

Caso 1

CARCINOCITEMIA POR MELANOMA

I. OLAZÁBAL¹, M.A. PIÑÁN¹, G. LETAMENDI¹,
I. HERNÁNDEZ¹, F. LAYUNO², I. RUBIO³,
E. AMUTIO¹, M.C. ÁLVAREZ¹, M.A. PIRIS⁴,
J.C. GARCÍA-RUIZ¹, F. FLORISTÁN¹

¹Servicio de Hematología;

²Unidad de Cuidados Intensivos;

³Servicio de Oncología Médica.

Hospital de Cruces. Vizcaya.

⁴Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

Motivo de consulta: Mujer de 35 años, gestante de 10 semanas, que es admitida en el hospital por un cuadro de 48 horas de evolución de alteración del comportamiento y disminución progresiva del nivel de consciencia.

Historia clínica: Paciente sin antecedentes patológicos ginecológicos de interés que desde el inicio del embarazo presentó náuseas, vómitos, cefalea, pérdida de peso y anorexia. En esta situación se decide su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Como antecedentes presentaba un aborto espontáneo un año antes, cervicitis crónica con metaplasia escamosa e infección por el virus del papiloma humano de evolución favorable.

Exploración física: Destacaba la desorientación, con alternancia de somnolencia y agitación, sin rigidez de nuca, sin signos meníngeos ni fiebre. En el fondo de ojo pudo objetivarse un edema de papila bilateral, sin hemorragias. La exploración ginecológica correspondió a un embarazo de 10 semanas. El resto de la exploración fue normal.

Pruebas complementarias: *Hemograma:* Hb: 94 g/L; plaquetas: $259 \times 10^9/L$; leucocitos: $12,7 \times 10^9/L$ (S: 83%; C: 2%; L: 5%; M: 4%; y 6% de células atípicas; las células atípicas se sincitizan en grupos de tamaño variable, y de forma ocasional contienen pequeños gránulos citoplasmáticos) (Figuras 1, 2 y 3). *Bioquímica elemental:* Elevación de enzimas hepáticas, hipoproteíнемia, hiponatremia e hipopotasemia. *TC craneal:* Múltiples lesiones supratentoriales (10), hiperdensas con componente hemorrágico (dos de ellas con morfología anular), compatibles con metástasis hemorrágicas. *Ecografía abdominal:* Discreta hepatoesplenomegalia. *Serologías infecciosas:* Víricas (rubéola, hepatitis B, C y VIH), bacterianas (borrelia, lúes y rickettsia) y parasitarias (toxoplasma): negativas. *Marcadores tumorales:* β -HCG > 10.000 UI/mL (vn 0-4); α -FP: 8,3 ng/mL (vn 0-6); CA15.3, CA19.9, CA125, ACE, antígeno polipeptídico tisular, enolasa específica neuronal: normales. *Aspirado de médula ósea:* Normocelular, con conservación de las líneas hemopoieticas y

discretos rasgos displásicos en serie blanca; se observa la presencia de las mismas células atípicas que en sangre periférica, ya sea individualizadas o formando sincitios, pero sin observarse una infiltración masiva (Figura 4). *Citoquímica:* Las células reaccionan de forma positiva frente a la fosfatasa ácida y de forma negativa frente a la peroxidasa y PAS. *Cariotipo de médula ósea* (sobre 50 metafases): 46, XX [94%]; 39, X, der(xp), -1, add(1)(p36), del(3)(p?), add(7)(p?), der(9p), Y, add(1)(q?), 10,t(11;15)(p10;p10), -14, -14, -16, der(17)(p?), -20 [6%]. *Inmunofenotipo de sangre periférica:* Un 45% de células reaccionan positivamente frente a los AcMo CD10a, CD56, CD13b, CD71; y de forma negativa ante CD45, CD16 y CD57, CD34, DR, marcadores T (CD7, CD2, CD3, CD4, CD8, TCR β/α , TCR γ/δ), marcadores B (CD19, CD20, CD22), mieloides (CD33, CD13, CD65, CD11b), monohistiocitarios (CD14, CD1a, CD30, CD206, CD83, CD86, CD209),

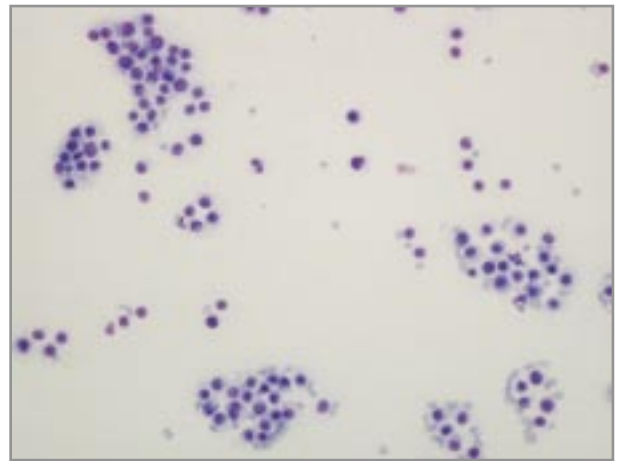


Figura 1. Células de melanoma circulando en sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa $\times 200$).

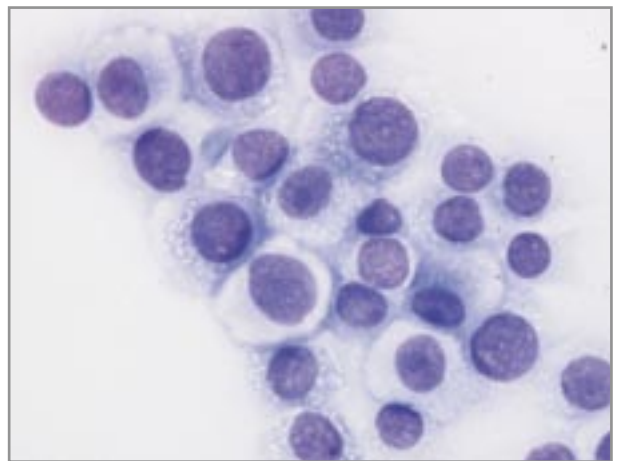


Figura 2. Células melánicas en sangre periférica agrupadas en sincitio (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

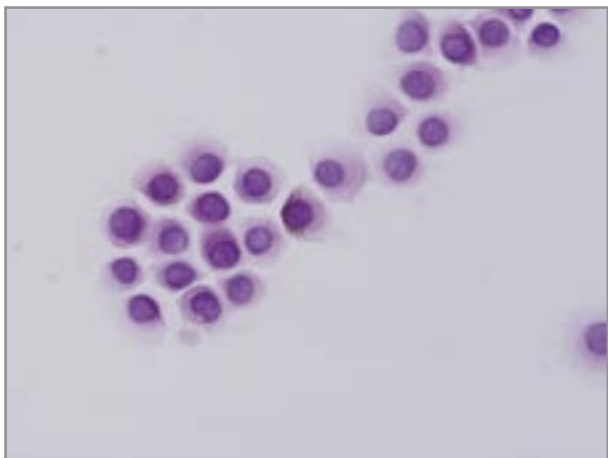


Figura 3. Células patológicas, algunas con gránulos (tinción de hematoxilina-eosina $\times 1.000$).

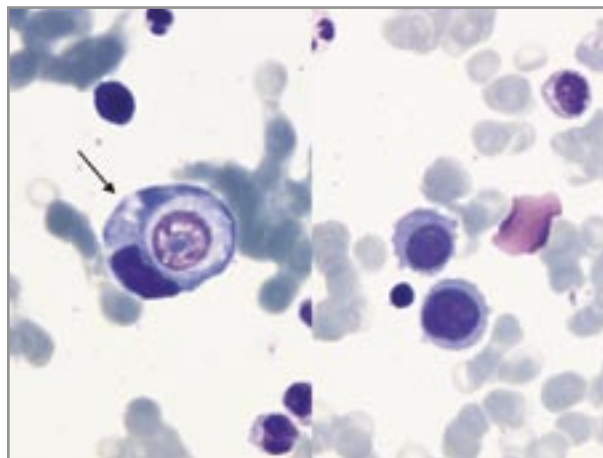


Figura 4. Aspirado de medula ósea en el que se observan varios melanocitos; uno de ellos muestra canibalismo (flecha) (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

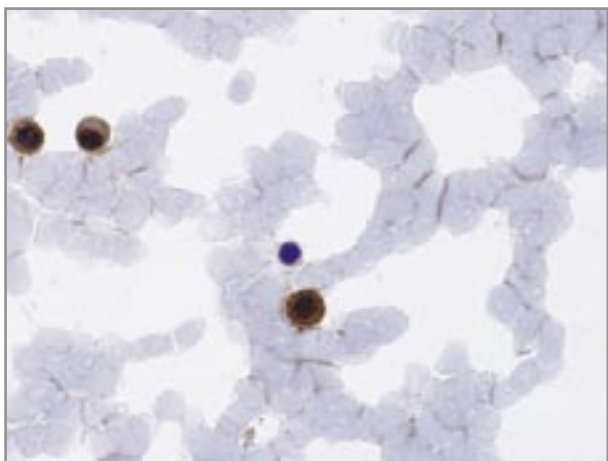


Figura 5. Expresión de MIFIT en las células melánicas de la sangre periférica (técnica inmunocitológica $\times 1.000$).

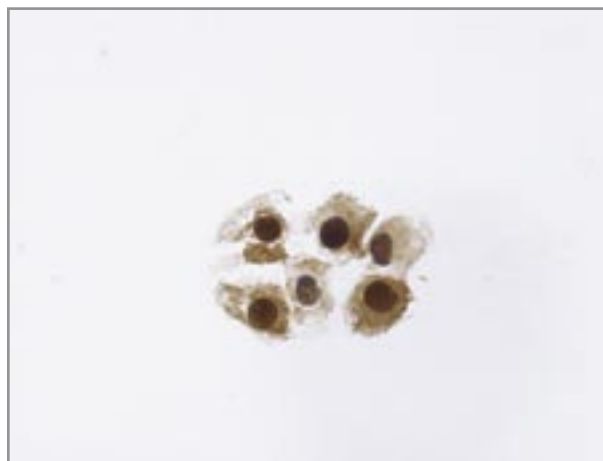


Figura 6. Expresión de proteína S-100 en las células melánicas (técnica inmunocitológica $\times 1.000$).

de células plasmáticas (CD138, CD38) y de estirpe epitelial (BEREP4). *Inmunocitoquímica en sangre periférica*: Negatividad para los marcadores CD3, CD20, CD38, CD30, CD68, CA19.9, CA15.3, CK7, CK20, AE1/AE3, EMA, desmina; y positividad para la proteína S-100, MITF y HMB45 (Figuras 5 y 6).

Evolución: La paciente presentó un deterioro progresivo del nivel de conciencia a partir del quinto día de ingreso, hasta alcanzar un estado de estupor con inestabilidad hemodinámica e insuficiencia respiratoria, que precisó intubación y ventilación mecánica. Tras una mejoría hemodinámica inicial y de las funciones pulmonar y renal, apareció un cuadro febril 48 horas más tarde.

Los hemocultivos para microorganismos aerobios, anaerobios y hongos fueron repetidamente negativos, excepto para *Bacteroides ureolyticus* el día +11 del ingreso.

El cepillado bronquial fue asimismo negativo para todos los cultivos microbiológicos. El despistaje de endocarditis por ecocardiografía transtorácica fue negativo.

La exploración física repetida y minuciosa no encontró ninguna lesión cutánea ni de mucosas accesibles.

Una nueva TC mostró la aparición de nuevas imágenes cerebrales hiperdensas (15), atelectasia en LID pulmonar, derrame pleural, patrón alveolar difuso, sugestivo de síndrome de distrés respiratorio agudo y hepatomegalia. También se constató la presencia de una adenopatía axilar izquierda, cuya punción se informó compatible con carcinomatosis, sin que se pudiera especificar la estirpe neoplásica.

Se realizó una ecografía mamaria, que resultó normal.

Dada la agresividad del cuadro clínico se decidió la interrupción del embarazo mediante legrado, para

iniciar tratamiento quimioterápico con cisplatino y VP-16.

El estudio histológico endometrial realizado fue normal, y los valores de β -HCG descendieron aproximadamente a la mitad después del legrado, mientras que el antígeno polipeptídico tisular específico se incrementó considerablemente a 515 U/L.

La cifra de leucocitos varió desde valores normales a una leucocitosis de $35 \times 10^9/L$ con la aparición de un cuadro leucoeritoblástico. Posteriormente, la presencia de células tumorales llegó a comportarse como un cuadro leucémico (93%).

Tras 15 días de ingreso en la unidad se produjo el fallecimiento de la paciente por fracaso multiorgánico. La necropsia no fue concedida.

Diagnóstico diferencial: Las imágenes radiológicas sugerían como primera opción diagnóstica un origen metastático de coriocarcinoma, melanoma o carcinoma renal. Otras posibilidades consideradas fueron la carcinomatosis por carcinoma de mama y, con menor probabilidad, embolismos sépticos o vasculitis.

La β -HCG parece tener una función moduladora de la invasión tumoral, y niveles altos de esta hormona se asocian a tumores metastáticos; se produce exclusivamente por trofoblastos del coriocarcinoma y del cáncer testicular, pero también por los trofoblastos de la placenta en el embarazo. La reducción de sus cifras a la mitad después del aborto terapéutico y la histología normal de la placenta descartaron el diagnóstico de coriocarcinoma.

La paciente no desarrolló fiebre hasta 7 días después de su ingreso, siendo la exploración ecocardiográfica normal en la búsqueda de posibles focos infecciosos.

Los estudios de imagen no demostraron la sospecha de tumoración renal, mamaria ni pulmonar. El resto de marcadores tumorales no apoyaban el probable origen epitelial, cresta neuronal ni tumores de partes blandas, a excepción del antígeno polipeptídico tisular específico, cuyo aumento indica proliferación celular.

La morfología de la sangre periférica fue decisiva desde el primer momento en la orientación hacia un proceso extrahematológico, dada la tendencia sincitial de las células; pero la rareza e invasividad del cuadro y la apariencia a veces histiocitoide e incluso plasmocitoide de las células hizo que obligatoriamente se descartara ese origen.

El inmunofenotipo testado por citometría de flujo apoyaba el origen extrahemopoyético, excluyendo un origen linfóide, mielóide e histiocitario.

El estudio inmunohistoquímico descartó un probable origen epitelial, y confirmaba la sospecha de melanoma con la positividad de las reacciones a la proteína S-100 –sensible aunque poco específica– y a marcadores más específicos, como HMB45 Y MITF (factor de transcripción asociado a la microftalmía), y sobreexpresados en el melanoma.

Diagnóstico: Carcinocitemia por melanoma.

