

sia de médula ósea, en la que había un componente de linfocitos T neoplásicos junto al contexto celular proliferativo B.

La mayoría de los linfocitos T neoplásicos muestra un patrón de expresión génica panT, en su mayoría CD4, con expresión variable de CD10, PD-1 y CXCL13. La expresión de estos últimos marcadores nos permite diferenciar estos linfocitos tumorales de otros linfomas T periféricos y de hiperplasias paracorticales atípicas.

En un 75-90% de los casos se detecta reordenamiento TCR por PCR y, como ya comentamos anteriormente, hasta en un 25% hay reordenamiento IGH, que en nuestro caso no se objetivó pese a la proliferación linfocitaria B observada en sangre y médula^(1,2,5).

Por todo lo expuesto, es muy importante en esta entidad hacer un diagnóstico integrado de la misma dada la heterogeneidad clinicoanalítica y, sobre todo, por el contexto celular acompañante que nos plantea el diagnóstico diferencial con otros procesos, como hiperplasias ganglionares reactivas de tipo vírico o farmacológico, así como con neoplasias linfoproliferativas tipo LNH-B rico en células T, o como el linfoma de Hodgkin, entre otros.

En general, el LAIT está considerado como una entidad de mal pronóstico con un curso clínico agresivo y una mala respuesta al tratamiento poliquimioterápico. La mediana de supervivencia es menor de 3 años, con una probabilidad de supervivencia a 5 años entre el 30 y el 35%^(1,2).

Para recordar

- El LAIT es el segundo en frecuencia entre los linfomas T periféricos.
- Se caracteriza por ser muy heterogéneo clínica y analíticamente, debido a la frecuente asociación a fenómenos inmunes, lo cual dificulta en ocasiones su diagnóstico.
- Histológicamente, junto a la proliferación neoplásica destaca un contexto celular con proliferación de diferentes tipos de células B que pueden enmascarar su diagnóstico.
- Suele diagnosticarse en estadios avanzados, considerándose como una enfermedad de mal pronóstico y mala respuesta al tratamiento poliquimioterápico.

Bibliografía

1. Dogan A, Gaulard P, Jaffe ES, Ralfkiaer E, Müller-Hermelink HK. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (angioimmunoblastic T-cell lymphoma). Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Leval L, Galuard PH. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Br J Haematol 2010; 148 (5): 673-89.

3. Khokhar FA, Payne WD, Talwalkar SS, Joergensen JL, Bueso-Ramos CE, Medeiros LJ, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma in bone marrow: a morphologic and immunophenotypic study. Human Pathol 2010; 41 (1): 78-87.
4. Sakai H, Tanaka H, Katsurada T, Yoshida Y, Okamoto E, Ohno H. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma initially presenting with replacement of bone marrow and peripheral plasmacytosis. Intern Med 2007; 46 (7): 419-24.
5. Bal M, Gujral S, Gandhi J, Shet T, Epari S, Subramanian PG. Angioimmunoblastic T-Cell lymphoma: a critical analysis of clinical, morphologic and immunophenotypic features. Indian J Pathol Microbiol 2010; 53 (4): 640-5.

CASO 6

FRACASO RENAL EN PACIENTE CON LEUCOCITOSIS MANTENIDA

C. RODRÍGUEZ¹, A. LEMES¹, K. QUIROZ¹, M.T. GÓMEZ¹, M. PERERA², M.^a DEL MAR PERERA, D. FIALLO¹, T. MOLERO¹

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia; ² Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Historia clínica: Mujer de 77 años, independiente para las actividades básicas de la vida diaria, con buena calidad de vida previa y en buena situación funcional previa (ECOG 0) que, desde hacía un mes, presentaba síndrome constitucional, con anorexia, astenia importante y pérdida de peso de instauración progresiva.

Se remitió para estudio de anemia con leucocitosis neutrofílica y deterioro de la función renal (creatinina: 1,4 mg/dL)

La paciente no refería síntomas sugestivos de proceso infeccioso, no habiéndose documentado fiebre en ningún momento.

Entre sus antecedentes personales destacan hipertensión arterial (HTA) y alergia a las penicilinas. Sin diabetes mellitus ni cardiopatía previa. Niega antecedentes quirúrgicos. Nulípara. Sin hábitos tóxicos.

