Wright-Giemsa $\times 1.000$) B: Algunos blastos presentaban positividad granular para la mieloperoxidasa ($\times 1.000$) C: Tinción citoquímica butirato esterasa positiva ($\times 1.000$). D: Citometría de flujo en LCR. Se aprecian los blastos con alto FS y SS que expresan CD45 débil, CD64 y CD33.

HLA-DR, CD13 y CD14 negativos. *Cariotipo*: 50, XY, add (1)(p36.2), ins (2)(p11.2) +4, del 5(q13,q33), add (7)(q31), del (8)(q13,q22), +22, +mar 1, +mar 2 [20].

El *mielograma* demuestra una infiltración de distribución muy irregular de 24% de blastos de talla mediana-grande, citoplasma ligeramente basófilo con granulación azurófila y núcleo irregular con nucléolo (Figura 6). El estudio del inmunofenotipo mostraba una población CD45^{dim}, CD117, CD33, CD11b, CD15, CD64, CD65, CD7, CD4 y CD56 positivos, mientras que el estudio de marcadores de LL fue negativo por lo que se consideró la enfermedad mínima residual (EMR) para LL negativa. *Cariotipo*: 47, XY, ins (2)(p11.2), del (5)(q13q33), del (8)(q13q22), -9, -13, +mar 1, +mar 2, +mar 3 [4] / 50, idem, +4, +9, +13, +22, -mar 2 [4] / 45, X, -Y, [3] / 46, XY [7].

El paciente falleció por fallo multiorgánico antes de instaurar tratamiento quimioterápico.

Diagnóstico: LAM- M5b (FAB) con infiltración de SNC, precedida de un LL.

De forma retrospectiva se realizó CD56 por inmunohistoquímica en la primera biopsia de médula ósea, corroborando la presencia concomitante de LL/LLC con LAM (Figura 3: C).

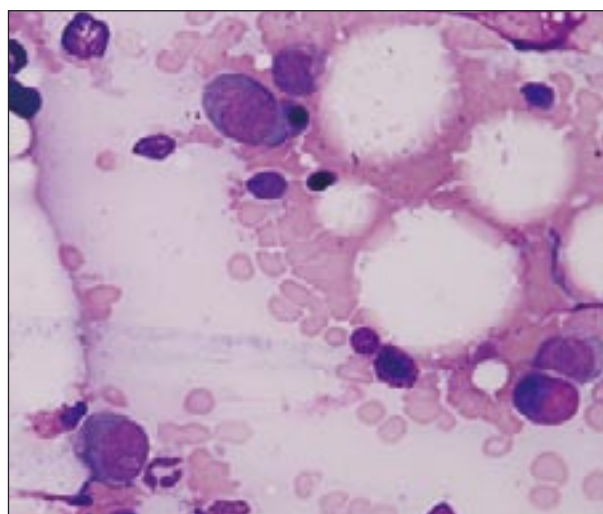


Figura 6. Mielograma: Presencia de blastos de talla mediana-grande, citoplasma basófilo con granulación azurófila y núcleo irregular con nucléolo (tinción Wright-Giemsa $\times 600$)

Discusión: Los pacientes con LLC/LL tienen un riesgo aumentado de desarrollar segundas neoplasias.

Alrededor del 10% presentan esta complicación, sobre todo tumores sólidos de pulmón, tubo digestivo y piel, no habiéndose demostrado, sin embargo, un riesgo mayor de desarrollar neoplasias mieloides. Asimismo, en un 3-10% de los casos se asiste a la aparición de un linfoma de células grandes (síndrome de Richter), que en cerca de la mitad de los casos surge de la transformación de la propia clona de la LLC, relacionándose con la infección del VEB, frecuente en pacientes inmunodeprimidos. La trisomía del 12, las alteraciones del cromosoma 11, así como otros múltiples defectos genéticos han sido descritos en estos pacientes. La presentación extranodal del síndrome de Richter se ha visto en múltiples localizaciones, incluido el SNC¹.

Se sabe que el uso de radioterapia o quimioterapia –sobre todo, alquilantes– en el tratamiento de LL/LLC produce un aumento en la incidencia de LAM secundarias. Éstas tienen un cariotipo complejo con afectación frecuente de los cromosomas tanto 5 como 7 y muy mal pronóstico, con una supervivencia media de 3,5 meses².

El desarrollo de leucemia aguda linfoblástica durante el curso de LL/LLC es muy infrecuente. La mayoría de los casos reportados parece descender de la misma clona que la LLC; sin embargo, en algunos casos no se ha podido demostrar claramente este hecho, siendo la supervivencia global, en todos los casos, muy baja^{3,4}.

La presentación simultánea de LMA y LL/LLC es una rareza. Hay varias teorías sobre la etiología de este fenómeno: secundario al déficit inmunológico propio de la LLC o a algún agente leucemógeno común para ambas patologías, o bien atribuible a una simple coincidencia de aparición en el tiempo. Algunos autores proponen la teoría de dos clones malignas separadas, mientras que otros apoyan la evolución del mismo clon. Esta última posibilidad podría explicar la remisión completa de ambas enfermedades, descrita en tres casos clínicos, tras el tratamiento de inducción para la LAM^{4,6}.