Discusión: Las células tumorales circulan por la sangre constituyendo lo que se ha denominado diseminación hematogena; sin embargo, habitualmente lo hacen de forma imperceptible para el examen del hemograma. El término *carcinocitemia* fue utilizado por primera vez en el año 1976 por Carey para definir un fenómeno ya conocido desde hacía décadas, consistente en la circulación en la sangre periférica de células procedentes de tumores sólidos en proporciones considerables. Probablemente, trastornos en la expresión de las moléculas de adhesión celular son los responsables de este proceso¹. Los tumores que más se relacionan con esta situación son el adenocarcinoma de mama, el carcinoma de pulmón y el rhabdomiocarcinoma². Otros tumores también referidos en la literatura son el adenocarcinoma de íleon, el melanoma y el cáncer de útero. Siempre aparecen como un evento terminal de la enfermedad y confieren un pronóstico fatal. Cuando no se tiene información acerca del tumor primario, el examen meticuloso de las extensiones de sangre periférica supone una herramienta muy valiosa para iniciar el procedimiento de diagnóstico diferencial; el complemento esencial es, además, el estudio fenotípico e inmunocito-histoquímico.

Los melanomas amelanicos no carecen totalmente de gránulos citoplasmáticos y, como en nuestro caso, el hallazgo casual o la búsqueda exhaustiva de ellos pueden poner sobre la pista de un tumor extraordinariamente agresivo. La tinción con la proteína S-100 y marcadores más específicos, como HMB45 y MITF, lo confirmaron³.

Por último, el embarazo no es una situación predisponente para una mayor diseminación tumoral en el melanoma, ni impacta en la supervivencia ni en la estratificación⁴.

Recordar que:

1. La carcinocitemia es una complicación rara de los tumores sólidos, en la que el citohematólogo tiene un protagonismo esencial y de primera línea en el correcto enfoque diagnóstico.
2. Se asocia a un estadio terminal y es de muy mal pronóstico.
3. Disponer de una batería amplia de marcadores es imprescindible para poder llegar a un diagnóstico certero, particularmente si no se conoce el tumor primario.

Bibliografía

1. Miller AJ, Mihm MC. Mechanisms of disease: Melanoma. N Eng J Med 2006; 355: 51-65.

- Rodríguez-Salas N, Jiménez-Gordo AM, González E, De Lasheras B, Zamora P, Espinosa E, et al. Circulating cancer cells in peripheral blood. A case report. *Acta Cytol* 2000; 44: 237-41.
- Calderón AL, Dragustinovs IY, Castelan EE, Zabala PA. A case of small cell malignant melanoma in a pregnant patient. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43: 161-5.
- O'Meara AT, Cress R, Xing G, Danielsen B, Smith LH. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* 2005; 103: 1217-26.

Caso 2

TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO/ MIELODISPLÁSICO Y LAM-M7 EN NIÑA CON SÍNDROME DE DOWN

A. TERUEL, I. BENET, I. MARUGÁN

Servicio de Hematología y Oncología Médica.

Hospital Clínico Universitario. Valencia

Motivo de consulta: Niña de 2 años que fue llevada a urgencias de Pediatría por presentar, desde hacía dos días, fiebre, decaimiento y rechazo de la ingesta.

Historia clínica: Paciente con síndrome de Down y antecedente de comunicación interauricular tipo foramen oval.

Exploración física: Palidez cutaneomucosa y buen estado nutricional. Petequias en tronco y miembros inferiores. El resto de la exploración fue normal.

Pruebas complementarias: *Hemograma:* Leucocitos: $14,9 \times 10^9/L$ (N: 73%; L: 22,5%; M: 4,5%); Hb: 98 g/L; VCM: 90 fL; plaquetas: $19 \times 10^9/L$. Pruebas de coagulación normales. PCR: 352,7 mg/dL. Cultivos de orina, heces y sangre negativos. *Bioquímica:* AST: 41 U/L; ALT: 27 U/L; LDH: 7.315 U/L. *Estudio de autoinmunidad:* Negativo. *Ecocardiografía y ecografía abdominal:* Normales. *PCR parvovirus:* Negativa. *Serología CMV, VEB, VHS, borrelia y salmonela:* Negativa. *Fondo de ojo:* Normal. *Rastreo óseo:* Hipercaptación en tercio proximal del húmero derecho. *Gammagrafía con leucocitos marcados:* Normal. *Radiografía simple de miembro superior derecho:* Reacción perióstica en diáfisis humeral. *TAC del miembro superior derecho:* Lesiones líticas en diáfisis humeral. No se observan masas de partes blandas. *Frotis de sangre periférica:* Se comprueba la trombocitopenia y se observa anisocitosis plaquetaria. Serie roja normocítica e hipocroma. Serie granulocítica sin alteraciones citológicas. No se observan rasgos displásicos ni células blásticas. *Aspirado de medula ósea:* Se realizan tres aspiraciones de medula ósea con ausencia completa de material. *Biopsia de medula ósea:* Presencia de megacariocitos en todos los estadios madurativos, algunos de los cuales son de aspecto blástico y se agrupan ocasionalmente formando nidos (Figura 1). Se realiza inmu-

nohistoquímica, siendo positivas estas células a CD31, CD34, PAS y factor VIII. La tinción de Gomori pone de manifiesto una fibrosis reticulínica grado 3 (Figura 2). *Estudio citogenético de medula ósea:* Ausencia de material válido para realización de citogenética.

Evolución: Durante el ingreso presenta síndrome febril persistente y pancitopenia progresiva: leucocitos: $2,7 \times 10^9/L$ (N: 400; L: 2000; M: 200); Hb: 92 g/L; VCM: 82 fL; plaquetas: $15 \times 10^9/L$. *Necesidades transfusionales durante el ingreso:* 23 unidades de concentrado de plaquetas y 750 cm³ de concentrado de hemáties.

Con el diagnóstico de síndrome mieloproliferativo transitorio del síndrome de Down, se decide implantar tratamiento conservador de soporte, consiguiéndose la normalización de las cifras hemoperiféricas y la resolución del síndrome febril.

A los 2 meses, en un control rutinario, se constata nuevamente la trombocitopenia, con las siguientes cifras periféricas: leucocitos $9,3 \times 10^9/L$ (N: 4000; L: 2700; M: 300); LUC: 20%; Hb: 117 g/L; VCM: 79 fL; plaquetas: $20 \times 10^9/L$. *Frotis de sangre periférica:* Presencia de un 25% de células blásticas de hábito mieoide y aspecto inmaduro con clasmotosis citoplásmica (Figura 3). *Aspirado de medula ósea:* Presencia de un 80% de células blásticas similares a las de la sangre periférica. *Citoquímica:* Destaca la positividad para PAS con negatividad para el resto de marcadores citocímicos (mieloperoxidasa, negro Sudán B, esterasas inespecíficas y fosfatasa ácida). *Inmunofenotipo:* Positividad para CD34, CD13, CD33, CD41, CD7, CD61 y CD42 (Figura 4). *Citogenética:* 47, XX (t21). No se observan alteraciones citogenéticas añadidas. *Biología molecular:* Mutación somática en el exón 2 del gen GATA-1.

Diagnóstico: Leucemia aguda megacarioblástica (LAM-M7).

Discusión: El síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente. Es conocido que los ni-

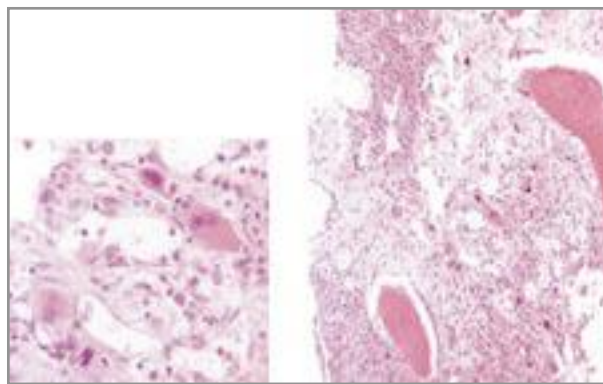


Figura 1. Biopsia de medula ósea. Se observa la disposición arremolinada de la celularidad. Se ven megacariocitos en todos los estadios madurativos, algunos de aspecto inmaduro (tinción de hematoxilina-eosina $\times 250$).

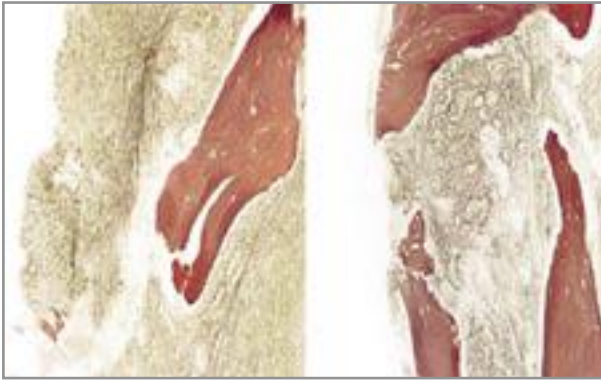


Figura 2. Biopsia de medula ósea inicial que pone de manifiesto fibrosis reticulínica de grado 3 (tinción de Gomori $\times 250$).

ños con síndrome de Down tienen más riesgo de desarrollar una leucemia aguda que los que no padecen esta cromosomopatía. Los diferentes artículos de revisión sitúan este riesgo entre 10 y 20 veces mayor. La edad de presentación es temprana, y oscila entre uno y 5 años.

Considerando el global de leucemias en estos niños, la mitad son de tipo linfoblástico y la otra mitad de tipo mieloblástico. Si se analiza el grupo de las mieloblásticas, la mayoría se pueden clasificar como LAM-M7 de la FAB, siendo la frecuencia de este subtipo 500 veces mayor con respecto a las leucemias agudas mieloblásticas en niños sin síndrome de Down.

Entre un 10 y un 25% de los niños con síndrome de Down a los que se realiza un hemograma al nacimiento presentan una entidad conocida como “síndrome mieloproliferativo transitorio”. Esta entidad puede presentarse al nacimiento o en las primeras se-

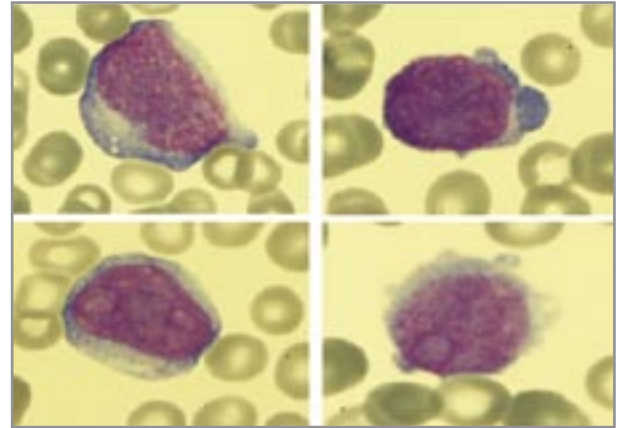
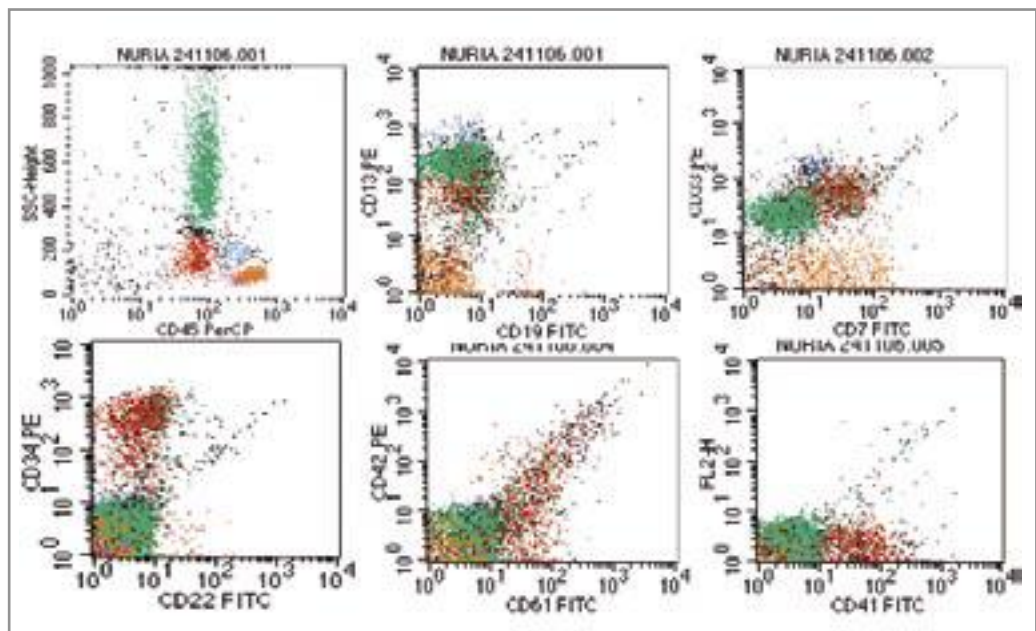


Figura 3. Extensión de sangre periférica a los 2 meses del episodio inicial. Se observan células blásticas de tamaño intermedio o grande, citoplasma basófilo, agranular con fenómenos de clasmastosis y núcleos con uno o varios nucleolos (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

manas de vida; incluso se han descrito casos intraútero. Parece que el origen se encuentra en un fallo de la hematopoyesis hepática fetal, aunque se resuelve de forma espontánea cuando se produce el paso mayoritario a la hematopoyesis medular. Clínicamente se manifiesta por lesiones cutáneas y hepatomegalia, y en el hemograma suele hallarse anemia y trombocitopenia. Aproximadamente el 25% de los trastornos mieloproliferativos transitorios evolucionan a una leucemia aguda megacarioblástica.

Existe una entidad, denominada *síndrome mielodisplásico/leucemia aguda del síndrome de Down*, que se caracteriza por presentar diferente grado de pancitopenia con moderada o intensa fibrosis medular y presencia de blastos en la biopsia medular (generalmente no hay

Figura 4.
Inmunofenotipo de las células blásticas de sangre periférica. Se trata de una población con positividad para CD34, CD13, CD33, CD41, CD7, CD61 y CD42.



material de aspirado medular). La diferencia entre una y otra –aparte de las diferencias histológicas– depende del curso clínico más o menos agresivo.

Tras estas consideraciones en relación a las diferentes alteraciones hematológicas específicas de los niños con síndrome de Down, cabe preguntarse: ¿qué nexo común une estas entidades? La respuesta nos la da la biología molecular: el nexo común es una mutación somática en el exón 2 del gen GATA-1, que se localiza en el cromosoma X y está implicado en la transcripción de genes hematopoyéticos. La mutación impide la transcripción de estos genes. Para que se produzca la maduración megacariocítica, es necesaria la dimerización del gen GATA-1 con otros genes situados en el cromosoma 21: RUNX-1, ERG, etc.