La paciente ingresó en la planta de medicina interna y se inició el estudio del fracaso renal agudo y de las causas de la neutrofilia secundaria, excluyendo con el estudio microbiológico la etiología infecciosa. Asimismo, el estudio de autoinmunidad fue estrictamente normal, por lo que se descartó la existencia de conectivopatías y patología glomerular.

Exploración física: Palidez mucocutánea, sequedad de mucosas. Consciente y orientada en tiempo, persona y espacio. No se palpaban adenopatías en territorios cervicales, axilares, supraclaviculares ni inguinales. La auscultación cardiorrespiratoria era normal.

El abdomen era blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda y sin signos de irri-

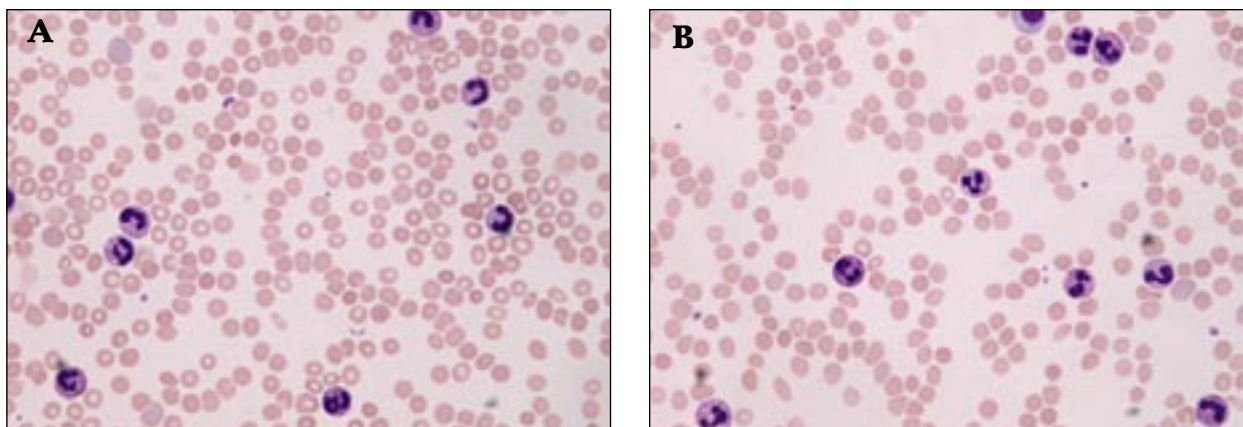


Figura 1. A y B: en sangre periférica se observa importante leucocitosis a expensas de neutrofilia, sin desviación izquierda (May-Grünwald Giemsa × 400).

tación peritoneal. Se palpaba una esplenomegalia de 5 cm por debajo del reborde costal.

En las extremidades se palpaban pulsos distales, sin signos de trombosis venosa profunda (TVP). Discreto edema pretibial con fovea.

Pruebas complementarias: *Hemograma:* leucocitos: $45 \times 10^9/L$ (PMN: $39 \times 10^9/L$, linfocitos $4 \times 10^9/L$); hematíes: $3,22 \times 10^{12}/L$; hemoglobina: 10,8 g/dL; hematocrito: 30,7%; VCM: 95,1 fL; plaquetas: $130 \times 10^9/L$; VSG: 21 mm/h [0-30]. Frotis de sangre periférica: importante leucocitosis con neutrofilia (85% neutrófilos). Sin desviación izquierda ni signos displásicos (Figura 1). Índice de FAG: 145 [20-40]. Coagulación plasmática: sin alteraciones significativas.

Bioquímica: creatinina: 4,87 mg/dL; ácido úrico: 10,77 mg/dL [2,4-6,5]; calcio 9,02 mg/dL [8,2-10,5]; bilirrubina total: 0,4 mg/dL [0-1,2]; AST: 36 U/L [5-32]; ALT: 38 U/L [5-35]; LDH: 455 U/L [10-250]; beta-2 microglobulina: 19,51 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Resto de parámetros: dentro de límites normales. Proteínas totales: 61 g/L [64-83]; albúmina: 35,54 g/L [36-50]; componente monoclonal IgA-kappa: 7,2 g/L; IgG: 377 mg/dL [700-1.600]; IgA: 549 mg/dL [70-400]; IgM: 4,83 mg/dL [40-240]; cadena ligera kappa libre: 1.100 mg/L [3,3-19,4]; cadena ligera lambda libre: 7,12 mg/L [5,71-26,3]; cociente kappa/lambda libre: 1.558,99 [0,26-1,65].

