



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2019-2020

CASOS CLÍNICOS DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Ed. Cont. Lab. Clin 46: 107 - 121

PACIENTE JOVEN CON DOLOR LUMBAR Y PARESTESIAS.

Javier Nieto Moragas.

Laboratori Clínic Territorial de Girona; Hospital Universitari Dr Josep Trueta; Girona.

David Cruz Garcia.

Laboratori d'Hematologia ICO Girona; Hospital Universitari Dr Josep Trueta; Girona.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Historia clínica: paciente varón de 31 años, exfumador de 1 paquete/día y sin antecedentes patológicos. No toma ningún tratamiento farmacológico ni tiene antecedentes quirúrgicos. Acude a Urgencias por un dolor dorso-lumbar de 1 semana de evolución que lo relaciona con contracturas musculares.

Exploración física: Durante el episodio el paciente presentó diversos síntomas: del primero al cuarto día aparecieron parestesias en la extremidad inferior izquierda, el quinto día parestesias en ambas extremidades inferiores y el sexto dificultad para caminar. El paciente se encuentra consciente y orientado, sin petequias ni equimosis ni adenopatías.

Pruebas complementarias:

Pruebas de imagen

Se realiza un TAC que revela una masa dorsal que invade el canal espinal. En la resonancia magnética nuclear se objetiva una lesión sólida extradural en D5-D7 izquierda con participación intracanal y afectación ósea.

Control analítico

Se realizó una punción lumbar para analizar el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 1:

Parámetro	Resultado
Hematíes (/μL)	50
Leucocitos (/μL)	4
Glucosa (mg/dL)	50
Proteínas totales (mg/dL)	25,3
Tinción de Gram	Negativo
Cultivo	Negativo
Tinta china	Negativo

Tabla 1: Resultados del recuento celular, determinación bioquímica y pruebas de microbiología en LCR.

No se realizó el diferencial leucocitario en LCR al existir un recuento por debajo del límite establecido (<10 leucocitos/μL).

En las pruebas de hemostasia los tiempos de coagulación fueron normales con un D-Dímero de 358 ng/ml (Valor de referencia <230 ng/ml). En las demás pruebas bioquímicas sólo la proteína c reactiva presentó valores elevados de 1,61 mg/dL (Valor de referencia: <0,5 mg/dl).

Parámetro	Resultados	Valores de referencia
Leucocitos (10 ⁹ /L)	3,53	4,4 – 11,3
Eritrocitos (10 ¹² /L)	4,1	4,5 – 5,5
Hemoglobina (g/dL)	10,4	13 – 18
Hematocrito (%)	31	43 – 49
Volumen corpuscular medio (VCM) (fL)	91,1	80 – 96
Hemoglobina corpuscular media (HCM) (pg)	33,0	27 – 32
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (g/dL)	30	32 – 36
Plaquetas (10 ⁹ /L)	61	150 – 450
Neutrófilos (%)	38,8	50 – 70
Linfocitos (%)	32,3	25 – 40
Monocitos (%)	28,0	1 – 12
Eosinófilos (%)	0,3	≤7
Basófilos (%)	0,3	≤2
Neutrófilos (10 ⁹ /L)	1,37	–
Linfocitos (10 ⁹ /L)	1,14	–
Monocitos (10 ⁹ /L)	1,00	–
Eosinófilos (10 ⁹ /L)	0,01	–
Basófilos (10 ⁹ /L)	0,01	–
Granulocitos inmaduros (%)	22,9	–

Tabla 2: Resultados del recuento celular y del diferencial leucocitario del analizador.

En el hemograma destacó una pancitopenia y las alarmas cualitativas del analizador fueron las de *Neutropenia*, *Abnormal Lymph/Blast?*, *Left Shift?* y *Trombopenia*. En la Figura 1

se puede observar la distribución de las poblaciones leucocitarias que se obtiene del canal *White blood cell differential channel* (WDF) en la muestra del paciente y en una muestra de referencia.

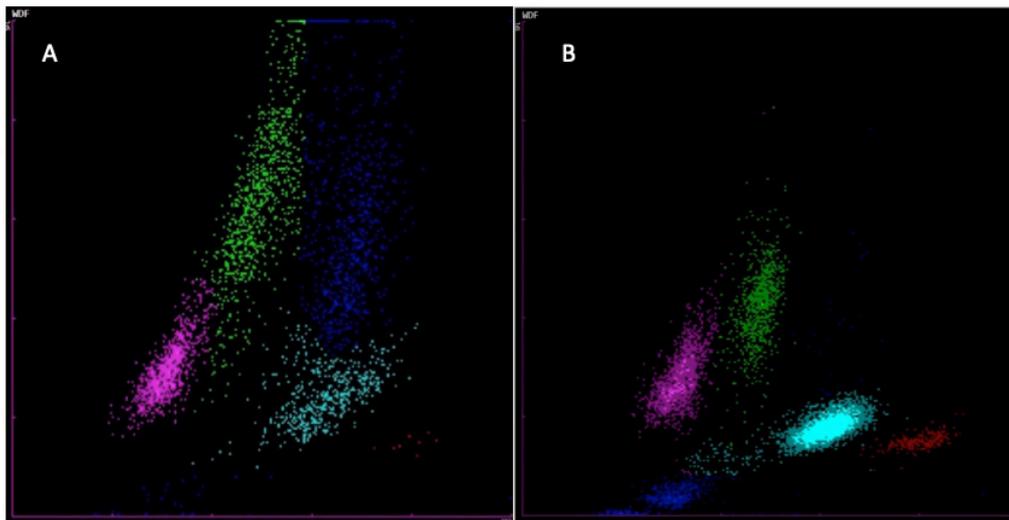


Figura 1 A-B: Representación gráfica (escategrama) del diferencial leucocitario proporcionado por el canal WDF del analizador Sysmex XN. Los leucocitos se distribuyen en función de su complejidad (eje de las abscisas) y de su fluorescencia (eje de las ordenadas). En color rosa se muestran los linfocitos, en color verde los monocitos, de color azul claro los neutrófilos y en color rojo los eosinófilos. A: escategrama del paciente en el que se observa presencia de células de alta fluorescencia identificados como monocitos. B: escategrama de una muestra control.