La ausencia de actividad de GATA-1, junto con el incremento de la actividad del gen RUNX-1 en la trisomía 21, estimula la proliferación anormal de megacarioblastos pobremente diferenciados.

Al revisar la última clasificación de la OMS, vemos que, dentro del capítulo de las LAM no incluidas en otras categorías, se encuentra la leucemia aguda megacarioblástica. Dentro de la leucemia aguda megacarioblástica se hace mención a la de los niños con síndrome de Down, por sus características especiales, aunque no se reconoce como una categoría independiente. En nuestro caso, el episodio inicial, a pesar de la pancitopenia profunda y las necesidades transfusionales, se consideró un trastorno mieloproliferativo transitorio asociado al síndrome de Down y se decidió actuar de forma conservadora. Se produjo una normalización completa del hemograma y resolución de la clínica de la paciente. Esta situación se mantuvo durante dos meses, tras los cuales evolucionó abiertamente a una leucemia aguda megacarioblástica.

Además de las características biológicas propias de esta entidad, las células leucémicas se caracterizan por presentar una mayor sensibilidad a los citostáticos, concretamente a la daunorrubicina y al Ara-C.

La niña de nuestro caso ha sido tratada con dosis bajas de Ara-C, y se encuentra en situación de respuesta completa.

Recordar que:

1. El síndrome de Down predispone al desarrollo de neoplasias hematológicas.
2. Estas neoplasias hematológicas son: síndrome mieloproliferativo transitorio o leucemia aguda transitoria neonatal y leucemia aguda del síndrome de Down o LAM-M7.
3. Resaltar la importante valoración conjunta clínico-biológica para el diagnóstico y la terapéutica.
4. Las mutaciones somáticas en el exón 2 del gen GATA-1 tienen lugar con más frecuencia en el síndrome de Down y disregulan la proliferación megacariocítica.
5. La sobreexpresión de genes situados en el cromosoma 21 junto con la mutación del gen GATA-1 producen la expansión clonal megacarioblástica.

Bibliografía

- Ahmed M, Sternberg A, Hall G, Thomas A, Smith O, O'Marcaigh A, et al. Natural history of GATA 1 mutations in Down syndrome. *Blood* 2004; 103: 2480-9.
- Al-Ahmari A, Shah N, Sung L, Zipursky A, Hitzler J. Long-term results of an ultra low-dose cytarabine-based regimen for the treatment of acute megakaryoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Br J Haematol* 2006; 133: 646-8.
- Cantor AB. GATA transcription factors in hematologic disease. *Int J Hematol* 2005; 81: 378-84.
- Cushing T, Clericuzio CL, Wilson CS, Taub JW, Ge Y, Reichard KK, et al. Risk for leukemia in infants without Down syndrome who have transient myeloproliferative disorder. *J Pediatr* 2006; 148: 687-9.
- Fernández-Plaza S, Sevilla J, Contra T, Martín N, Madero L. Acute leukemia in patients with Down syndrome. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 515-9.
- Hitzler J, Zipursky A. GATA 1 mutations as clonal markers of minimal residual disease in acute megacarioblastic leukemia of Down syndrome – a new tool with significant potential applications. *Leuk Res* 2005; 29: 1239-40.
- Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia in neonates with Down syndrome: Children's Oncology Group Study POG-9481. *Blood* 2006; 108: 3952-3.
- Muntean AG, Ge Y, Taub JW, Crispino JD. Transcription factor GATA-1 and Down syndrome leukemogenesis. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 986-97.

Caso 3

LEUCEMIA AGUDA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

M. COLORADO, M. CUADRADO, L. YÁÑEZ,
A. INSUNZA, E. BUREO, M. PUENTE, A. IRIONDO
*Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander*

Historia clínica: Mujer de 66 años, con antecedentes de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, remitida a la consulta de Hematología por neutropenia moderada, detectada de forma casual en la consulta de Cardiología en agosto de 2006. No refería síntomas constitucionales. En los antecedentes personales no existían alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos.

Pruebas complementarias y evolución: *Hemograma:* Hb: 132 g/L; leucocitos: $2,3 \times 10^9/L$ (73% linfocitos, 7% monocitos, 19% segmentados, 1% eosinófilos); plaquetas: $272 \times 10^9/L$. Presencia de linfocitos activados y linfocitos grandes granulares. *Bioquímica:* Pruebas de función hepática, renal, nutricionales y estudio inmunológico sin alteraciones. *Mielograma:* Infiltración por un 30% de células blásticas, pseudo-linfoides, de tamaño intermedio, con cromatina finamente reticulada con nucleolos poco prominentes y citoplasma escasamente basófilo, con ocasionales microvacuolas y con frecuente configuración en “espejo de mango” (Figuras 1, 2 y 3). *Inmunofenotipo de médula ósea:* Se detecta un 13% de células CD34+ con expresión de CD123^{alta}, DR^{alta}, CD117 y expresión débil para CD71. El resto de los marcadores estudiados fueron

negativos. *Citogenética:* 46, XX/47-48, XX, +5, +m [1] (14 metafases). *Biopsia de médula ósea:* Hueso subperióstico con escaso contenido medular, pero con presencia de las tres series hematopoyéticas, sin rasgos displásicos y sin datos de fibrosis.

Al mismo tiempo se le detecta un nódulo mamario sospechoso de malignidad; se decide estudio analítico y vigilancia estricta clínica en régimen ambulatorio hasta aclarar el origen de dicho nódulo mamario.

Se confirma el origen benigno del nódulo mamario y la paciente permanece asintomática y sin anemia ni trombopenia durante 6 meses.

En febrero de 2007 la paciente ingresa por una neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*, pancitopenia severa y lesiones cutáneas inespecíficas no infiltrativas en el estudio histológico (Figura 4). Tras la resolución

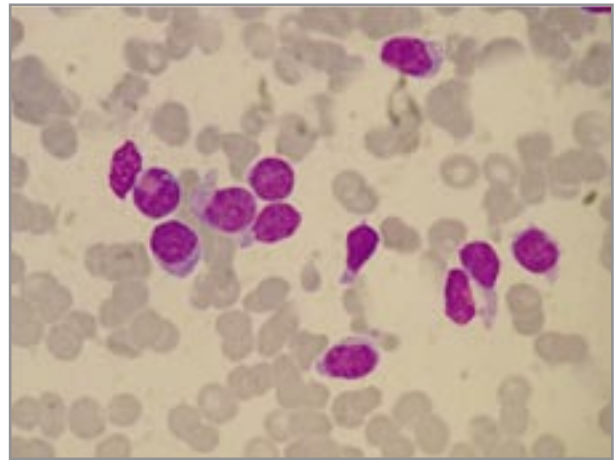


Figura 1. Panorámica de médula ósea donde se observan células blásticas de aspecto linfoide. Presentan alta relación núcleo-citoplasma, con algunas expansiones citoplasmáticas y microvacuolas (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

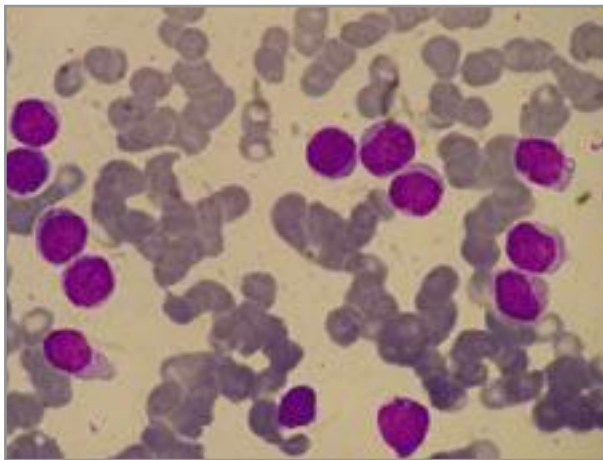


Figura 2. Panorámica de médula ósea donde se observan células blásticas con alta relación núcleo-citoplasma, aunque pueden observarse algunos blastos con citoplasma más amplio. La cromatina es laxa, con nucleolos visibles (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

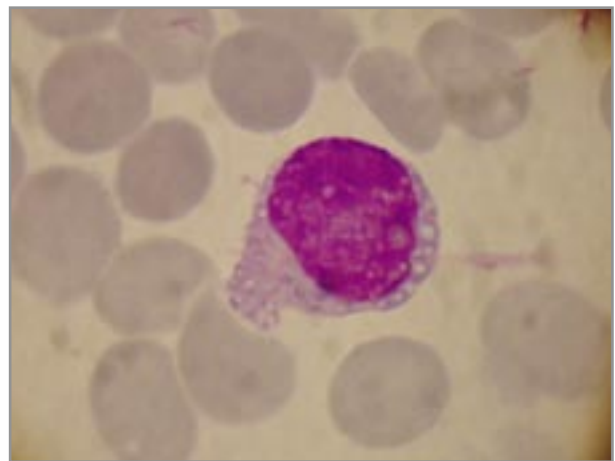


Figura 3. Detalle morfológico de una célula blástica con microvacuolas a lo largo del contorno citoplasmático (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.500$).



Figura 4. Varias lesiones papuloeritematosas cutáneas, no leucémicas, según demostración histológica.

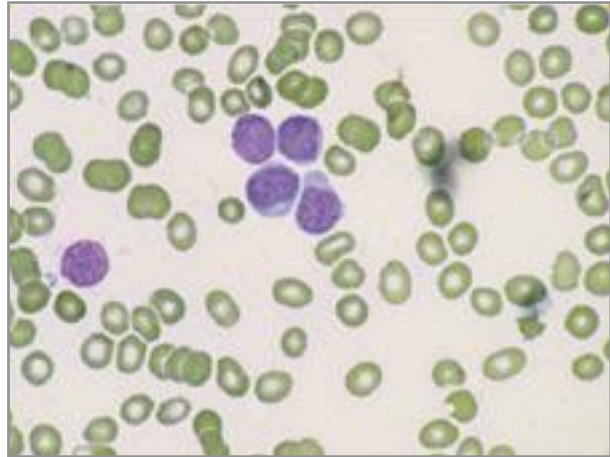


Figura 7. Células blásticas mieloperoxidasa negativas (x500).

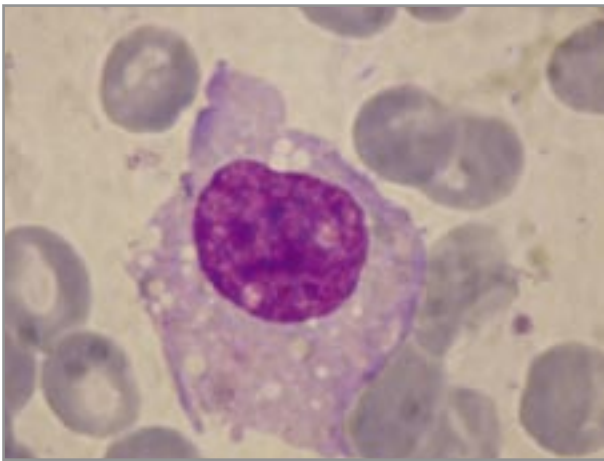


Figura 5. Célula leucémica de aspecto más diferenciado (May-Grünwald-Giemsa x1.500).

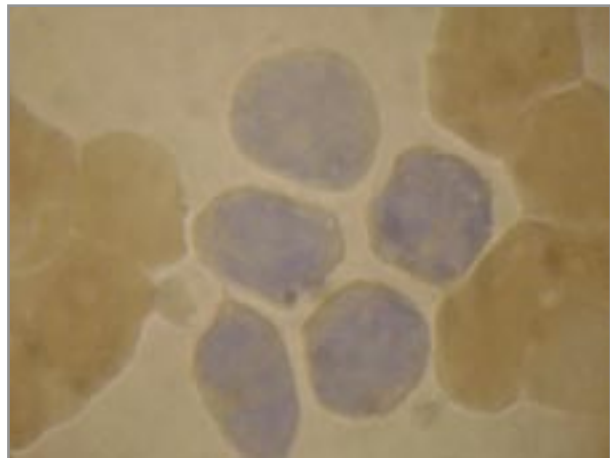


Figura 8. Las células blásticas no presentan actividad de esterasas inespecíficas (x1.500).

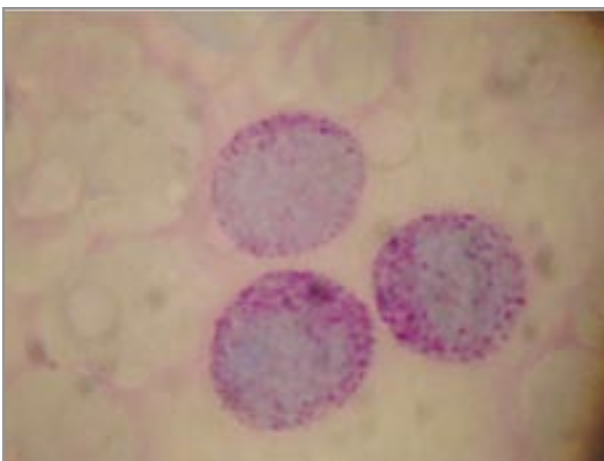


Figura 6. Células blásticas con PAS positividad en grumo fino (x1.000).

del cuadro infeccioso, se realiza un nuevo estudio con los siguientes resultados: *Mielograma*: Infiltración masiva por células blásticas de aspecto pseudolinfocítico, microvacuoladas y con pseudópodos, como las observadas en el primer mielograma. Se observaron además otras células más diferenciadas (Figura 5). *Citoquímica*: PAS positividad en grumo fino con reacción de la mieloperoxidasa y ANAE negativas (Figuras 6, 7 y 8). *Inmunofenotipo*: El 90% son células leucémicas, con el siguiente perfil antigénico: CD45^{bajo}, CD4+, CD7+, CD45RA+, CD38+, HLA-DR+, CD123+, BDCA-2+ y CD34+ (heterogéneo). Expresión débil y parcial con los antígenos CD13, CD86 y BDCA-3. Son negativos para los antígenos intracitoplasmáticos de línea (cMPO, cCD79alfa y cCD3) y antígenos de superficie CD3, CD19, CD14, CD56, CD33, CD10, CD209, CD83 y BDCA-1. Dentro de la población blástica se identifican dos poblaciones: una po-

blación mayoritaria (70%) con intensidad muy alta para CD123, moderada para CD36 y expresión parcial de CD34; y otra menor (14%) con expresión alta para CD34 y débil para CD123 y CD36 negativa (Figuras 9, 10 y 11).

En el estudio de citogenética convencional no se detectaron alteraciones numéricas o estructurales,

pero sólo se obtuvieron 10 metafases. No se detectó el reordenamiento MLL/11q23, ni trisomía 8 por FISH.

Diagnóstico: Leucemia aguda de precursores de células dendríticas plasmocitoides.