Proteinograma en orina: proteínas totales: 4 g/L. Se observa un componente monoclonal en la fracción gammaglobulina de 3 g/L que, por inmunofijación, presentaba características de monoclonalidad cadenas ligeras kappa.

Estudio de autoinmunidad: ANA, anticuerpos (Ac) anticitoplasma neutrófilo, Ac anti-MPO, Ac antiproteína 3 y Ac antimembrana basal negativos.

Componente C3c y C4 del complemento dentro límites normales; IL-6: 17,9 pg/mL [0-10].

Mielograma: aspirado medular: médula ósea hiperplásica a expensas de la serie granulocítica con normalidad en el gradiente madurativo. Relación mieloides/

eritroide de 6,4. Se observa un 15% de células plasmáticas de hábito mielomatoso. El resto de las series no presentan anomalías. No se observa dishemopoiesis (Figura 2).

Biopsia de médula ósea: médula ósea muy hiperplásica, con representación de las tres series hematopoyéticas, intensa proliferación mieloides y plasmocitosis importante con patrón inmunohistoquímico monoclonal kappa. Fibrosis reticulínica moderada (Figura 3).

Inmunofenotipo: el 70% de los eventos corresponden a elementos de la maduración granulocítica. Por combinación de CD38/CD138 se identificó un 12% de células plasmáticas, las cuales expresaban en el 100% un inmunofenotipo aberrante CD19-/CD56+/CD117+/CD28- monoclonal kappa.

Citogenética: 46 XX [15]. FISH: en el estudio de hibridación *in situ* fluorescente para la delección de la región 17p13.1 (p53)/CEP17, se observó la presencia de tres

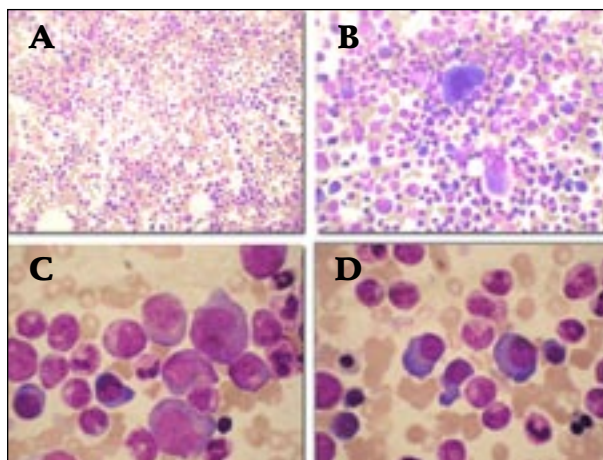


Figura 2. A y B: imágenes de aspirado médula ósea, donde se aprecia importante aumento de la celularidad (May-Grünwald Giemsa × 100. May-Grünwald Giemsa × 200). C y D: imágenes de aspirado de médula ósea, donde se observa serie mieloides sin signos displásicos ni bloqueo madurativo y aumento de células plasmáticas (May-Grünwald Giemsa × 1.000).