Se abrió el canal de células inmaduras (WPC) y el de plaquetas inmaduras (PLT-F) durante el retest al existir las alarmas de *"Abnormal Lymph/Blast?"* y *"Trombopenia"*. En la Figura 2 se muestra el gráfico del canal WPC y un esquema de la distribución teórica de las poblaciones. La alarma de *"Abnormal Lymph/Blast?"* fue sustituida por *"Abnormal Lymph"* con un valor máximo en la escala de unidades arbitrarias del canal. En la representación gráfica del canal WPC se observó una población (de color rojo) con una dispersión anómala.

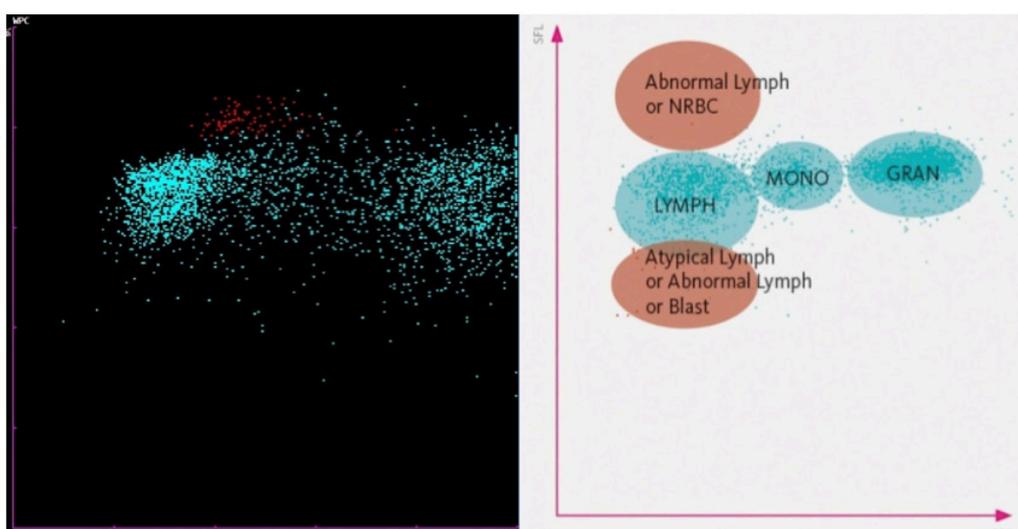


Figura 2 A-B: Canal de detección de células inmaduras WPC en el analizador Sysmex XN. A: Existe una población identificada en rojo en la parte superior izquierda que se identifican como células inmaduras. B: Esquema de la distribución gráfica de las células.

El índice de plaquetas fluoradas (IPF) fue del 3,0 % (valor de referencia: <9.0 %).

Se realizó la extensión de sangre periférica y tinción para el estudio morfológico para comprobar si existían células atípicas. En la Figura 3 se encuentran algunas de las imágenes de las subpoblaciones. El recuento diferencial leucocitario manual fue de 22,2 % neutrófilos, 63,1 % linfocitos, 4,3 % monocitos, 0,1 % eosinófilos, 0,2 % basófilos, 0,7 % mielocitos, 1,4 % metamielocitos y 8 % de células de aspecto inmaduro.