Tratamiento: La paciente ha recibido tratamiento quimioterápico de inducción con fludarabina, citarabina e idarubicina, alcanzando remisión completa morfológica. La enfermedad mínima residual por inmunofenotipo fue de 0,21% de células leucémicas. Las lesiones cutáneas inespecíficas desaparecieron.

Discusión: Las neoplasias de células dendríticas plasmocitoides son poco frecuentes, con una incidencia extremadamente baja (menos del 1% de las leucemias agudas y del 0,7% de los linfomas cutáneos)¹.

Son neoplasias de difícil diagnóstico. Este diagnóstico se basa fundamentalmente en la exclusión de un origen mieloide o linfóide T y B, junto con la expresión de marcadores poco específicos, como CD56+. En la clasificación de la OMS esta entidad se denominó leucemia/linfoma blástico de células NK. La expresión de CD56 en células blásticas pseudolinfoides sugeriría un origen de precursores de células NK. El desarrollo de anticuerpos monoclonales más específicos ha demostrado que parte de los linfomas blásticos de células NK se corresponden con la contrapartida tumoral de las células precursoras dendríticas plasmocitoides². En la última actualización de los linfomas cutáneos de la OMS/EORTC, esta entidad se denominó neoplasia hematodérmica CD4+CD56+ o leucemia/linfoma de células precursoras dendríticas plasmocitoides³.

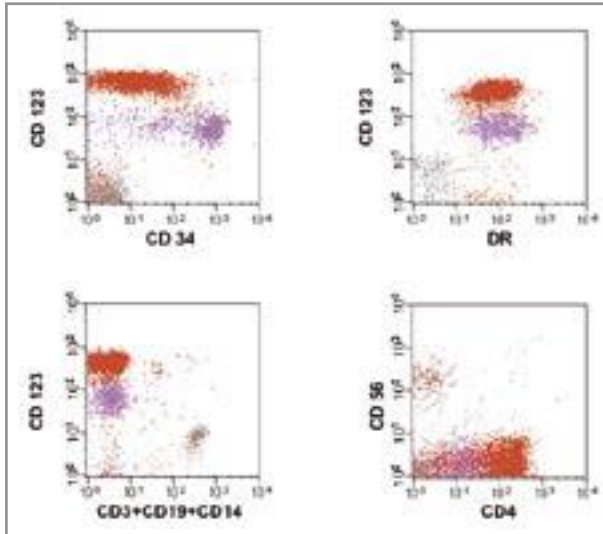


Figura 9. Diagrama de citometría de flujo donde se distingue en rojo la población blástica con expresión alta para CD123 y débil para CD34, y una población más pequeña en violeta con CD34 alto y CD123 bajo. Ambas poblaciones son positivas de forma homogénea para DR y CD4 y negativas para CD3, CD19, CD14 y CD56.

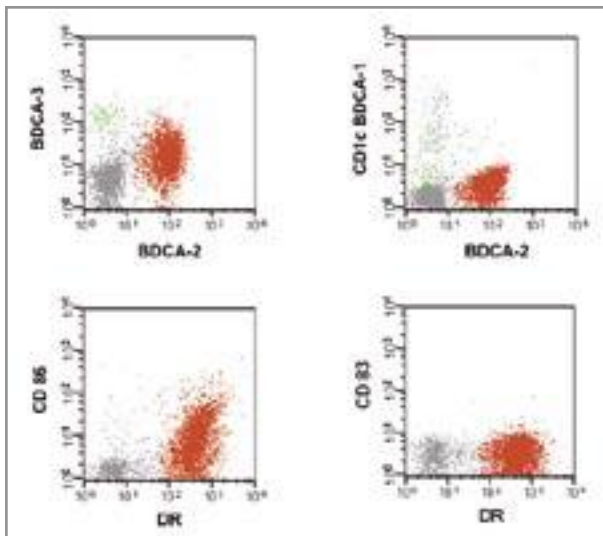


Figura 10. Diagrama de citometría de flujo. La población leucémica es positiva para BDCA-2, DR y CD86 parcial. Expresa de manera débil BDCA-3. Son negativas para BDCA-1 y CD83.

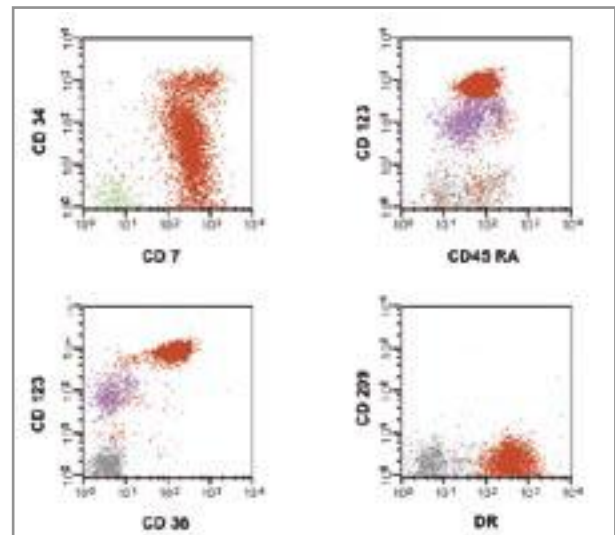


Figura 11. Diagrama de citometría de flujo. Las células leucémicas expresan de forma homogénea CD45RA, CD7 y HLA-DR. La población leucémica que expresa con mayor intensidad CD123 es positiva para CD36, y la población con expresión más débil para CD123 es negativa para CD36.

Otra de las dificultades que presentan las células dendríticas es la de establecer su origen. Se han propuesto varias teorías acerca de la ontogenia de estas células. Una de ellas establece que las células dendríticas plasmocitoides derivan de uno o más precursores multipotentes. Mediante cultivo *in vitro* de células progenitoras CD34+ se pueden obtener precursores dendríticos, tanto mieloides como plasmocitoides⁴. Otra teoría es la propuesta por Canque y Gluckman⁵, en la que las distintas poblaciones de células dendríticas pueden desarrollarse a partir de progenitores multipotentes o ya comprometidos con la línea linfóide o mielóide, o incluso a partir de macrófagos maduros.

Desde el punto de vista clínico, suelen tener un curso agresivo. La afectación cutánea suele estar presente en el 90% de los casos, siendo el principal motivo de consulta⁶. Son lesiones muy heterogéneas en forma de placas, pápulas o nódulos subcutáneos, y pueden ser eritematosas, hiperpigmentadas, purpúricas e incluso necróticas. El estudio histológico muestra un infiltrado en la dermis de células mononucleares. En la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas son múltiples, con o sin afectación extracutánea (organomegalias, citopenias), pero con un riesgo de diseminación muy elevado en poco tiempo. La respuesta al tratamiento con quimioterapia es bueno, pero con recaídas muy precoces, algunas en el sistema nervioso central. La mediana de supervivencia es de 14 meses^{2,3,6}. Parece que la mejor opción terapéutica son los regímenes de leucemias agudas linfoblásticas con quimioterapia intratecal, seguidos de trasplante alogénico en primera remisión completa⁶. En pacientes mayores habría que valorar la opción del minialotrasplante. No obstante, las series son muy limitadas y no es posible obtener resultados concluyentes.

La morfología de las células neoplásicas en la leucemia de células dendríticas es heterogénea. El tamaño y la relación núcleo-citoplasma son variables. El núcleo puede ser regular, irregular e incluso presentar indentaciones. La cromatina puede ser laxa o presentar un aspecto típicamente blástico con nucleolos visibles. El citoplasma suele ser amplio, agranular y basófilo. Es muy característica la presencia de vacuolas grandes o múltiples microvacuolas siguiendo el contorno citoplasmático. Con frecuencia el citoplasma presenta expansiones de la membrana en forma de pseudópodos. En ocasiones se pueden observar rasgos displásicos en una o más líneas celulares. Las reacciones citoquímicas de la mieloperoxidasa y de las esterasas inespecíficas son negativas^{2,3,6}.

El diagnóstico es difícil y se basa en el inmunofenotipo de las células neoplásicas. Se caracterizan por la negatividad para los antígenos de línea linfóide B y T, células NK o mieloides (EGIL score < 2) y

en el siguiente fenotipo: CD45+^{bajo}, CD123+^{alto}, HLA DR+^{alto}, CD4+, CD45RA+ y CD56+. Otros marcadores expresados con frecuencia son: CD71, CD38 y CD7. La expresión de marcadores de progenitores hematopoyéticos CD34, CD133, CD117 y TdT suelen ser negativos¹⁻³. Sin embargo, en nuestro caso la mayoría de la población leucémica expresa CD34 y CD117. Esta población podría corresponder a células leucémicas plasmocitoides más inmaduras que las descritas hasta ahora en la literatura. La coexpresión de CD4 y CD56 es útil para el diagnóstico de la leucemia de células dendríticas plasmocitoides. Sin embargo, hay casos –como el que presentamos– de leucemia aguda con antígenos de línea negativos (Lin–) CD4+, pero CD56 negativas. Con el desarrollo de anticuerpos específicos de células dendríticas se ha demostrado que corresponden a leucemias de células dendríticas plasmocitoides CD56 negativas². Con frecuencia pueden expresar marcadores de otras líneas, tanto mieloides como linfoides, dificultando aún más el diagnóstico inmunofenotípico⁷. En estos casos en los que el inmunofenotipo es atípico, es imprescindible la utilización de marcadores más específicos para establecer el diagnóstico. La utilización de los marcadores BDCA-1, BDCA-2 y BDCA-3 proporciona un método rápido para identificar y cuantificar células dendríticas^{8,9}.

El cariotipo suele presentar alteraciones complejas, pero no se ha descrito una alteración específica¹.

A pesar del papel crítico de las células dendríticas en el control de la infección viral, no se ha establecido ninguna asociación con infecciones virales².

El reordenamiento del gen TCR y de los genes que codifican las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas es negativo⁶.

El diagnóstico diferencial debemos realizarlo en primer lugar con la leucemia de células NK. La ausencia de los antígenos CD56 y CD57 descarta razonablemente en nuestro caso un origen NK. Dentro de la población de células dendríticas Lin– HLA DR+ se han identificado tres subpoblaciones¹⁰: células dendríticas plasmocitoides (PDC) y dos tipos de células dendríticas mieloides (MDC1 y MDC2). La mayoría de las neoplasias de células dendríticas se originan a partir de células neoplásicas dendríticas plasmocitoides. Con la citometría de flujo y marcadores específicos podemos realizar el diagnóstico diferencial entre los tres subtipos de células dendríticas. Las células dendríticas plasmocitoides (PDC) presentan el siguiente perfil antigénico: Lin– HLA DR+, CD123++, BDCA-2+, BDCA-4+, CD11c–, CD1c (BDCA-1)–. Pueden expresar débilmente CD33. Las células dendríticas mieloides (MDC1) con capacidad para diferenciarse a células de Langerhans son positivas para CD1c (BDCA-1), CD11c y CD33, y negativas o con expresión débil para CD123. Las células dendríticas

cas mieloides (MDC2) expresan con intensidad alta BDCA-3. Este último marcador puede expresarse débilmente en PDC y MDC1^{8,9}.

En resumen, presentamos un caso de leucemia aguda de células dendríticas plasmocitoides atípica, desde el punto de vista clínico, por la ausencia de infiltración cutánea específica; y desde el punto de vista inmunofenotípico, por la ausencia de CD56 y la presencia de marcadores de inmadurez, como CD34 y CD117.

Recordar que:

1. La leucemia de células dendríticas es muy infrecuente, pero debemos pensar en ella e investigarla ante una leucemia con fenotipo Lin-.
2. Existen nuevos marcadores específicos para el diagnóstico de esta variedad de leucemia y de sus subtipos.
3. La clínica y el fenotipo no están aún suficientemente definidos.

Bibliografía

1. Bueno C, Almeida J, Lucio P, Marco J, García R, De Pablos JM, et al. Incidence and characteristics of CD4+/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematologica* 2004; 89: 58-69.
2. Garnache-Ottou F, Feuillard J, Saas P. Plasmacytoid dendritic cell leukaemia/lymphoma: towards a well defined entity? *Br J Haematol* 2007; 136: 539-48.
3. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-85.
4. Canque B, Camus S, Dalloul A, Kahn E, Yagello M, Dezutter-Dambuyant C, et al. Characterization of dendritic cell differentiation pathways from cord blood CD34+CD7+CD45RA+ haematopoietic progenitor cells. *Blood* 2000; 96: 3748-56.
5. Gluckman JC, Canque B, Rosenzweig M. Dendritic cells: a complex simplicity. *Transplantation* 2002; 73: S3-6.
6. Feuillard L, Jacob MC, Valensi F, Maynadie M, Gressin R, Chaperot L, et al. Clinical and biologic features of CD4+CD56+ malignancies. *Blood* 2002; 99: 1556-63.
7. Garnache-Ottou F, Chaperot L, Biichle S, Ferrand C, Remy-Martin JP, Deconinck E, et al. Expression of the myeloid-associated marker CD33 is not an exclusive factor for leukemic plasmacytoid cells. *Blood* 2005; 105: 1256-64.
8. Dzionic A, Fuchs A, Schmidt P, Cremer S, Zysk M, Miltenyi S. BDCA-2, BDCA-3, and BDCA-4: three markers for distinct subsets of dendritic cell in human peripheral blood. *J Immunology* 2000; 165: 6037-46.
9. Jaye DL, Geigerman CM, Herling M, Eastburn K, Waller EK, Jones D. Expression of the plasmacytoid dendritic cell marker BDCA-2 supports a spectrum of maturation among CD4+CD56+ hematodermic neoplasms. *Modern Pathology* 2006; 19: 1555-62.
10. McDonald KP, Munster DJ, Clark GJ, Dzionic A, Schmitz J, Hart DN. Characterization of human blood dendritic cell subsets. *Blood* 2002; 100: 4512-20.

Caso 4

AMPLIFICACIÓN DE MYC EN FORMA DE DOBLES DIMINUTOS CON FORMACIÓN Y EXPULSIÓN DE MICRONÚCLEOS EN UN PACIENTE CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

E. PÉREZ-VILA^{1,2,5}, M. SALIDO^{1,3,5}, O. VILLA^{1,3,5}, A. FERRER^{1,2,5}, L. ARENILLAS^{1,2,5}, C. PEDRO⁴, B. ESPINET^{1,3,5}, F. SOLÉ^{1,3,5}, S. WOESSNER⁵, S. SERRANO¹, L. FLORENSA^{1,2,5}

¹ Servei d'Anatomia Patològica. Hospital del Mar.

URNHE-IMAS/IMIM, URTTS-IMAS/IMIM. Barcelona.

² Laboratori de Citologia Hematològica.

³ Laboratori de Citogenètica i Biologia Molecular.

⁴ Servei d'Hematologia Clínica. Hospital del Mar. IMAS.