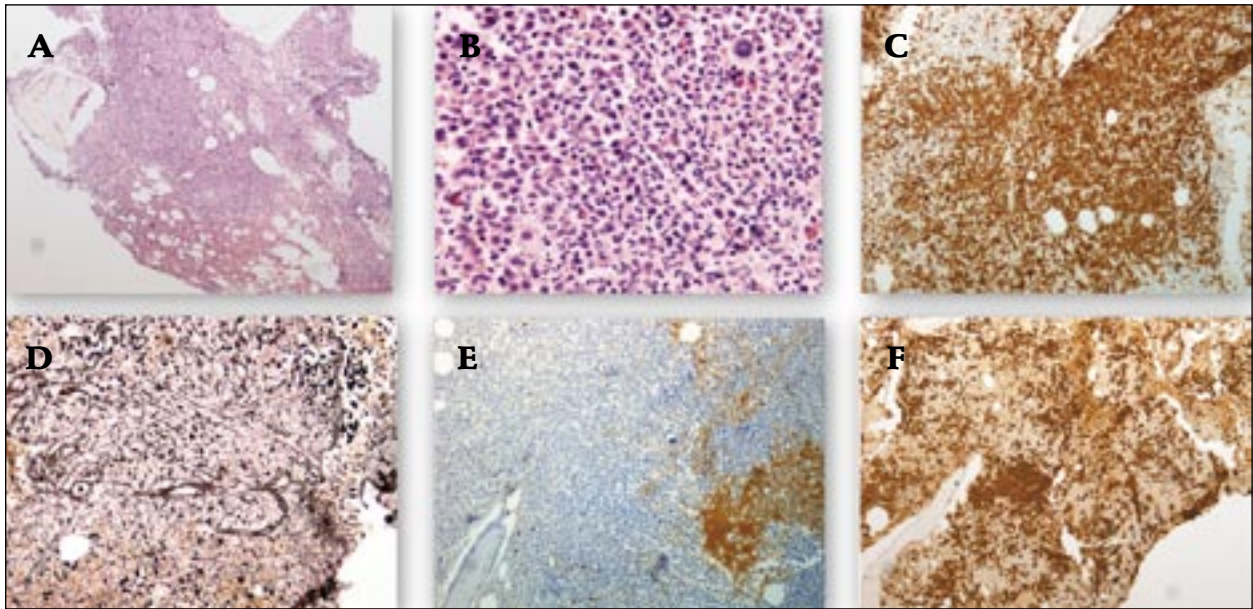


Figura 3. Histología de médula ósea. A: aumento global de la celularidad con marcado descenso de la grasa (Hematoxilina-eosina \times 40). B: celularidad con predominio de la serie granulocítica (Hematoxilina-eosina \times 400). C: intensa proliferación mieloide, que se pone de manifiesto con la tinción de MPO (MPO, inmunoperoxidasa \times 200). D: refuerzo de la trama reticulínica de intensidad leve-moderada (Tinción de reticulina \times 200). E: presencia de acúmulos de células plasmáticas (CD138 \times 200). F: células plasmáticas con restricción clonal kappa (Kappa, inmunoperoxidasa \times 200).

señales en el 15% de los 200 núcleos interfásicos analizados, además de hiperploidía.

Biología molecular: BCR-ABL: negativo para los transcritos P210, P190 y P230. JAK2- V617F: no mutado. MPLW515L: no mutado. Por RT-PCR se observa sobreexpresión del transcrito RNAm de G-CSF en la fracción de las células plasmáticas de la médula ósea de la paciente (Figura 4).

Otras pruebas de imagen: TC abdominal: no se identifican adenopatías. Hepatomegalia y esplenomegalia homogénea de 17 cm.

Seriada ósea: no se identifican lesiones osteolíticas.

Diagnóstico: Mieloma múltiple (MM) IgA kappa estadio IIIB Durie-Salmon. Leucocitosis a estudio: leucemia neutrofílica crónica vs. reacción leucemoide.