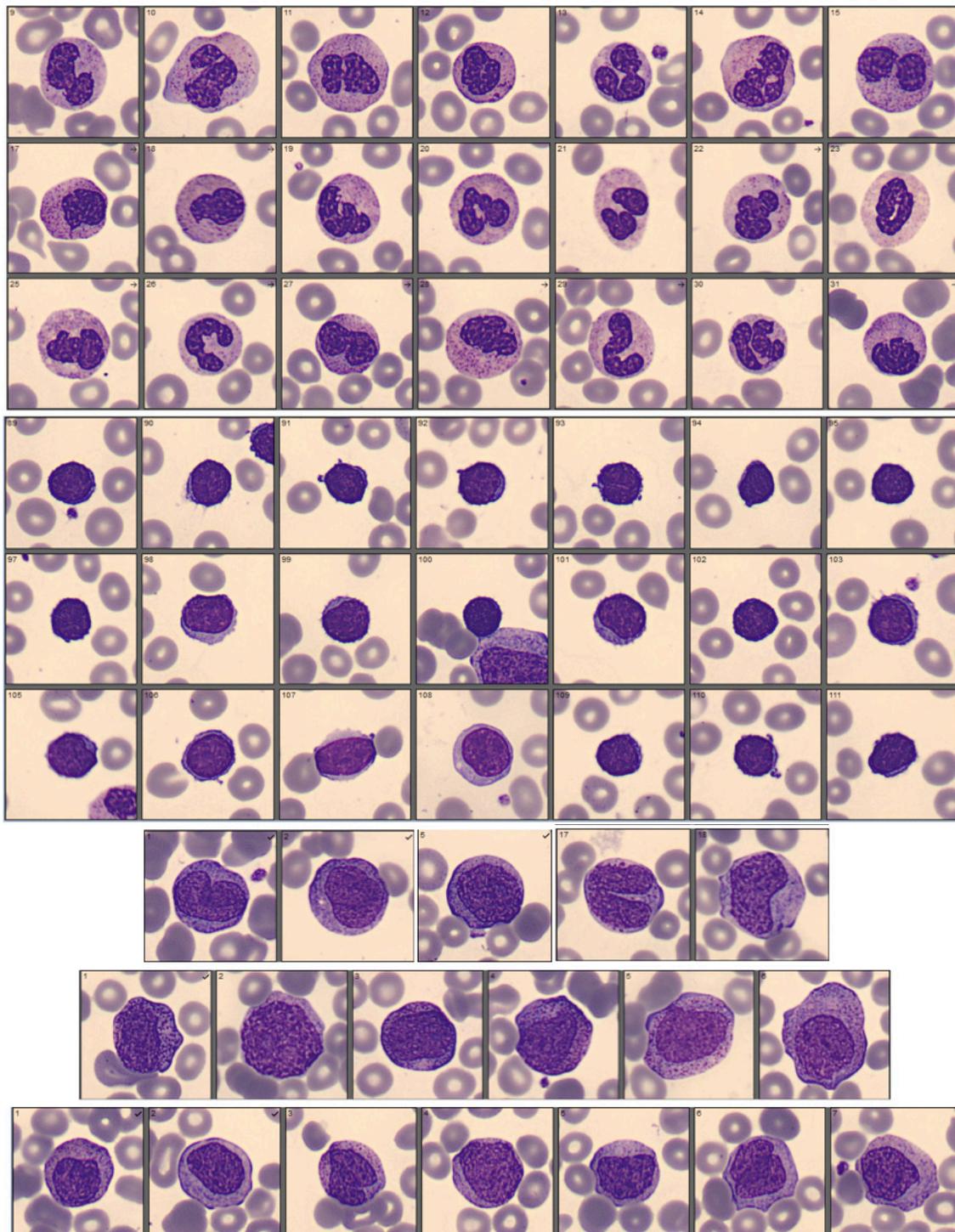


Figura 3: Imágenes de la serie leucocitaria (continúa en la siguiente página).

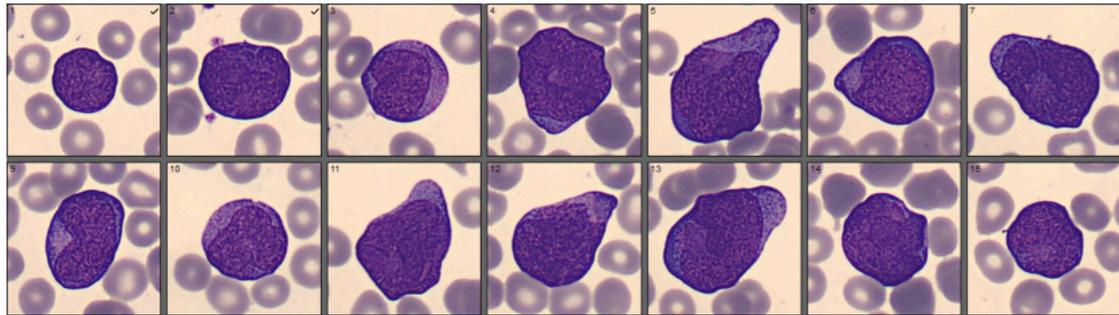


Figura 3: (continuación Imágenes de la serie leucocitaria).

Durante la revisión de la extensión de sangre periférica se observó una ligera poiquilocitosis con algún dracriocito y se verificó la trombopenia sin hallar ningún agregado plaquetar (Figura 4).