Barcelona. ⁵ Escola de Citologia Hematològica Soledad Woessner-IMAS

Historia clínica: Varón de 75 años de edad que ingresó en nuestro hospital en julio del año 2006 por síndrome febril de origen desconocido. Entre sus antecedentes personales destacaba la presencia de una banda monoclonal de significado incierto IgG lambda detectada en 1998.

Exploración física: Anodina.

Pruebas complementarias: *Hemograma:* Hb: 113 g/L; hematocrito: 0,29 L/L; VCM: 92,4 fL; plaquetas: $38 \times 10^9/L$; leucocitos: $27,58 \times 10^9/L$. La fórmula leucocitaria mostraba: 2% segmentados, 1% cayados, 2% linfocitos, 1% metamielocitos, 1% mielocitos, 1% promielocitos, 92% blastos. Los blastos eran de mediano a gran tamaño, cromatina inmadura, con uno o dos nucleolos, con hernias nucleares y extrusión de material cromatínico con aspecto de un micronúcleo, citoplasma amplio, basófilo, con granulación azurófila y clasmotosis (Figura 1). No se observaron astillas ni bastones de Auer. Los neutrófilos mostraban cambios displásicos en forma de hiposegmentación e hipercondensación cromatínica, hipogranulación, cuerpos de Döhle y vacuolas citoplasmáticas. *Mielograma:* Infiltración del 87% por blastos de características similares a los observados en sangre periférica (SP) (Figura 2), con < 10% de granulocitos neutrófilos maduros y semimaduros. *Citoquímica:* Los blastos mostraban fuerte positividad para la mieloperoxidasa (MPO) y eran negativos para la α -naftil butirato esterasa. *Bioquímica:* LDH: 1.931 UI/L; ferritina: 6.609 ng/mL; proteínas totales: 6,2 g/dL; IgG: 612 mg/dL. *Inmunofenotipo (SP):* La población blástica expresaba CD45 débil, MPO, CD13, CD15, CD4, CD11b y CD7; y era negativa para CD34, HLA-DR, CD117 y CD33. Los marcadores de línea B y T y los de diferenciación monocítica (CD14, CD11c) fueron negati-

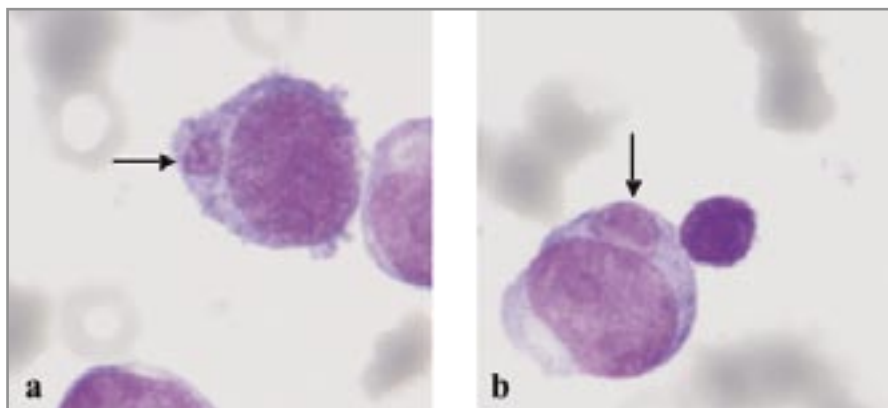


Figura 1. Frotis de sangre periférica. a) Célula blástica con micronúcleo (flecha) y clasmotosis. b) Célula blástica que muestra extrusión de la cromatina (flecha) (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

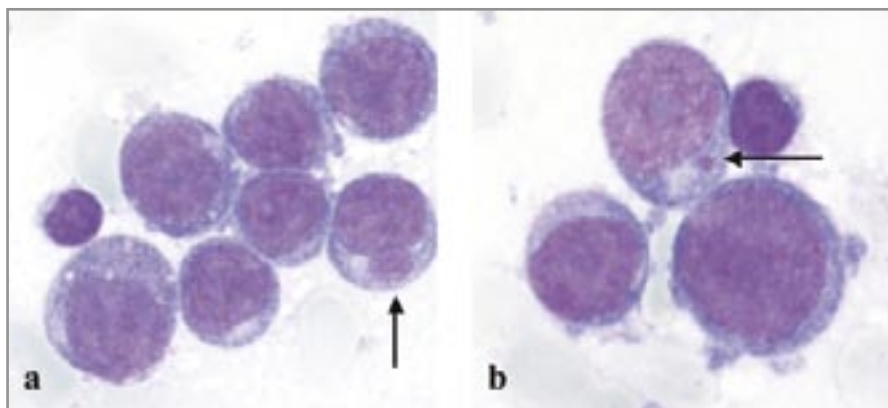


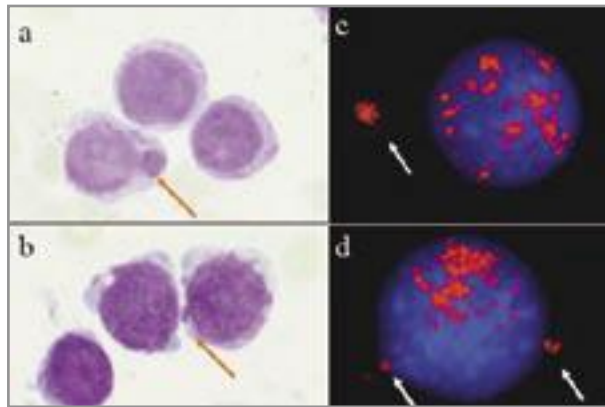
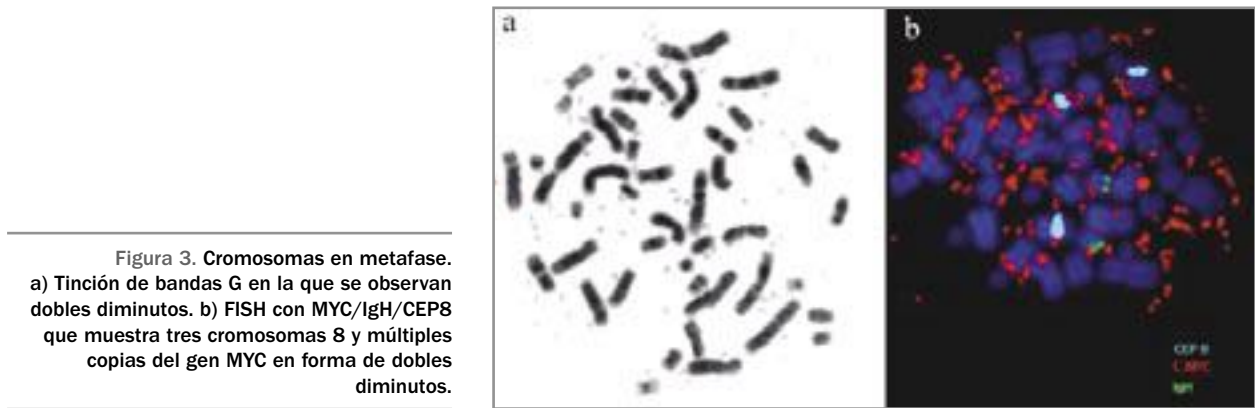
Figura 2. Frotis de médula ósea. a) Célula blástica con extrusión de la cromatina (flecha). b) Blasto con micronúcleo (flecha) (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

vos. *Cariotipo en médula ósea*: 47, XY, del(1)(q32q44), del(16)(q22qter), der(17), +mar, +~20dmns [15]/46, XY, del(1)(q32q44), der(16), der(17), +20dmns [5] (Figura 3a). *Hibridación in situ fluorescente (FISH)*: Usando la prueba *MYC/IGH/CEP8*, mostró una trisomía del cromosoma 8 (87%), delección de *MYC* en un cromosoma 8 y señales positivas para *MYC* en los dobles diminutos (dmns) (Figura 3b). Para caracterizar las anomalías detectadas en el cromosoma 16, se realizó FISH con la sonda de “break-apart” para el *CBFB*, pero sólo se observó una señal de fusión. Se objetivó una heterogeneidad en el grado de amplificación de *MYC* entre las diversas células: algunos núcleos contenían sólo unas pocas copias de *MYC* (de 10 a 20), mientras que otros mostraban un alto nivel de amplificación, resultando en una tinción casi uniforme. También detectamos aparentes diferencias en la organización interna del material amplificado: algunos de los núcleos estaban homogéneamente teñidos, mientras que en otros se distinguía claramente una región con acumulación de material amplificado. Además, se observaban agregaciones de dmns expulsados del núcleo. La extrusión de material cromatínico y la presencia de micronúcleos en el citoplasma de las células blásticas de nuestro paciente, observadas mediante tinción de May-Grünwald-Giemsa, se correlacionan con la expulsión de dmns, observada mediante la técnica de FISH (Figura 4a y c). Las Figuras 4b y d correspon-

den a la visualización de dmns de otro paciente comentado en el apartado de discusión.

Diagnóstico y evolución: El paciente fue diagnosticado de LAM sin maduración (OMS) o LAM1 (FAB), e inició tratamiento con mercaptopurina oral, pero falleció tres meses después.

Discusión: Los dobles diminutos son minúsculas partículas esféricas de cromatina que representan la manifestación citogenética de una amplificación génica extracromosómica, siendo el oncogén *MYC* —que se localiza en 8q24.12— el que se ve implicado con mayor frecuencia. La proteína myc es un factor de transcripción crítico en la sobreexpresión de ciclinas y otros productos génicos implicados en el crecimiento y proliferación celular, progresión del ciclo celular, transcripción, diferenciación, apoptosis y motilidad celular¹. Actúa como un evento genómico tardío en tumorigénesis y se asocia con un rápido crecimiento celular y mal pronóstico. Reordenamientos o amplificaciones de *MYC* se encuentran en alrededor del 80% de las neoplasias, incluyendo las hematológicas, principalmente linfoma de Burkitt y linfoma de célula grande B difuso¹. En las LAM, la presencia de dmns no es frecuente y se presenta sólo en aproximadamente el 1% de casos², siendo la LAM con maduración (OMS) o LAM2 (FAB) el subtipo que más se ha referido en la literatura asociado a la presencia de dmns, implicando al onco-



gén *MYC*³. En la serie publicada por Asker *et al.*⁴, 8 de 10 casos eran LAM2 y sólo un caso, LAM1; la mayoría de los pacientes mostraban cariotipos complejos y corta supervivencia. Sin embargo, en 32 LAM y dos síndromes mielodisplásicos con amplificación de *MYC* en forma de dmins, *MYC* no estaba sobreexpresado, siendo el gen *TRB1* (localizado cerca de *MYC*) el que se sobreexpresaba². También se han descrito amplificaciones del gen *MLL* (11q23) en forma de dmins³.

Se ha estudiado el comportamiento de líneas celulares de tumores humanos con sobreexpresión de *MYC* en forma de dmins y tratados con hidroxiurea (HU). Bajas concentraciones de HU aceleran la pérdida de estos oncogenes extracromosómicos amplificados, conduciendo a la captura preferencial de dmins dentro de micronúcleos⁵. Los micronúcleos se definen como agregaciones de material genético en el núcleo que pueden ser expulsadas. La agrupación de dmins en forma de micronúcleos puede conducir a su eliminación de la célula por extrusión, y esta eliminación de *MYC* amplificado, vía micronúcleo, se ha correlacionado con pérdida de tumorigenicidad^{6,7}.

La extrusión de material cromatínico y la presencia de micronúcleos en el citoplasma de las células blásticas de nuestro paciente, observados mediante tinción de May-Grünwald-Giemsa, se correlaciona

con la expulsión de dmins, observada mediante la técnica de FISH, lo que motivó la revisión citológica retrospectiva de un caso publicado previamente por nuestro grupo⁸. Se trataba de una paciente diagnosticada de LAM1, también con un cariotipo complejo, que incluía aproximadamente 10-30 dmins que contenían el gen *MYC*; pudimos comprobar que sus células blásticas mostraban imágenes de micronúcleos y de extrusión de material nuclear similares al caso motivo de presentación.

Se ha publicado en el año 2006⁹ un caso de LAM promielocítica-like que carecía de la *t*(15;17)(q22;q21) y del reordenamiento del gen *RARA*, y que tenía amplificación de *MYC* en forma de dmins. Morfológicamente, los blastos semejaban promielocitos atípicos con abundante granulación, y algunos incluso contenían múltiples bastones de Auer. Además, este paciente tenía una delección del gen *MYC* asociada con amplificación del mismo. Los autores estudiaron el comportamiento de los dmins en células en interfase, analizando las señales por FISH, y encontraron que casi la mitad de las células (45%) contenían micronúcleos o dmins en forma de una bola que era expelida del núcleo. El paciente fue tratado con ácido transretinoico (ATRA), citarabina y daunorrubicina, y un mes después había alcanzado una remisión citogenética sin que se observaran dmins ni amplificación de *MYC*. Los autores sugieren que la excesiva exclusión

de dmns (20-25%) podría predecir un mejor pronóstico. En nuestros dos pacientes, sólo pudimos apreciar de 1 a 5% de micronúcleos. Nos llamó la atención, en ambos casos, la presencia de blastos muy granulados y con fuerte positividad para la MPO, por lo que se realizaron análisis específicos mediante FISH y RT-PCR para descartar una LAM promielocítica, y no se observó el gen de fusión *PML-RARA*. Curiosamente, uno de ellos presentaba la pérdida de una copia del gen *RARA*⁸.

Tras la revisión de la literatura, sólo hemos encontrado un caso comunicado de LAM sin maduración y amplificación de *MYC*⁴, y no se ha descrito ninguna correlación entre los hallazgos morfológicos y las imágenes observadas mediante la técnica de FISH. La coexistencia de gránulos pseudo-Chediak-Higashi y dmns que afectan a *MYC* como única anomalía citogenética ha sido encontrada en tres pacientes afectos de LAM2, pero no se ha hallado evidencia de extrusión de material cromatínico ni por morfología ni mediante estudios de FISH¹⁰. La evidencia morfológica de micronúcleos en el citoplasma y la extrusión de material cromatínico en las células blásticas observadas mediante tinción de May-Grünwald-Giemsa podrían correlacionarse con la expulsión de dmns observada en los estudios de FISH, lo que debería llamar la atención de los citólogos acerca de esta coincidencia. Serán necesarios estudios posteriores para determinar si este fenómeno constituye un marcador citológico de la presencia de la amplificación de *MYC* o de otros oncogenes en forma de dmns.

Recordar que:

1. La amplificación del gen *MYC* o, con menor frecuencia, de otros genes en forma de dmns puede tener una traducción morfológica en la tinción de Giemsa, expresada en forma de uno o varios micronúcleos ubicados en el citoplasma celular.
2. En su localización intracitoplasmática, desde el punto de vista morfológico, no deben confundirse con un fenómeno de cariorrexis, con fragmentos nucleares apoptóticos, con granulación gigante de tipo Chediak-Higashi (esta última siempre MPO positiva) o con una imagen artefactual.
3. Resaltar su significado de relativo buen pronóstico, como se sugiere en la bibliografía.