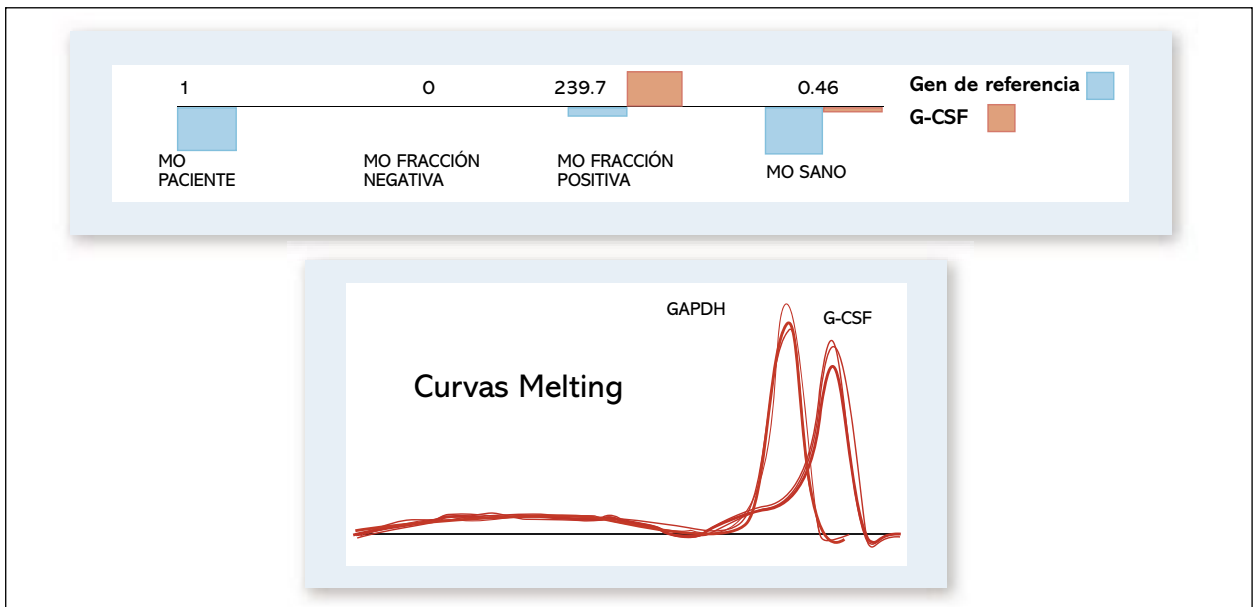


Figura 4. Por RT-PCR se observa sobreexpresión del transcrito RNAm de G-CSF en fracción de células plasmáticas de médula ósea (MO) de la paciente.

Evolución: A las 24 horas de su ingreso la paciente entró en hemodiálisis. Con el diagnóstico de MM IgG kappa estadio Durie-Salmon IIIB, ISS III, con afectación renal y anemia, se inició tratamiento con bortezomib y dexametasona, persistiendo en el programa de hemodiálisis.

Tras la administración del primer ciclo se documentó un descenso progresivo de la cifra de leucocitos, presentando nuevo rebrote previo al inicio del 2.º ciclo. Finalmente, tras la administración de este 2.º ciclo, la paciente no recibió más tratamiento quimioterápico, continuando el tratamiento de soporte que incluye hemodiálisis hasta su *exitus* 7 meses después del diagnóstico.

Discusión: Dada la presentación inicial de una leucocitosis mantenida en una paciente con MM, se orientó el diagnóstico como la coexistencia de dos entidades, MM con neoplasia mieloproliferativa (NMP) tipo leucemia neutrofílica crónica (LNC), ya que los estudios microbiológicos y de autoinmunidad permitieron, razonablemente, descartar un origen reactivo de la neutrofilia que presentaba la paciente, y ya que cumplía todos los requisitos diagnósticos que establece la Organización Mundial de la Salud (OMS) para etiquetarla de LNC⁽¹⁾.

Ante este hallazgo, tras revisar la literatura, y con la intención de filiar la neutrofilia como evento paraneoplásico, se procedió a estudiar la expresión de RNAm en las células plasmáticas medulares, tal y como describen Kohmura *et al.*⁽²⁾ demostrándose una intensa expresión de RNAm de G-CSF por las células plasmáticas patológicas de la paciente.

En la bibliografía médica está documentada la coexistencia de MM con síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC) desde hace más de 40 años⁽³⁾. En 1994 Cerehli⁽⁴⁾ publicó una serie de 10 casos en los que se hallaban simultáneamente MM y LNC. Éstos serían recogidos posteriormente en 2008 por Gnerre *et al.*⁽⁵⁾ en una revisión de 28 casos de asociación entre discrasias de células plasmáticas y leucocitosis.

Sin embargo, distintos autores han fracasado a la hora de demostrar la clonalidad del componente granulocítico dentro de estas asociaciones⁽⁶⁾, por lo que algunos sostienen que dicho componente pudiera obedecer a la producción ectópica de citocinas^(2,6).

Apoyando esta hipótesis, encontramos en la literatura casos de tumores sólidos con leucocitosis en los que se objetiva una secreción aumentada de G-CSF por la célula neoplásica⁽²⁾. Así, encontramos referencias para tumores pulmonares, tiroideos, del tracto gastrointestinal, de la vejiga, e incluso en el contexto del linfoma de Hodgkin. En los últimos años, a medida que se ha ido disponiendo de los medios técnicos necesarios, se ha podido documentar la coexistencia de cifras elevadas de G-CSF en pacientes con MM y leucocitosis. Inicialmente, algunos trabajos demostraron niveles séricos de G-CSF claramente superiores a los de referencia que retornaban a

niveles basales tras la terapia antimieloma⁽⁷⁾, e incluso se pudo documentar, por técnicas de inmunohistoquímica, la producción de G-CSF por células plasmáticas⁽⁸⁾. Esto ha sido corroborado posteriormente por otros autores⁽⁹⁾, todos ellos en casos clínicos de características similares al nuestro, en el que se describe un MM con hallazgos morfológicos compatibles con LNC.