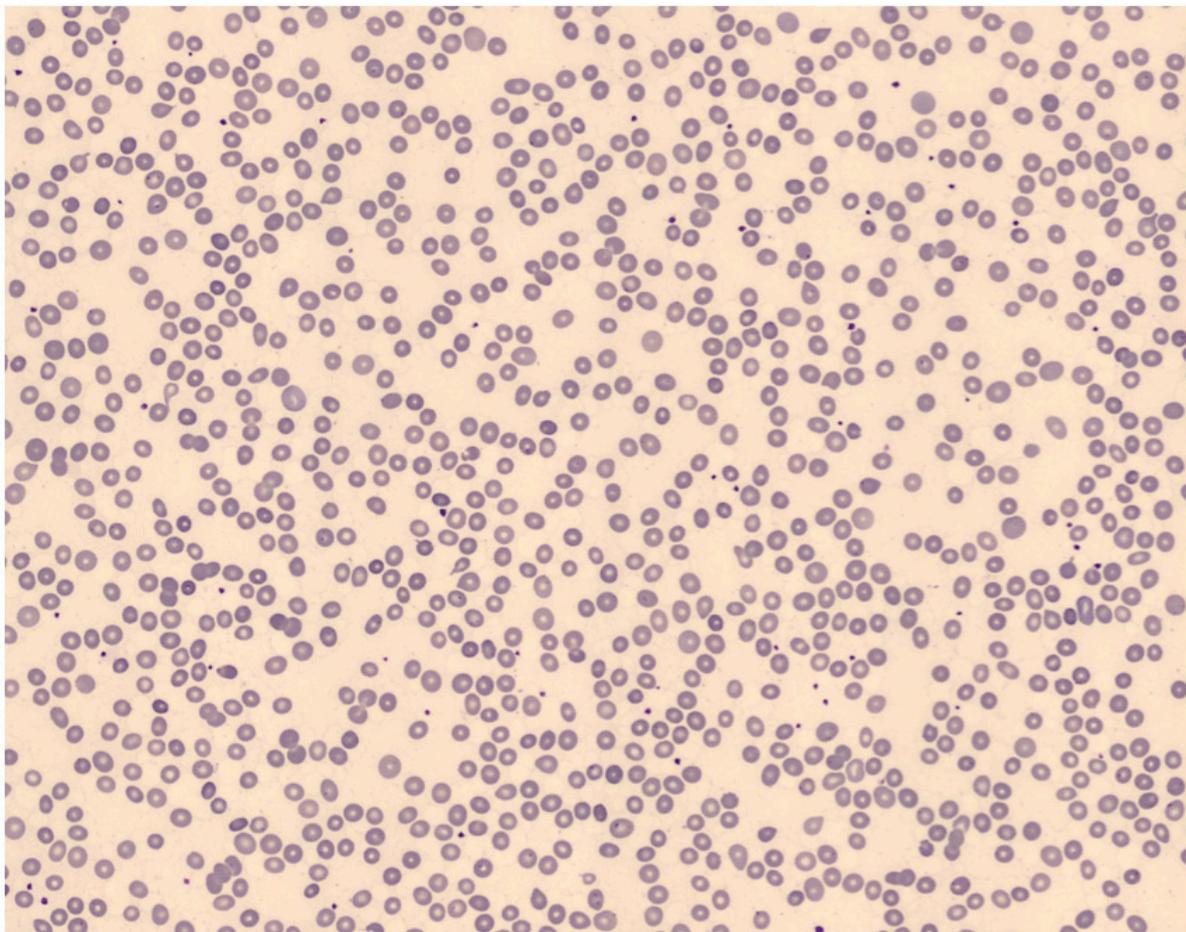


Figura 4: Imagen de la extensión de sangre periférica en la que se observa la serie roja y plaquetar.

Durante la guardia se realizó interconsulta con el servicio de Neurocirugía que valoró una intervención quirúrgica de urgencias para realizar una laminectomía descompresora de la zona ante la posibilidad de que se instaure una paraparesis permanente. Durante la cirugía se tomaron muestras de la masa ocupante de espacio para realizar el estudio histológico.

Orientación Diagnóstica

Con los datos del laboratorio, la información del hemograma, la dispersión de las subpoblaciones en el gráfico y la morfología de los elementos en sangre periférica, y a la espera de los resultados de la biopsia, ¿qué orientación diagnóstica sería la más probable?

- A. Neoplasia sólida
- B. Neurocisticercosis
- C. Síndrome mielodisplásico.
- D. Leucemia mieloide crónica
- E. Leucemia aguda mieloide
- F. Linfoma Difuso de Células B.
- G. Otras opciones.

BIBLIOGRAFÍA

Seifert R, Bulkeley W, Zhang L, et al. A practical approach to diagnose soft tissue myeloid sarcoma preceding or coinciding with acute myeloid leukemia. *Ann Diagn Pathol* 2014;18:253-260.

Dayton V, Williams S, McKenna RW, et al. Unusual extramedullary hematopoietic neoplasms in lymph nodes. *Hum Path* 2017;62:13-22.

Solh M, Solomon S, Morris L, et al. Extramedullary acute myelogenous leukemia. *Blood Rev* 2016;30(5):333-9

Bakst RL, Tallman MS, Douer D, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(14):3785-93.

Cervantes G, Cayci Z. Intracranial CNS Manifestations of Myeloid Sarcoma in Patients with Acute Myeloid Leukemia: Review of the Literature and Three Case Reports from the Author's Institution. *J Clin Med* 2015;4:1102-1112.

Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.

Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. Quinta edición. FEHH. Editorial Acción Médica. Madrid,2006.

Merino A. Manual de citología de sangre periférica. Acción Médica. Madrid,2005.

COMISIÓN DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Anna Merino (*Presidenta*), M^a José Alcaide, Eduardo Arellano, Laura Bigorra, Ángel Molina, Cristian Morales, Javier Nieto, M^a Elena Redin, María Sanz de Pedro, Maite Serrando, Xavier Tejedor, Eloisa Urrechaga, Teresa Villalba.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, N. Giménez, A. Merino, A. Peña, N. Rico (*Presidenta*), M. Rodríguez, T. Rodríguez, P. Rodríguez, C. Sánchez, M. Serrando, MC. Villà, JA. Wong.

ISBN 978-84-09-12873-0 – Junio 2020 (recibido para publicación Junio 2019)

RESOLUCIÓN DEL CASO

Con los resultados de hematología se procedió a estudiar la etiología de la pancitopenia (hemoglobina: 10,4 g/dL, leucocitos: $3,53 \times 10^9/L$ y plaquetas: $61 \times 10^9/L$). El canal WDF del diferencial leucocitario mostró una dispersión anómala y una población identificada como monocitos (en verde) con una dispersión y posicionamiento en el *escategrama* diferente a la referencia. En el canal WPC se observa una población con dispersión compatible con elementos atípicos.