Bibliografía

1. Vita M, Henriksson M. The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 318-30.

2. Storlazzi CT, Fioretos T, Surace C, Lonoce A, Mastroianni A, Strömbeck B, et al. MYC-containing double minutes in hematologic malignancies: evidence in favor of the episome model and exclusion of MYC as the target gene. *Hum Molec Genet* 2006; 15: 933-42.
3. Thomas L, Stamberg J, Gojo I, Ning Y, Rapoport AP. Double minute chromosomes in monoblastic (M5) and myeloblastic (M2) acute myeloid leukemia: two case reports and a review of literature. *Am J Hematol* 2004; 77: 55-61.
4. Asker C, Marenzi C, Coviello D, Ingvarsson S, Sessarego M, Origone P, et al. Amplification of MYC and pvt-1 homologous sequences in acute nonlymphatic leukemia. *Leuk Res* 1988; 12: 523-7.
5. Von Hoff DD, McGill JR, Forseth BJ, Davison KK, Bradley TP, Van Devanter DR, et al. Elimination of extrachromosomally amplified MYC genes from human tumor cells reduces their tumorigenicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8165-9.
6. Shimizu N, Shimura T, Tanaka T. Selective elimination of acentric double minutes from cancer cells through the extrusion of micronuclei. *Mut Res* 2000; 448: 81-90.
7. Valent A, Bénard J, Clausse B, Barrois M, Valteau-Couanet D, Terrier-Lacombe MJ, et al. In vivo elimination of acentric double minutes containing amplified MYC from neuroblastoma tumor cells through the formation of micronuclei. *Am J Pathol* 2001; 158: 1579-84.
8. Rodon N, Solé F, Espinet B, Salido M, Zamora L, Cigudosa JC, et al. A new case of acute nonlymphocytic leukemia (French-American-British subtype M1) with double minutes and c-MYC amplification. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 132: 161-4.
9. Frater JL, Hoover RG, Bernreuter K, Batanian JR. Deletion of MYC and presence of double minutes with MYC amplification in a morphologic acute promyelocytic leukemia-like case lacking RARA rearrangement: could early exclusion of double-minutes chromosomes be a prognostic factor? *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 166: 139-45.
10. Golovleva I, Hultdin J, Roos G, Wahlin A, Holmgren G. Coexistence of pseudo-Chediak-Higashi anomaly and double minutes containing MYC oncogene in three patients with AML M2. *Leukemia* 2002; 16: 152-4.

Caso 5

MEGATROMBOCITOPENIA

O. LÓPEZ VILLAR¹, S. CIRIA ABAD²,
J. MARTÍN SÁNCHEZ¹, E. COLADO VARELA¹,
J.R. GONZÁLEZ PORRAS¹, R. GONZÁLEZ
SARMIENTO², M.A. GARCÍA MARCOS¹, E. LUÑO³

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca (en representación del Club Citoematológico de Castilla y León).

²Unidad de Medicina Molecular. Universidad de Salamanca.

³Departamento de Hematología. Hospital Central de Asturias. Oviedo

Motivo de consulta: Mujer de 84 años con antecedente de insuficiencia cardíaca, clase funcional III con ortopnea, que acude al Servicio de Urgencias por presentar incremento de su disnea habitual

e intoxicación digitálica. Se realizó hemograma urgente en el que se observaba trombocitopenia severa ($8 \times 10^9/L$), con el resto de los parámetros del hemograma normales (Hb: 137 g/L; leucocitos: $7,16 \times 10^9/L$, con una fórmula leucocitaria porcentual normal). La paciente no presentaba diátesis hemorrágica, por lo que fue remitida a la consulta externa de Hematología.

Historia clínica: *Antecedentes personales:* Hipertensión arterial, cardiopatía hipertensiva, espondiloartritis, insuficiencia venosa profunda, insuficiencia vertebro-basilar, hipotiroidismo primario; intervenida de cataratas. En 1982 fue diagnosticada de síndrome de Alport por presentar insuficiencia renal leve, sordera y cataratas. Un hermano de la paciente falleció por insuficiencia renal secundaria al síndrome de Alport, y los hijos de este hermano se encuentran afectados. La paciente tiene dos hijas, una de ellas afectada. *Enfermedad actual:* En el momento de la consulta persistían los síntomas de insuficiencia cardíaca, con discreta mejoría. *Exploración física:* Presencia de crepitantes en ambas bases pulmonares, sin organomegalias ni signos de diátesis hemorrágica.

Pruebas complementarias: *Hemograma:* Se realizó un nuevo hemograma, con los siguientes valores: hemoglobina: 130 g/L; leucocitos $6,7 \times 10^9/L$, con fórmula leucocitaria porcentual normal. Trombocitopenia moderada de $46,3 \times 10^9/L$, volumen plaquetario elevado (17,6 fL). Se confirmó el número de plaquetas empleando el anticuerpo monoclonal anti-CD61 ($46,4 \times 10^9/L$). Para una mejor valoración de la trombocitopenia, se realizó la determinación de la fracción de plaquetas inmaduras, que fue del 50%. *Frotis de sangre periférica:* Plaquetas escasas con predominio de macrotrombocitos y aislados megatrombocitos (Figura 1), así como proplaquetas (Figura 2). En

el citoplasma de los segmentados se observó la presencia de inclusiones leucocitarias semejantes a los cuerpos de Döhle, irregulares, tanto únicas como múltiples y con una basofilia moderada (Figura 3). *Bioquímica:* Glucosa: 142 mg/dL; función renal normal (urea: 40 mg/dL; creatinina: 1,1 mg/dL); iones, estudio de función hepática, proteinograma, metabolismo férrico y lipídico, fólico, vitamina B₁₂, hormonas tiroideas (T4): normales. En el estudio de autoinmunidad, tanto los anticuerpos antinucleares como los anticuerpos antiplaqueta resultaron negativos. Los estudios de coagulación y de agregabilidad plaquetaria fueron normales. *Medullograma:* Normocelular, con una relación normal entre las series mieloide y eritroide (70/30) y con unos porcentajes normales de los elementos en estas series. Presentaba megacariocitos morfológicamente normales, en una cuantía normal (Figura 4). No se observaban datos de mielodisplasia ni ningún tipo de infiltración que justificase la trombocitopenia.

En la Figura 5 se observa con el microscopio electrónico una inclusión gigante contenida en el citoplasma de un granulocito.

Evolución: Tras 3 meses de evolución, la paciente ha continuado con trombocitopenia moderada sin signos de diátesis hemorrágica. *Estudio molecular:* Se ha realizado estudio de los exones 1, 16, 25, 26, 30, 38, 39 y 40 del gen MYH mediante amplificación por PCR y detección de mutaciones por secuenciación automática. Se ha encontrado mutación patogénica en heterocigosis en el exón 30: g4270G > C; p1424D > H. *Estudio ultraestructural:* Se han observado escasos cortes de granulocitos que contienen unas llamativas inclusiones gigantes constituidas por cúmulos de ribosomas y de pequeños segmentos de retículo endoplásmico rugoso (Figura 5). Se

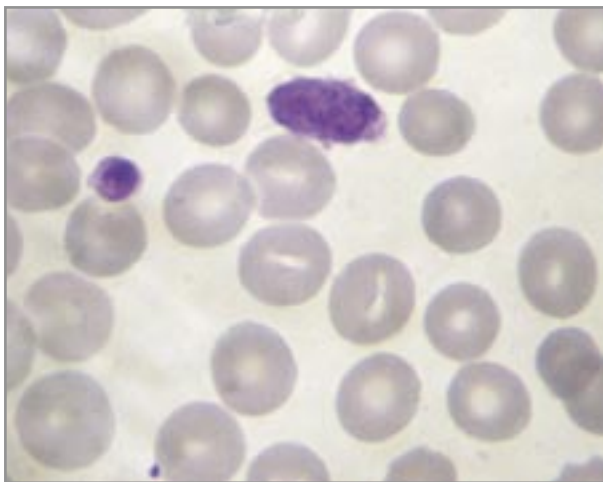


Figura 1. Frotis de sangre periférica en el que se observa un macrotrombocito y un megatrombocito (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

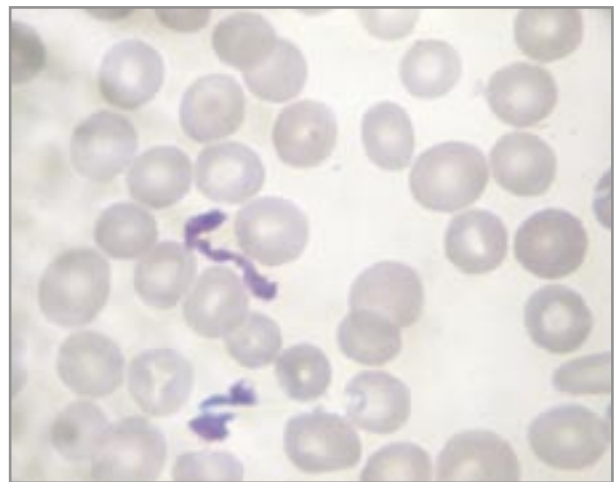


Figura 2. Frotis de sangre periférica en el que se observa una proplaqueta (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

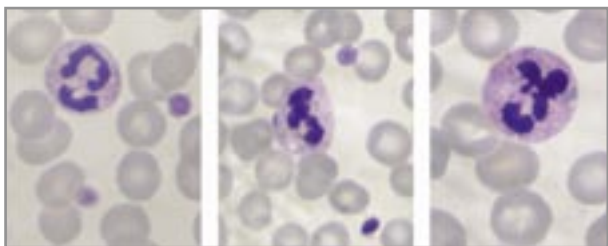


Figura 3. Frotis de sangre periférica en el que se observan inclusiones leucocitarias semejantes a los cuerpos de Döhle (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

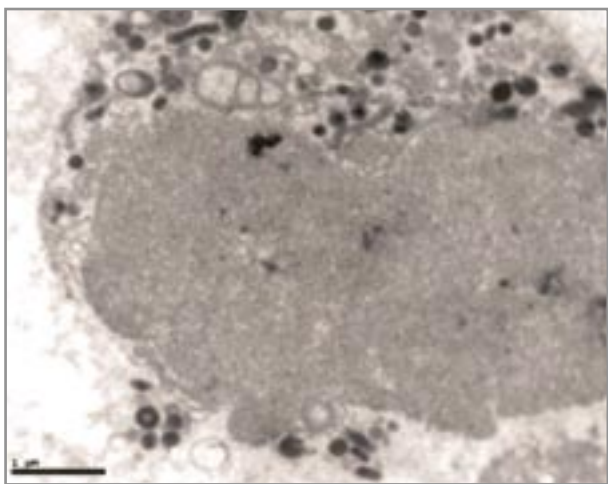


Figura 5. Inclusión gigante contenida en el citoplasma de un granulocito (MET $\times 15.000$).

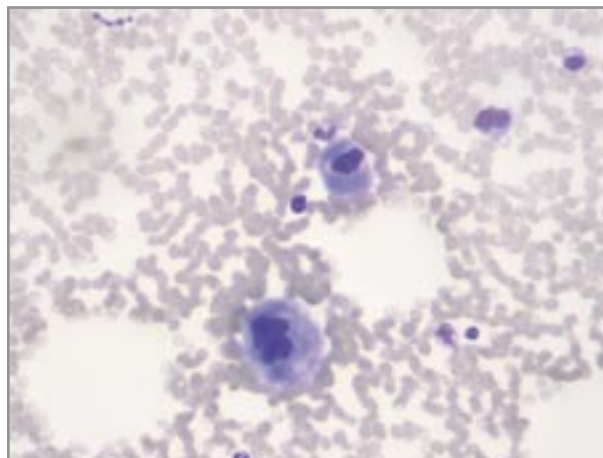


Figura 4. Frotis de medula ósea en el que se observan megacariocitos morfológicamente normales (May-Grünwald-Giemsa $\times 250$).

la anomalía de May-Hegglin, las inclusiones leucocitarias son únicas, fusiformes, intensamente basófilas y se encuentran en situación periférica, por lo que se descarta dicho diagnóstico en nuestra paciente. En el síndrome de Fechtner las inclusiones son irregulares, únicas o múltiples, con una basofilia moderada; y en el síndrome de Sebastian existen inclusiones similares a las del síndrome de Fechtner, pero con una basofilia muy tenue y sólo visibles si se realiza la tinción del frotis antes de pasadas 2 horas desde su confección.

Dado que la paciente había sido diagnosticada de síndrome de Alport, que cursa con hematuria/nefritis, sordera y catarata –de las cuales carece el síndrome de Sebastian–, se descarta también esta entidad⁵. El síndrome de Fechtner cursa con macrotrombocitopenia, inclusiones leucocitarias y, en ocasiones, con nefritis, sordera y cataratas⁶, siendo éste el diagnóstico definitivo de la paciente confirmado mediante análisis del gen MYH9⁷.

Recordar que:

1. En los casos de macrotrombocitopenia hay que valorar la presencia de inclusiones leucocitarias. Se precisa realizar la tinción antes de 2 horas para una adecuada valoración de estas inclusiones.
2. La asociación de megatrombocitos con leucocitos que contienen inclusiones basófilas obliga al diagnóstico diferencial de varios síndromes debidos a mutaciones del gen MYH9.
3. Incluso en la era de los estudios moleculares el análisis del frotis continúa siendo una importante herramienta diagnóstica.

han visto algunas plaquetas de gran talla, sin otras anomalías.

Diagnóstico: Síndrome de Fechtner.

Discusión: Se trata de una paciente con una macrotrombocitopenia, con megatrombocitos e inclusiones leucocitarias semejantes a los cuerpos de Döhle, lo que indujo a sospechar una enfermedad relacionada con mutación del gen MYH9¹. Este gen codifica la cadena pesada de la miosina IIA no muscular y se encuentra en el cromosoma 22q11-12². Actualmente, las alteraciones del gen se consideran como una única enfermedad con un espectro clínico heterogéneo³. Comprendería la anomalía de May-Hegglin, el síndrome de Sebastian, síndrome de Fechtner, síndrome de Epstein y síndrome de Alport. Los dos últimos síndromes fueron descartados, pues los pacientes afectados no presentan inclusiones leucocitarias.