Más recientemente, Kohmura *et al.*⁽²⁾ demostraron la existencia de producción de G-CSF por las células plasmáticas en el contexto de MM y neutrofilia. Para ello, por un lado, determinaron niveles de G-CSF en suero, marcaron células plasmáticas con anti-G-CSF mediante inmunohistoquímica y, en paralelo, por separación celular y técnicas de PCR, consiguieron amplificar el RNAm del G-CSF procedente de las células plasmáticas aisladas. Este grupo de autores defiende que la producción ectópica de G-CSF por las células plasmáticas es la responsable de la leucocitosis y que, dado que la LNC es un diagnóstico de exclusión⁽¹⁾, se debería analizar, bien por métodos serológicos, inmunohistoquímicos o por técnicas de PCR, la existencia de producción ectópica de G-CSF antes de acuñar el diagnóstico de LNC.

Está descrito el importante papel que determinadas citocinas juegan en la patogénesis del mieloma, en especial en la capacidad de desarrollo y supervivencia de la célula tumoral en el microambiente medular⁽¹⁰⁾. Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado que la célula plasmática normal o patológica secrete G-CSF. Algunos trabajos han querido relacionar, sin éxito, la presencia de alteraciones en el cr. 17 con la producción ectópica de G-CSF⁽²⁾, ya que es éste el cromosoma que aloja el gen para esta proteína. En nuestro caso, las tres señales del cr. 17 detectadas por técnicas de FISH pudieran interpretarse como una pérdida del mencionado cromosoma en un contexto hiperploide.

Para recordar

- Se ha demostrado la producción ectópica de G-CSF en tumores sólidos de pulmón, tiroides, estómago, vía biliar, vesical, linfoma de Hodgkin y linfoma de células grandes anaplásico.
- El G-CSF es producido por monocitos, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos, pero no por las células plasmáticas normales.
- La producción de G-CSF por las células plasmáticas patológicas del mieloma múltiple es un hecho comprobado en la literatura y, a ser posible, debería documentarse en los pacientes que presenten neutrofilia en este contexto patológico.
- La presencia de todos los criterios OMS para definir LNC no son suficientes para descartar un origen no clonal de la neutrofilia y debería descartarse siempre en estos casos la presencia de una gammapatía monoclonal.

Bibliografía

- Bain BJ, Brunning RD, Vardiman J, Thiele J. Chronic neutrophilic leukaemia. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4.ª ed. WHO; 2008. pp. 38-9.
- Kohmura K, Miyakawa Y, Kameyama K, Kizaki M, Ikeda Y. Granulocyte colony stimulating factor-producing multiple myeloma associated with neutrophilia. *Leuk Lymphoma* 2004; 45 (7): 1475-9.
- Brody J, Beizer LH, Schwartz S. Multiple myeloma and the myeloproliferative syndromes. *Am J Med* 1964; 36: 315-9.
- Cerehli C, Undar B, Akkoc N, Onvural B, Altungoz O. Co-existence of LNC and light chain MM. *Acta Haematol* 1994; 91: 32-4.
- Gnerre P, Ottonello L, Montecucco F, Boero M, Dallegri F. Nephrotic syndrome in a patient with IgM myeloma with associated neutrophilia. *Eur J Haematol* 2008; 79: 76-80.
- Stevenson JP, Schwarting R, Schuster S. Analysis of clonality using x-linked polymorphisms in a patient with multiple myeloma and myelofibrosis. *Am J Hematol* 1998; 59: 79-82.
- Nagai M, Oda S, Iwamoto M, Marumoto K, Fujita M, Takahara J. Granulocyte-colony stimulating factor concentrations in a patient with plasma cell dyscrasia and clinical features of chronic neutrophilic leukaemia. *J Clin Pathol* 1996; 49 (10): 858-60.
- Usuda H, Naito M, Ohyaich K, Iizumi T. A case of multiple myeloma producing granulocyte colony-stimulating factor. *Pathol Int* 1997; 47 (12): 866-9.
- Sebasky MM, Gupta P, Filice G. Elevated granulocyte colony-stimulating factor, non-infectious. Leukocytosis and fever in a patient with multiple myeloma. *J Gen Intern Med* 2008; 23 (12): 2134-5.
- Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. *Nat Rev Immunol* 2005; 5 (3): 230-42.