Tras el recuento manual de las subpoblaciones en sangre periférica se confirmó la neutropenia (recuento absoluto: $0,78 \times 10^9/L$) en presencia de algún granulocito inmaduro (0,7 % mielocitos, 1,4 % metamielocitos) sin ser concordante con los resultados del autoanalizador (22 % de granulocitos inmaduros). En el estudio morfológico se observó algún neutrófilo con el núcleo hiposegmentado tipo pseudo-Pelguer Hüet (Figura 5) y se determinó un 8 % de blastos de morfología heterogénea, tamaño mediano/grande, relación núcleo/citoplasma elevada, núcleo de cromatina laxa con algunos elementos que presentan nucléolo aparente y con algún bastón de Auer (Figura 6).



Figura 5: Algunos neutrófilos hiposegmentados tipo pseudo-Pelguer Hüet.

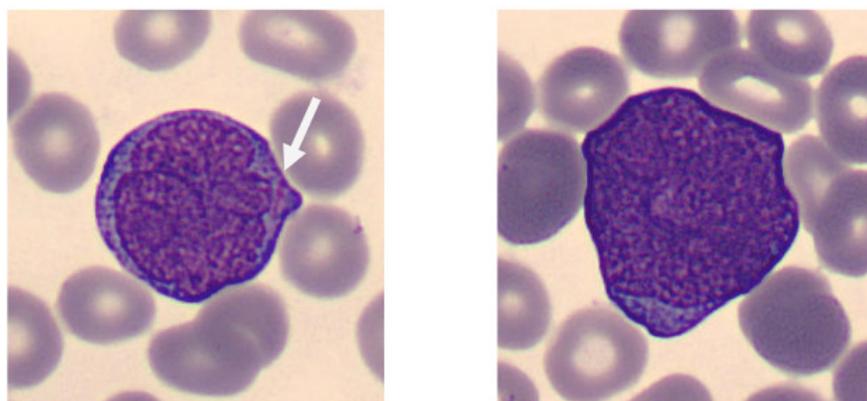


Figura 6: Blastos de morfología heterogénea, tamaño mediano/grande, relación núcleo/citoplasma elevada, núcleo de cromatina laxa. Se observa un bastón de Auer en la primera imagen (flecha blanca) (continúa en la siguiente página).

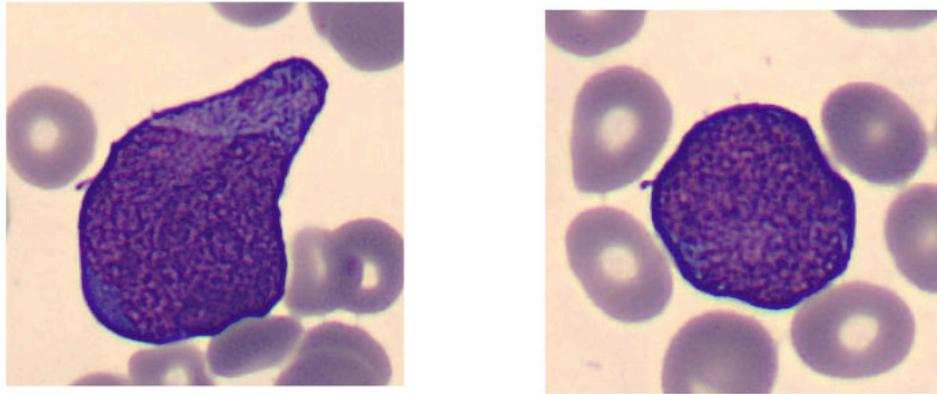


Figura 6 C-D: Blastos de morfología heterogénea, tamaño mediano/grande, relación núcleo/citoplasma elevada, núcleo de cromatina laxa.

El estudio morfológico de la serie roja reveló una poiquilocitosis con la presencia de dacriocitos en sangre periférica (Figura 7).