El diagnóstico diferencial de los tres primeros síndromes mencionados se basa en la morfología de las inclusiones leucocitarias, puesto que tanto la anomalía de May-Hegglin como los síndromes de Fechtner y de Sebastian presentan macrotrombocitopenia. En

Bibliografía

1. Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5.ª edición. Madrid: Acción Médica y FEHH; 2006.
2. Toren A, Rozenfeld-Granot G, Rocca B, Epstein CJ, Amarglio N, Laghi F, et al. Autosomal-dominant giant platelet syndromes: a hint of the same genetic defect as in Fechtner syndrome owing to a similar genetic linkage to chromosome 22q11-13. *Blood* 2000; 96: 3447-51.
3. Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, Rozenfeld-Granot G, Carlsson LE, Savige J, et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1033-45.
4. Peterson L, Rao KVR, Crosson JT, White JG. Fechtner syndrome – A variant of Alport's syndrome with leukocyte inclusions and macrothrombocytopenia. *Blood* 1985; 65: 397-406.
5. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L. Harrison's principles of internal medicine. 16.ª edición. Nueva York: McGraw Hill, 2005.
6. Knebelmann B, Fakhoudi F, Grünfeld JP. Hereditary nephritis with macrothrombocytopenia: no longer an Alport syndrome variant. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1101-3.
7. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med* 2005; 353: 498-507. Caso 6.

Caso 6

CITOPENIA REFRACTARIA CON DISPLASIA MULTILÍNEA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO ASOCIADA A UN SÍNDROME DE INESTABILIDAD CROMOSÓMICA

D. PLAZA¹, M. MORADO², M.C. JIMÉNEZ², M.C. GONZÁLEZ¹, P. GARCÍA-MIGUEL¹

¹Sección de Hemato-Oncología Infantil.

Hospital Infantil La Paz.

²Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Hospital Universitario La Paz.

Motivo de la consulta: Fiebre prolongada de origen desconocido.

Historia clínica: Niña de 2 años y 9 meses de edad, nacida pretérmino a las 32 semanas de edad gestacional por crecimiento intrauterino retardado severo, sin otros antecedentes relevantes, que presenta fiebre intermitente de 20 días de evolución asociada a abdominalalgia, diarrea ocasional, astenia y palidez.

Exploración física: Aceptable estado general. No dismorfias; peso y talla bajos para su edad. Palidez muco-cutánea; no exantemas ni petequias ni signos de sangrado activo. No presenta adenopatías significativas. Abdomen blando y no doloroso con reborde hepático a 1-2 cm de reborde costal derecho, sin

esplenomegalia palpable. Resto sin alteraciones significativas.

Pruebas complementarias: *Hemograma:* Hemoglobina: 71 g/L; VCM: 100 fL; leucocitos: $1,79 \times 10^9/L$; neutrófilos: $1,03 \times 10^9/L$; linfocitos: $0,45 \times 10^9/L$; monocitos: $0,18 \times 10^9/L$; plaquetas: $31 \times 10^9/L$; reticulocitos: $10,8 \times 10^9/L$ (0,36%); hemoglobina fetal: 1,8%. El estudio de la extensión de sangre periférica muestra neutrófilos displásicos con megalocitosis, hipersegmentación nuclear y alteración de la granulación citoplasmática (especialmente desgranulación) y cuerpos de Döhle (Figura 1). *Bioquímica:* Glucosa: 113 mg/dL; creatinina: 0,4 mg/dL; proteínas totales: 5,6 g/dL; LDH 168 U/L; bilirrubina total: 1,4 mg/L; triglicéridos: 309 mg/dL; resto sin alteraciones significativas. *Coagulación:* Sin alteraciones significativas. *Metabolismo férreo:* Sideremia: 24 µg/dL; transferrina: 120 mg/dL; ferritina: 988 ng/mL. *Vitamina B₁₂ y folatos:* Sin alteraciones significativas; α-fetoproteína: 65,67 ng/mL. *Serología:* IgG anti-VCA para el VEB e IgG para parvovirus positivas; resto negativo. *Radiografía de tórax:* Sin alteraciones. *Radiografía de antebrazos, muñecas y manos:* Cúbito y radio normales; se aprecia acortamiento leve de las falanges proximal y distal, así como falanges en copa. *Ecografía abdominal:* Hepatomegalia leve con bordes redondeados; abundantes adenopatías de hasta 13 mm; resto normal. *Estudio inmunológico:* IgG: 793 mg/dL; IgA: 149 mg/dL; IgM: 36,1 mg/dL; ANA y factor reumatoide: negativos; C3 sérico: 231 mg/dL; C4 sérico: 33,1 mg/dL; cantidad de células NK, expresión de perforina y cantidad de CD25 dentro de los límites de la normalidad. *Aspirado de médula ósea:* Cuadro compatible con síndrome mielodisplásico (Figuras 2-10), con depósitos de hierro muy aumentados (5-6/6), un total de un 85% de sideroblastos,

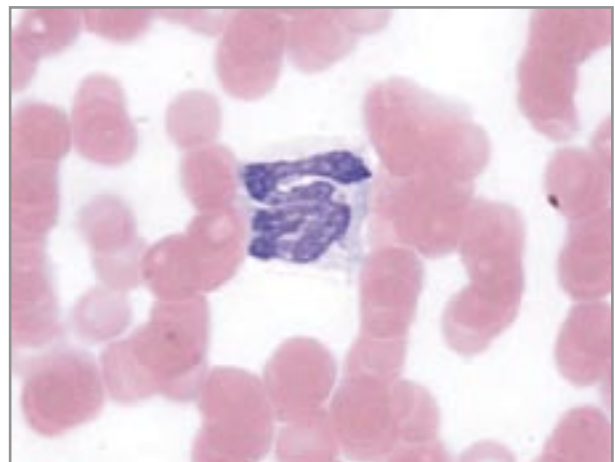


Figura 1. Extensión de sangre periférica. Se advierte un polinuclear de gran talla, agranular e hipersegmentado (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

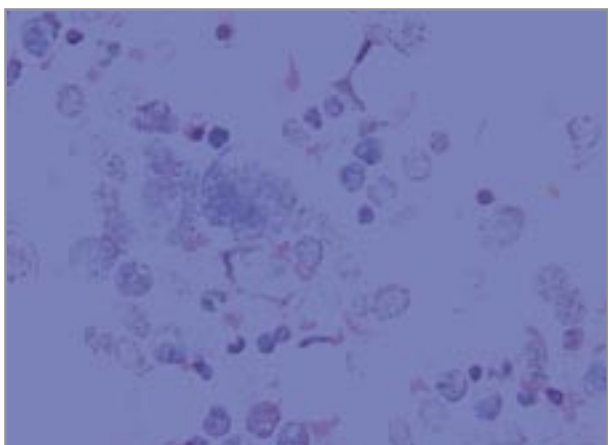


Figura 2. Aspirado de medula ósea que muestra una celularidad algo escasa, con presencia de todas las series mieloides con elementos dismórficos (May-Grünwald-Giemsa $\times 500$).

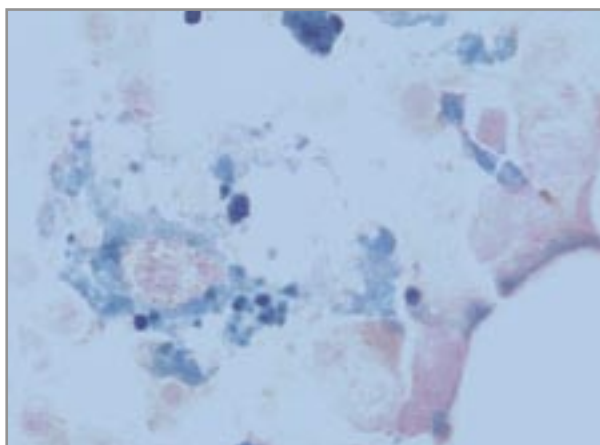


Figura 5. Células del sistema mononuclear fagocítico con intenso depósito de hemosiderina y algún sideroblasto en anillo (tinción de Perl's $\times 1.000$).

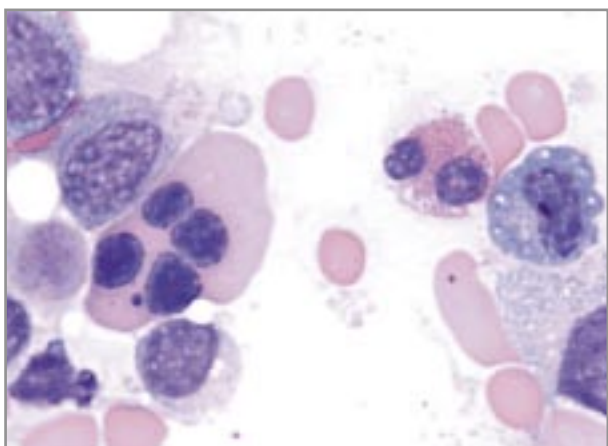


Figura 3. Aspirado medular. Destaca un eritroblasto ortocromático de gran talla, con cuatro núcleos y un micronúcleo (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

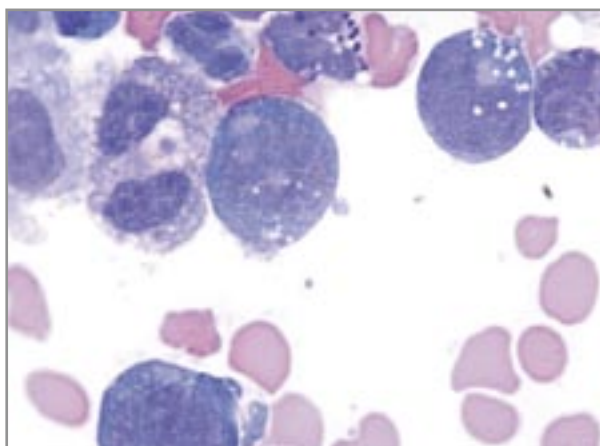


Figura 6. Aspirado de medula ósea con rasgos displásicos en la serie granulosa y varias células de gran tamaño, hiperbasófilas y con vacuolas (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

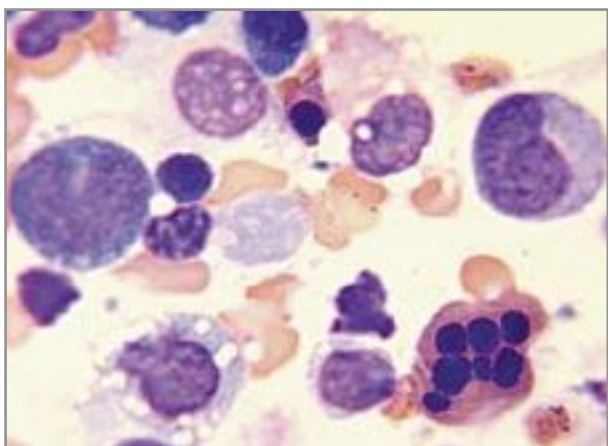


Figura 4. Frotis de medula ósea, en el que se puede observar un eritroblasto muy maduro con 7 núcleos (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

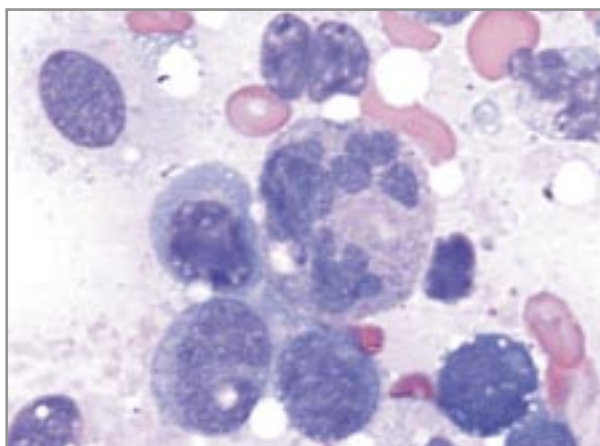


Figura 7. Frotis de médula ósea. Células granulosa y del sistema mononuclear fagocítico muy dismórficas (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

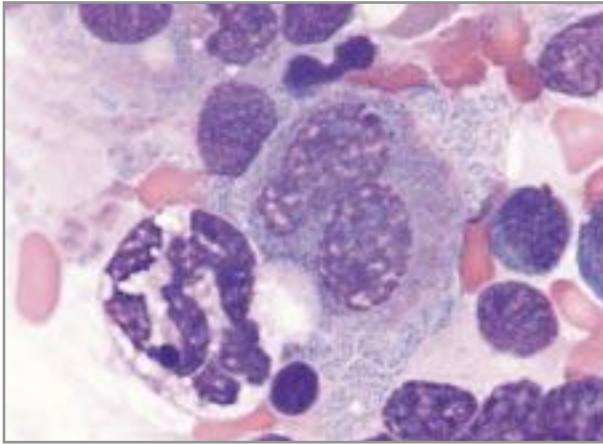


Figura 8. Megacariocito bilobulado junto a un polinuclear gigante y desgranulado (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

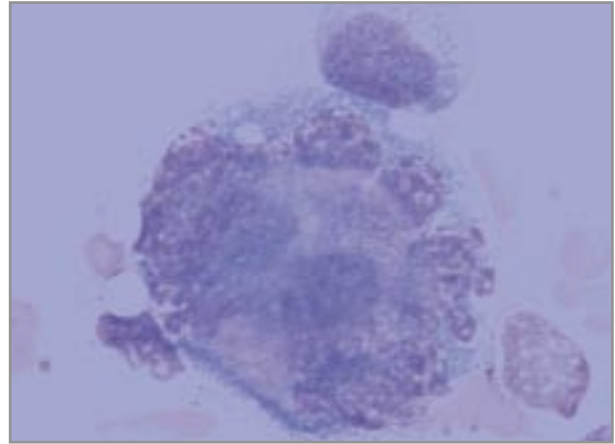


Figura 10. Megacariocito dismórfico con núcleos dispersos (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

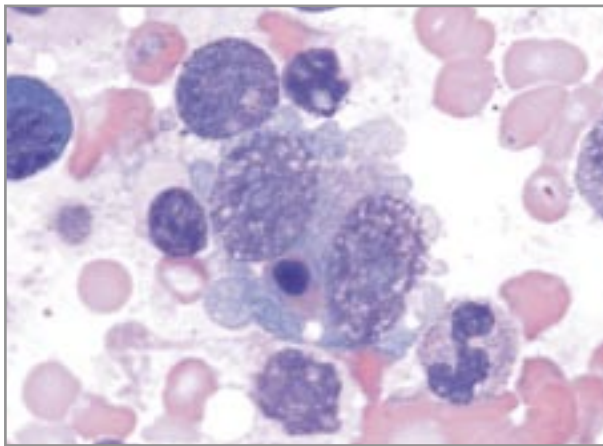


Figura 9. Elemento de la serie megacariocítica de citoplasma basófilo, bilobulado y con emperipolesis (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$).

con un 18% de formas en anillo; se observa también un número de blastos en el límite alto de la normalidad, de tamaño grande, con vacuolización muy frecuente, algunos inmunoblastos y abundantes células plasmáticas. *Inmunofenotipo por citometría de flujo*: Incorrecta maduración mieloide, con un 3,7% de eventos inmaduros. *Biopsia de medula ósea*: Intensa hipoplasia de las tres series y ligera fibrosis reticulínica (Figuras 11-13). *Estudio citogenético por FISH*: Trisomía parcial para el cromosoma 8 y monosomía parcial para el cromosoma 18 observadas en la misma metafase (Figura 14). En el cariotipo de sangre periférica estimulada con phytohemaglutinina se han estudiado 30 metafases y se han observado un 40% con roturas. En el estudio de sangre periférica estimulada con phytohemaglutinina y mitomicina C (30 ng/ml) se han estudiado 50 metafases y se han observado un 98% con roturas, con una media de cua-

tro roturas por célula y un 86% de células multiaberrantes (Figura 15). *Estudio molecular*: Se ha detectado mutación del gen FANC-C.