Caso 7

LA CÉLULA DE HARGRAVES RECUPERADA

P. BELTRÁN, S. GIL, M. SANTERO, J. BRAVO, N. CLAROS, M. CABERO, R. CABRERA

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

Motivo de consulta: Mujer de 17 años que acudió al Servicio de Urgencias derivada por su médico de atención primaria por anemia y fiebre persistente.

Historia clínica: Sin antecedentes personales de interés. Tiene dos familiares (primo y bisabuela) con historia de anemia hemolítica.

Refería cuadro de 1 mes de evolución de anorexia y astenia asociadas, en los últimos 15 días, a fiebre elevada y tos seca, por lo que había recibido tratamiento antibiótico empírico sin respuesta.

Exploración física: Palidez cutánea. Hepatomegalia de 4 cm por debajo del reborde costal. Resto: dentro de la normalidad.

Pruebas complementarias: *Hemograma:* leucocitos: $3,98 \times 10^9/L$; neutrófilos: $3,21 \times 10^9/L$; linfocitos: $0,58 \times 10^9/L$; monocitos: $0,18 \times 10^9/L$; hemoglobina: 85 g/L; VCM: 86 fL; plaquetas: $298 \times 10^9/L$. Reticulocitos: 1,8% (normal: 0,5-2,5). Frotis de sangre periférica: rasgos displásicos en la serie granulocítica con hiposegmentación, dacriocitos, 1% esquistocitos (Figura 1).

Bioquímica: función renal normal; ALT: 103 U/L (normal: 6-40); AST: 289 U/L (normal: 6-40); GGT: 202 U/L (normal: 6-36); LDH: 1.770 U/L (normal: 230-460); bilirrubina: 0,2 mg/dL (normal: 0,3-1,1); beta-2 microglobulina: 4,96 mg/L (normal: 0,8-2,5). VSG: 63 mm/h (0-10). Función tiroidea: normal.

Estudio de anemia: ferritina: 498 ng/mL (normal: 15-180); transferrina: 144 mg/dL (normal: 200-360); vitamina B₁₂: 468 pg/mL (normal: 200-900); ácido fólico: 2,6 ng/mL (normal: 3-20). Prueba de Coombs directa: positiva IgG. Haptoglobina: indetectable.

Pruebas de imagen: TC torácica normal. Ecografía abdominal en la que se observó una ligera hepatomegalia, sin otros hallazgos de interés.

Serologías: VIH, VHB, VHC y toxoplasma negativas. CMV IgG positivo.

Mielograma: estudio citomorfológico: aspirado normocelular, con buena representación de todas las series en todos los estadios madurativos. Se observa abundante material amorfo de contornos redondeados, extracelular que, en algunas ocasiones, está siendo fagocitado por neutrófilos e histiocitos, con disposición que recuerda al fenómeno LE. No se han visto otros signos significativos de hemofagocitosis ni infiltrados de aspecto neoplásico (Figuras 2, 3 y 4). Conclusiones: médula ósea reactiva con material amorfo sugestivo de restos nucleares desnaturalizados, compatible como primera posibilidad con lupus eritematoso. Citogenética: cariotipo en médula ósea 46, XX [20].

Estudio de autoinmunidad: anticuerpos antinucleares $\geq 1/640$ (título máximo) con patrón homogéneo, por

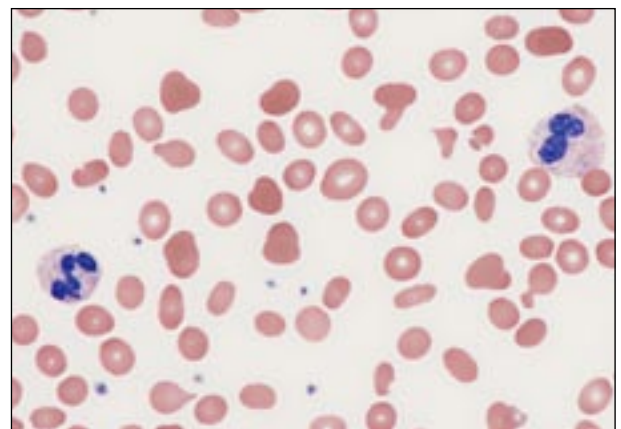


Figura 1. Frotis de sangre periférica. Destaca la moderada poiquilocitosis, la presencia de hematias "en champiñón" y neutrófilos reactivos con cuerpos de Döhle (Wright modificado $\times 100$).