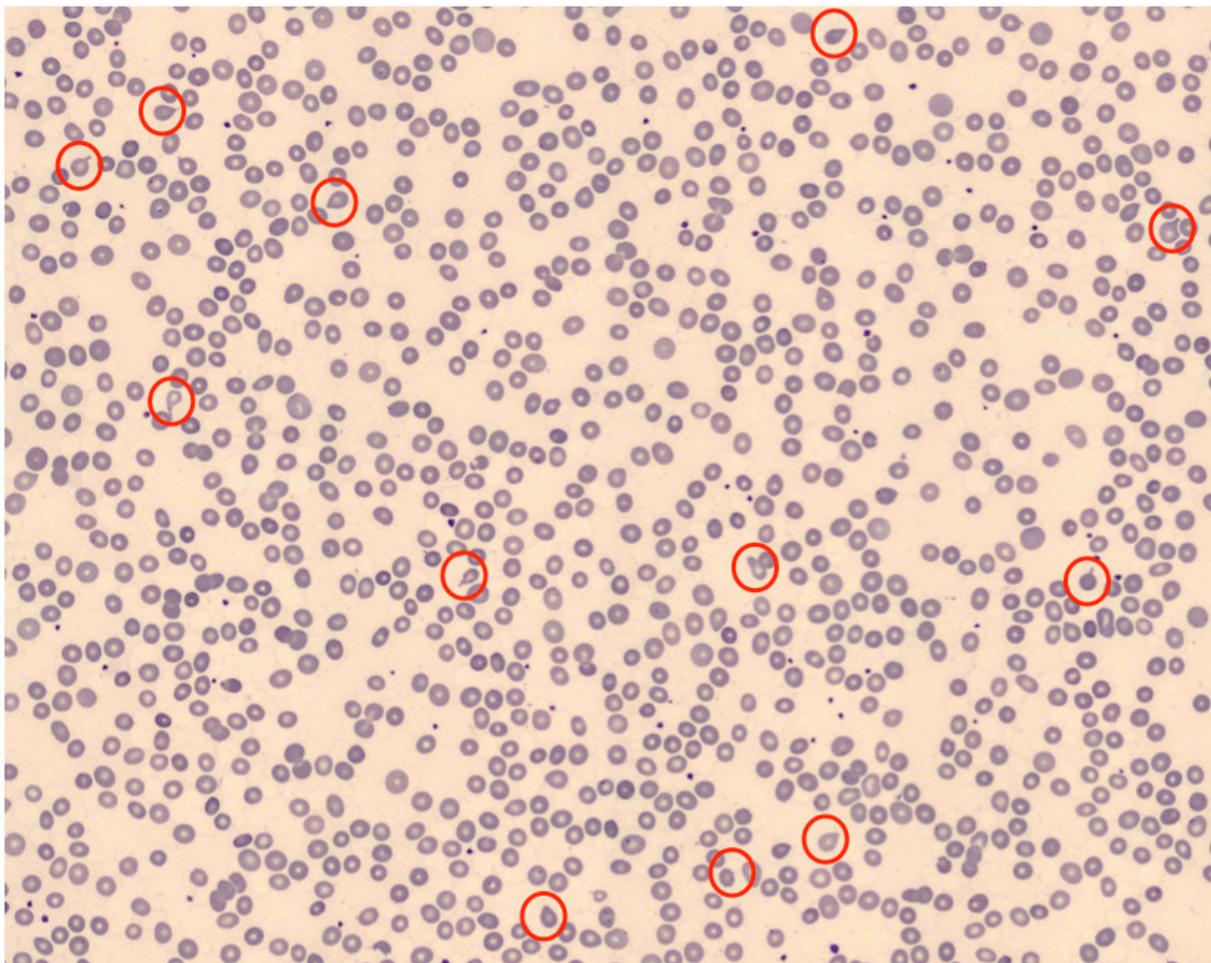


Figura 7: Presencia de algún dacriocito en sangre periférica.

Los resultados de la biopsia de la masa localizada en la zona meníngea fueron los siguientes:

- Histología: se observa una infiltración difusa de partes blandas por células mononucleadas, con núcleo redondo, cromatina fina y con algún nucléolo (Figura 8).

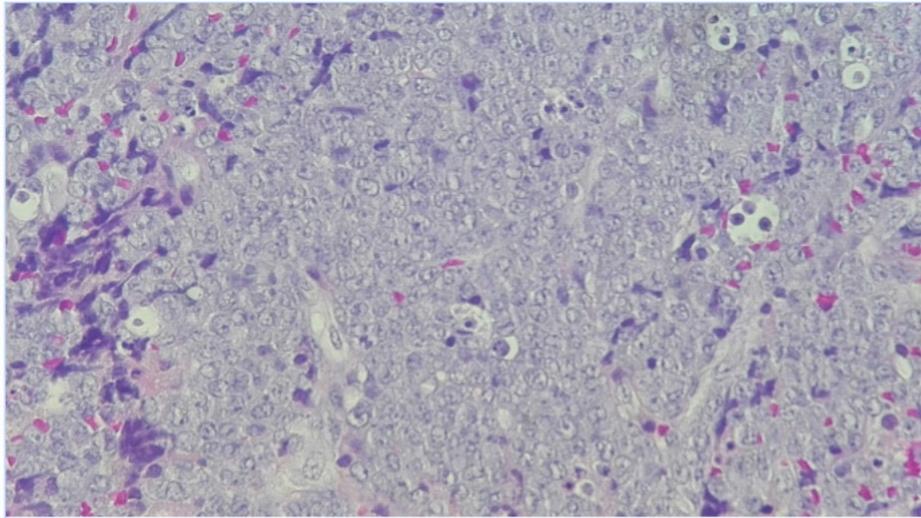


Figura 8: Infiltración difusa en la zona meníngea por blastos con diferenciación mielóide.

- Inmunohistoquímica: positividad para mieloperoxidasa, CD33, CD34 y CD56 (Figura 9).