Evolución: La paciente desarrolla progresivamente una pancitopenia más acusada, que precisa régimen politransfusional y antibióticos de amplio espectro por cuadro febril prolongado asociado a neutropenia, y sin foco aparente. En los medulogramas sucesivos de control persisten las clonas displásicas inicialmente detectadas, con disminución progresiva del número de blastos y de células plasmáticas, a la vez que aparece aplasia e intensa mielofibrosis en la biopsia de medula ósea. Como complicaciones asociadas, la paciente presenta dos perforaciones intestinales que requieren laparotomía, una sepsis por *Enterobacter cloacae* y un cuadro intermitente de hepatomegalia progresiva, colestasis sin alteración de la función hepática y oligoanuria-anasarca asociadas a insuficiencia renal aguda sin un desencadenante claro. La paciente recibió tratamiento de soporte politransfusional, y se está pendiente de realizarle un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante no emparentado. Exámenes posteriores mostraron una blastosis progresiva de estirpe mieloide que llegó a superar el 60% de la totalidad celular. La paciente presentó un empeoramiento brusco con afectación multiorgánica y falleció antes de instaurar tratamiento quimioterápico.

Diagnóstico: Citopenia refractaria con displasia multilinea y sideroblastos en anillo asociada a un síndrome de inestabilidad cromosómica (¿anemia de Fanconi?).

Discusión: Ante una niña con un cuadro febril asociado a citopenias, inicialmente está indicado descartar cuadros infecciosos (leishmaniasis, viriasis), neoplasias malignas hematológicas y otras entidades infrecuentes, como linfocitosis hemofagocítica o síndromes hemofagocíticos secundarios. Ya en el primer

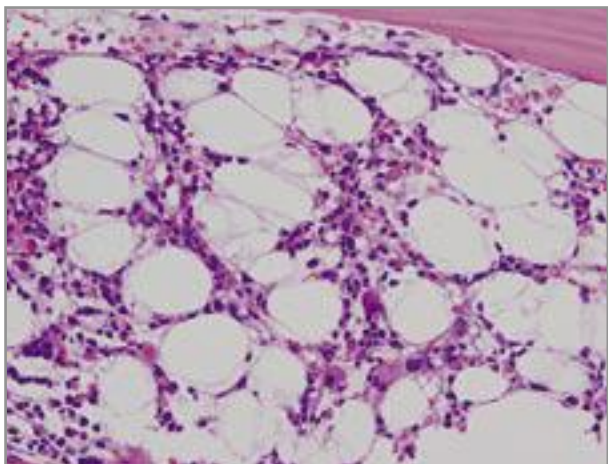


Figura 11. Biopsia de médula ósea, hipocelular en relación a la edad, con rasgos displásicos (hematoxilina-eosina $\times 500$).

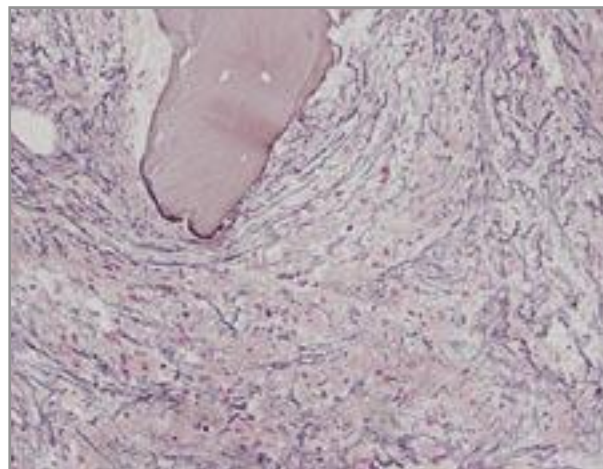


Figura 13. Biopsia de médula ósea. Se advierte un aumento de las fibras de reticulina, algunas distorsionadas (tinción de Wilder $\times 500$).

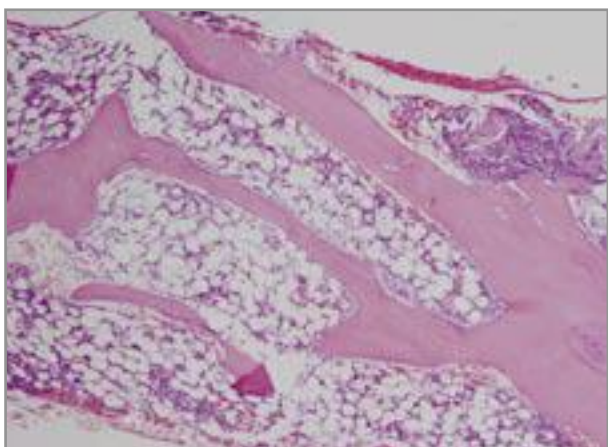


Figura 12. Biopsia de médula ósea hipocelular con alguna zona de hemorragia (tinción de hematoxilina-eosina $\times 250$).

aspirado de médula ósea se observaron rasgos displásicos de las tres series, con un discreto aumento del número de blastos, abundantes células plasmáticas e inmunoblastos. La presencia de estas poblaciones celulares, poco frecuentes en los cuadros mielodisplásicos, obliga en primer lugar a descartar displasias reactivas no tumorales, pues en la población pediátrica se pueden encontrar displasias marcadas bajo tales circunstancias¹. La negatividad en el estudio serológico, un metabolismo normal de la vitamina B₁₂ y de los folatos, la disminución posterior del porcentaje de blastos y de células plasmáticas y la persistencia de la displasia —especialmente marcada en las series mieloides y eritroide, que se mantiene y acentúa en los aspirados posteriores a pesar del tratamiento antibiótico— orientan a un origen no reactivo de la displasia de nuestra paciente.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son trastornos típicos del paciente adulto, con una edad de pre-

sentación media entre los 60 y los 65 años. En la población pediátrica es muy poco frecuente, y representa únicamente el 2-9%, según las series, de las hemopatías malignas pediátricas, aunque se estima que pudiera estar presente hasta en un 17% de las leucemias mieloblásticas agudas de la infancia (LMA)¹. Siguiendo la clasificación de la FAB, tras la disminución del porcentaje de blastos en los medulogramas subsiguientes, la paciente sería diagnosticada de anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA). La incidencia de ARSA, al contrario de lo que sucede en el paciente adulto, es excepcional en la infancia (menos del 1% de los SMD infantiles)² y obliga a descartar causas no clonales de displasia, tales como la anemia sideroblástica congénita (poco probable por ser una patología ligada al cromosoma X), o citopatías mitocondriales, como el síndrome de Pearson, originado por delección de ADN mitocondrial (poco probable por la ausencia de insuficiencia pancreática). Las anomalías en el cariotipo están típicamente ausentes en estas entidades, y orientarían el estudio hacia SMD de origen clonal. Según la clasificación de la OMS, la categoría adecuada sería, como se ha propuesto en el diagnóstico, la de citopenia refractaria con displasia multilínea con sideroblastos en anillo.

Una dificultad añadida es el hecho de que las clasificaciones FAB y OMS no se pueden aplicar satisfactoriamente para clasificar los SMD infantiles. Esto se debe a que no existe la misma correlación pronóstica que en los adultos (la distribución de los diversos grupos es muy diferente entre ambas poblaciones) y a que estos sistemas de clasificación son incapaces de catalogar determinados trastornos displásicos típicamente pediátricos. Es lo que sucede con la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), la monosomía del cromosoma 7, la leucemia mielóide crónica BCR-ABL negativa

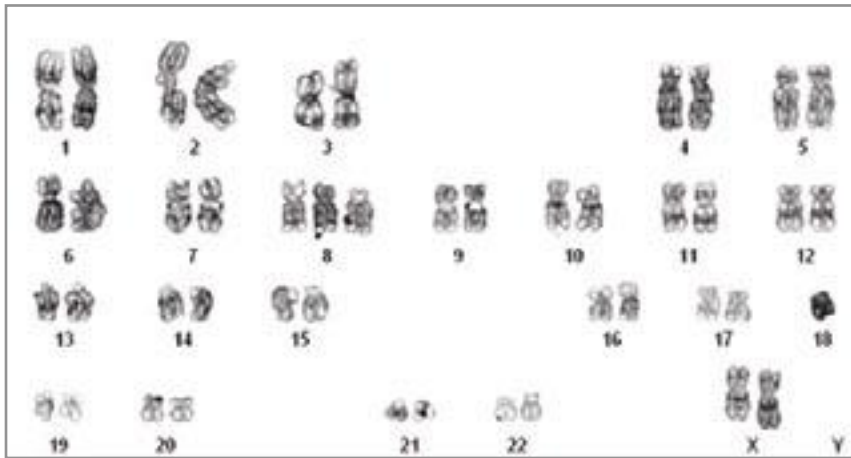


Figura 14. Cariotipo de médula ósea que muestra trisomía 8 y monosomía 18.

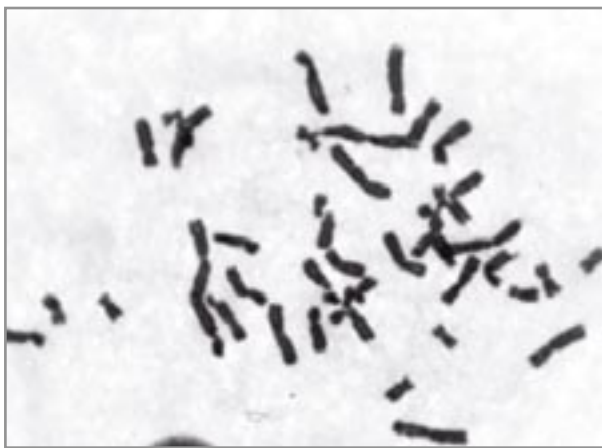


Figura 15. Cariotipo de sangre periférica estimulada con fitohemaglutinina y mitomicina C. Se observan múltiples imágenes de roturas cromosómicas.

y la mielopoyesis anómala transitoria y SMD/LMA en el síndrome de Down (todos ellos con un importante solapamiento con los síndromes mieloproliferativos)². En nuestro caso, tanto el estudio citogenético como la ausencia de monocitosis y los antecedentes excluyen estas posibilidades.

Igualmente, es necesario considerar que en la infancia existen una serie de entidades que predisponen a la aparición de SMD (excluyendo SMD secundarios a radiaciones, quimioterapia o aplasia medular adquirida), y que es preciso descartar por su importancia pronóstica y terapéutica: hasta el 30% de los SMD pediátricos se originan a partir de este tipo de trastornos. Entre los factores constitucionales predisponentes se incluyen: cromosomopatías congénitas, como el síndrome de Down o la trisomía constitutiva del cromosoma 8; múltiples cuadros sindrómicos, como la neurofibromatosis tipo I o el síndrome de Noonan; y, finalmente, fallos medulares congénitos, como las anemias de Fanconi o de Blackfan-Diamond, los síndromes de Kost-

mann o Shwachman-Diamond, la disgenesia reticular y la trombopenia con ausencia de radio².

Las alteraciones en los estudios citogenéticos de nuestra paciente orientan hacia los síndromes de inestabilidad cromosómica (SIC) como causa desencadenante de su SMD. Los SIC son un conjunto de entidades que se caracterizan por la alteración de los mecanismos de reparación del ADN, heredada de forma autosómica recesiva, y por su tendencia a desarrollar aberraciones cromosómicas y neoplasias (específicas para cada tipo de entidad). Su diagnóstico se basa en demostrar un alto índice de roturas cromosómicas espontáneas o tras estimulación con factores externos (específicos para cada entidad). Los SIC incluyen trastornos como el síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia, ataxia-telangiectasia-like, síndrome de Nijmegen, xeroderma pigmentosum y anemia de Fanconi³. En nuestro caso, la fragilidad cromosómica con mitomicina C, la importante afectación medular –con la evolución característica– y la ausencia de datos clínicos del resto de los trastornos enumerados indicarían que la paciente presenta un SMD asociado a anemia de Fanconi (AF).

El 50% de los pacientes afectados de AF desarrollan hemopatías malignas (LMA y SMD) que suelen debutar como anemia macrocítica o trombopenia, aunque un 5% lo hacen como SMD –como nuestra paciente– y un 10% como LMA⁴. Es preciso recordar que entre un 25 y un 40% de los pacientes con AF no presentan malformaciones congénitas. En nuestro caso, la presencia de un clon indica una fase avanzada o agresiva de la enfermedad. La evolución clínica de la paciente es hacia una médula aplásica, incluso fibrótica, con marcada acentuación de la displasia mieloide.

El único tratamiento efectivo para los SMD y la AF en los niños es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). La importancia de la identificación de los SIC como desencadenantes de SMD en la infancia radica en el hecho de que se debe emplear un acondicionamiento pretrasplante específico para estos síndromes, por su alta sensibilidad a la radiación ioni-

zante y a los citostáticos (especialmente a los agentes alquilantes), y a la necesidad de un seguimiento durante toda la vida por el alto índice de neoplasias epiteliales, riesgo que no se elimina con el TPH⁴.

4. El tratamiento de los SMD y la AF en la infancia es el TPH alogénico con acondicionamientos de baja intensidad.

Recordar que:

1. Ante un niño con citopenias es obligado descartar el SMD y la AF como posibles causas.
2. La clasificación, causas, implicaciones pronósticas y terapéuticas de los SMD en pediatría son específicas de este grupo etario y diferentes de las de los adultos.
3. Ante el diagnóstico de un SMD en un niño es obligado descartar los SIC, especialmente la AF, como agentes desencadenantes.

Bibliografía

1. Locatelli F, Zecca M, Pession A, Maserati E, De Stefano P, Severi F. Myelodysplastic syndromes: the pediatric point of view. *Haematologica* 1995; 80: 268-79.
2. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennet JM, Kerndrup G, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003; 17: 277-82.
3. Taylor AM. Chromosome instability syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 631-44.
4. Sagaseta M, Molina J, Lezáun I, Valiente A, Durán G. Anemia de Fanconi. Consideraciones actuales. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2003; 26:63-78.