En 1997 Mitterbauer *et al.* probaron la presencia de dos clones diferentes a través de análisis inmunológico y molecular en una paciente de 77 años con LLC de curso indolente que no precisó tratamiento y que, tras ocho años de evolución, desarrolló una AREB de curso agresivo que se transformó en LAM a los seis meses. Se corroboró por el reordenamiento IgH por PCR, siendo monoclonal en la LLC y negativa en los blastos mieloides, y el patrón de inactivación del cromosoma X con una metilación diferente en ambas entidades⁷.

Se han publicado sólo 22 casos de presentación simultánea, los cuales tenían una edad media de 68 años, 15 hombres y 7 mujeres. Siete de estos casos ocurrieron en pacientes ya diagnosticados de LLC sin tratamiento que desarrollaron la LAM meses más tarde (8-48 meses), y en el resto el diagnóstico fue simultáneo. Según la clasificación de la OMS/FAB, seis de ellos fueron diagnosticados de LAM con maduración (M2), cuatro mielomo-

nocítica (M4), una monocítica (M5), una mieloblástica sin maduración (M1), dos SMD y el resto fueron clasificables. Salvo en dos pacientes en los que se tomó una actitud paliativa, y en siete pacientes en los que no consta el dato, la supervivencia global media de los pacientes tratados fue de 142 días. La causa de la muerte fue en la mayoría de los casos por hemorragia (5 pacientes) y sepsis (6 pacientes). Dos de los pacientes alcanzaron la remisión completa. Solamente en nueve casos se realizó cariotipo, siendo complejo en tres^{4,11}.

Nuestro caso corresponde al diagnóstico simultáneo de ambas enfermedades, por la demostración retrospectiva de la presencia de blastos en la primera médula ósea, aunque el grado de infiltración por LNH linfocítico/LLC no permitió el diagnóstico en un primer momento, y por el escaso tiempo transcurrido entre ambas entidades. Probablemente el tratamiento con FCR instaurado para la LL/LLC tuvo cierto efecto sobre la infiltración medular por LMA de este paciente (no existía una infiltración masiva) no pudiendo evitar la proliferación en el SNC por la escasa penetrancia de estos fármacos en el mismo.

Para recordar

- Los pacientes con LL/LLC tienen mayor incidencia de presentar neoplasias (sobre todo, carcinomas de piel, pulmón y tubo digestivo) que la población en general. Esta complicación puede aparecer antes, durante o después del tratamiento, en cuyo caso no guardan necesariamente relación con el mismo. También se puede observar la transformación a un linfoma difuso de células grandes (LDCG) en casi un 10% de los casos.
- La incidencia total de leucemia aguda secundaria es de 1,7%. Los casos de LAM concomitante con LLC es una rareza, no habiéndose podido demostrar un mayor riesgo de desarrollar neoplasias mieloides en estos pacientes.
- Hay que tener en cuenta que en algunos casos, como en nuestro paciente, el diagnóstico de leucemia aguda puede estar enmascarado por la intensa infiltración linfocitaria de la LLC.

Bibliografía

1. Omoti CE, Omoti AE. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. *Br J Hematol* 2008; 142: 709-16.
2. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, Kolitz JE, Elias L, Appelbaum FR, et al. Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3878-84.

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. MORABITO¹, T. MARTÍN-SANTOS¹, J.M. RAYA¹, I. CEBALLOS², H. ÁLVAREZ-ARGÜELLES³, L.M. GONZÁLEZ DEL CASTILLO¹, M.R. ALEMÁN⁴, M.L. BRITO¹, L. HERNÁNDEZ-NIETO¹

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia; ²Oncología Médica; ³Anatomía Patológica; ⁴Medicina 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.

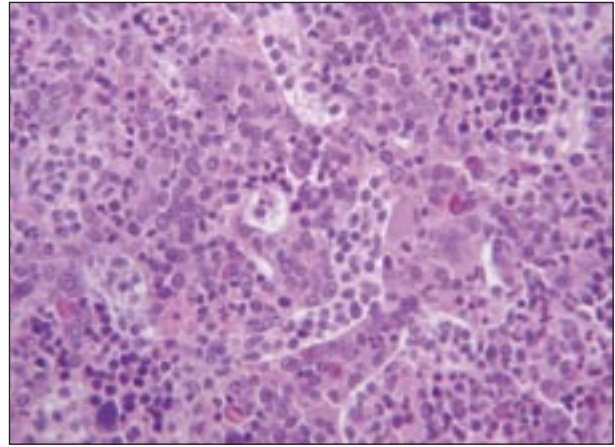


Figura 1. Biopsia de médula ósea que muestra hipercelularidad llamativa y sinusoides dilatados e infiltrados por elementos linfoides atípicos de talla pequeña (hematoxilina-eosina ×400).

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. *β 2-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-*