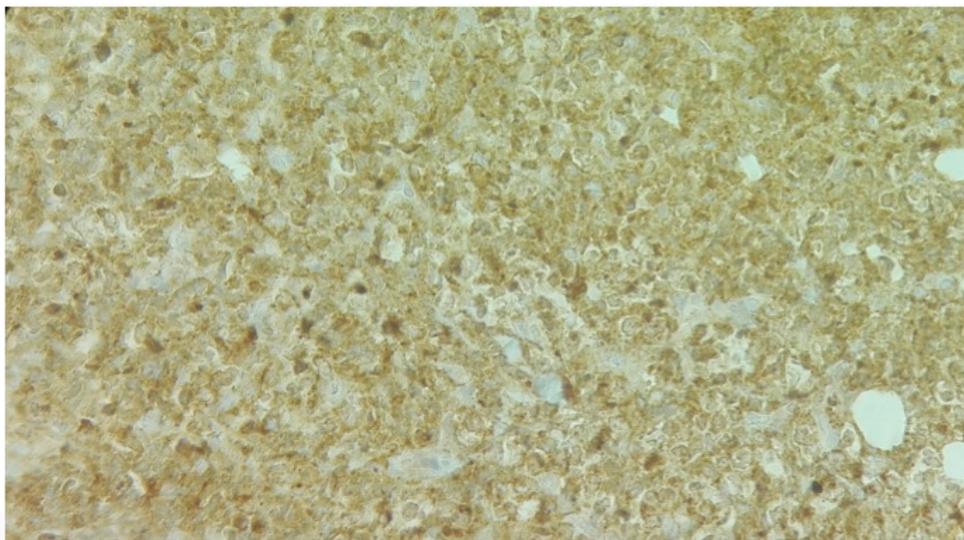
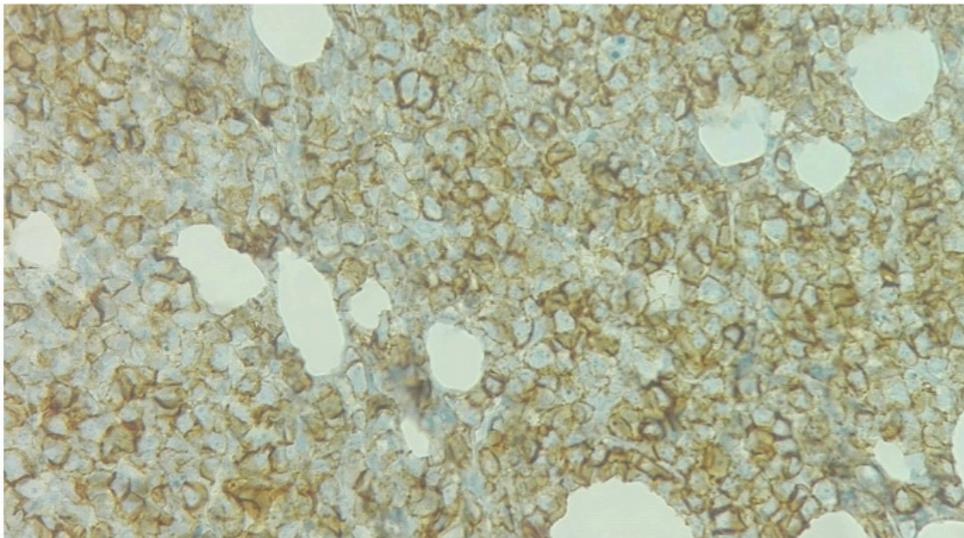


Figura 9: Arriba: Inmunohistoquímica positiva para CD56. Abajo: Positividad para mieloperoxidasa.

Se amplió el estudio de médula ósea obteniendo los siguientes resultados:

- **Citología:** se observa un 76 % de blastos de tamaño heterogéneo, elevada relación núcleo/citoplasma y núcleo con cromatina laxa de contorno reniforme. Se observa algún bastón de Auer.
- **Citometría:** expresión de marcadores de inmadurez CD34 y CD117, expresión de CD123 y HLA-DR parcial. Positividad para MPO/CD33/CD13p y expresión aberrante de CD56.
- **Citogenética:** 45X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[16]
- **Biología Molecular:** *NPM1* y *FLT3 wild type*, *ckIT* mutación *D816V*.

El conjunto de resultados permitió llegar al diagnóstico de

Leucemia Aguda Mieloide con t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1 9896/3 concomitante con sarcoma mieloides.

Evolución y tratamiento

Tras la cirugía, el paciente ingresó en la planta de Hematología y Oncología. Se inició la quimioterapia de inducción con idarrubicina y citarabina según protocolo.

Previo al tratamiento intratecal se realizó una punción lumbar y se solicitó un recuento celular, bioquímica, cultivo microbiológico e inmunofenotipo. El recuento fue de 4 leucocitos/ μ l, no se observaron hematíes y la glucorraquia y proteinorraquia fueron normales. En el cultivo no creció ningún microorganismo y el inmunofenotipo de 939 eventos no se observó positividad para CD34, CD33, CD117, CD13, HLA-DR.

Tras el tratamiento, el paciente presentó respuesta citológica y molecular completa y en la resonancia magnética nuclear se observó una disminución de la lesión localizada a nivel epidural lateral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El sarcoma mieloides (SM) se caracteriza por una infiltración y proliferación de blastos mieloides indiferenciados o con ciertos rasgos de maduración en una localización distinta a la médula ósea, generalmente en tejidos blandos. Por definición, esta patología provoca una tumoración y la desaparición de la arquitectura del tejido original. En 1811 fue descrito por primera vez y en 1853 se le asignó el nombre de "cloroma" debido a una intensa coloración verde relacionada con la expresión de mieloperoxidasa. La patología puede presentarse en un rango de edad amplio (26 a 60 años) y también se han descrito en niños. En la bibliografía se ha descrito hasta un 75 % de error durante el diagnóstico del SM por ser confundidos con otras patologías como los síndromes linfoproliferativos (SLP), melanoma o carcinoma indiferenciado. En el caso de un paciente adulto el diagnóstico diferencial de SM debe centrarse en descartar algunos SLP como el linfoma B difuso de células grandes B (LDCG-B).

La Sociedad Europea de Hematología (ESH) reconoce 4 tipos de SM:

- **SM concurrente a LAM.** Se ha observado en un 17 % de casos en el momento del diagnóstico de novo de LAM y es uno de los casos más frecuentes en que se presenta esta patología.
- **Recaída extramedular de LAM.** La incidencia de recaída de una LAM en forma de SM es del 5-12 %. Se ha descrito una mayor incidencia en grupos hemotransplantados frente a grupos tratados con quimioterapia.
- **Transformación de neoplasia mieloproliferativa (NMP), síndrome mielodisplásico (SMD) u otras patologías hematológicas.** Hasta un 9 % en casos de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase de aceleración o SMD.
- **SM aislado.** No son frecuentes y en estos casos se ha observado el desarrollo de una LAM en un periodo de tiempo de 5-12 meses.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el SM como entidad propia que forma parte del grupo de Leucemias Agudas Mieloides (LAM) (ver Tabla 1). La misma clasificación determina que si se detecta expresión leucémica se debe establecer el diagnóstico de leucemia aguda prevaleciendo por delante del SM.

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms
AML with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL with <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i>
AML with mutated <i>NPM1</i>
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i>
Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i>
AML with myelodysplasia-related changes
Therapy-related myeloid neoplasms
AML, NOS
AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/monocytic leukemia
Pure erythroid leukemia
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma
Myeloid proliferations related to Down syndrome
Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
Myeloid leukemia associated with Down syndrome

Tabla 1: Revisión del 2016 de la clasificación de la OMS de las Leucemias Agudas Mieloides.

Los mecanismos de migración e infiltración de las células inmaduras en los diferentes órganos no han sido descritos. Se ha observado una mayor recurrencia de SM en piel y nodos linfáticos, siendo la primera y segunda localización más frecuente respectivamente, y en otros órganos como testículos, peritoneo y tracto gastrointestinal. En raras ocasiones se han observado múltiples órganos afectados, sin embargo algunos SLP pueden afectar de forma simultánea múltiples nodos linfáticos y otros órganos como SNC o tracto gastrointestinal.

Las moléculas de adhesión y las quimiocinas juegan un papel importante a la hora de dirigir las células hacia su órgano diana. Se ha asociado la expresión de la molécula de adhesión CD56 (*Cluster Differentiation 56* o también denominada *Neural cell adhesion molecule* (NCAM) con la aparición de SM en ciertos órganos que expresan el receptor de esta quimiocina como en ovario, testículos, mama y sistema digestivo. Por otro lado se ha observado una expresión de antígenos propios de linfocitos T por parte de células inmaduras que infiltran la piel produciendo una *Leucemia cutis*. Otro factor que puede explicar por qué se describen mayor número de casos de SM en ciertos órganos como el sistema nervioso central o las gónadas es que estos órganos confieren un aislamiento frente al sistema inmune gracias a sus barreras inherentes.

Las manifestaciones clínicas del sarcoma mielóide son diversas y dependen de la localización del tumor, siendo la mayor parte de ellos el resultado del efecto de una masa ocupante de espacio. La tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear permiten detectar la lesión y descartar hematomas y abscesos, pese a que pueden ocurrir de manera espontánea en casos de una LAM.

El hemograma y la posterior citología en sangre periférica son claves para la detección de células inmaduras. Un recuento anómalo de algunas o las tres series, como el caso que se presenta con una pancitopenia, puede ser un primer signo de alarma de LAM. El diferencial leucocitario determinado por los autoanalizadores es el resultado del análisis morfométrico de las subpoblaciones. Los porcentajes deben ser complementados con la representación gráfica para detectar una dispersión anómala o una identificación errónea. En el caso que nos ocupa se observó en el canal WDF una dispersión en la representación gráfica anómala y un porcentaje de monocitos del 28 %. En el canal WPC se observó una población con una distribución teórica típica de linfocitos atípicos o eritroblastos, pero que no se correspondió tras la revisión manual de la extensión de sangre periférica.

Durante la revisión del frotis sanguíneo en un caso de leucemia aguda, la morfología de los blastos puede ser muy heterogénea. Es frecuente determinar un tamaño mediano o grande, una relación núcleo/citoplasma elevada y un núcleo de cromatina laxa a veces con algún nucléolo. En determinados casos, se observa una granulación fina u otras inclusiones como los bastones de Auer. Este hallazgo requirió la confirmación del diagnóstico mediante el estudio citológico de médula ósea, la determinación del inmunofenotipo y pruebas de biología molecular.

La inmunohistoquímica de la biopsia puede ser de interpretación difícil para confirmar la presencia del SM. La migración de granulocitos a los tejidos puede responder a diferentes estímulos, sin embargo no es frecuente observar células inmaduras o con mínima maduración infiltrar tejidos provocando un cambio en la arquitectura original.

La positividad para marcadores como lisozima, CD33, CD43, CD68 es típica en sarcomas mieloides y sarcomas monocíticos y la mieloperoxidasa (MPO) y CD117 solo en sarcomas mieloides. Estos marcadores permiten descartar otras entidades como algunos síndromes linfoproliferativos. El marcador CD45 es específico de células de origen hematológico y se recomienda su uso en casos de neoplasia de origen incierto pese a que en ciertos casos su expresión puede estar disminuida como en los blastos con escasa diferenciación. La detección del antígeno S100, MART-1 O HMB-45 y de citoqueratina como AE1/AE3 puede ayudar a detectar metástasis por melanomas o carcinomas indiferenciados. Por otro lado, no se recomienda el uso de CD34 debido a que los SM de estirpe monocítica no lo expresan. En su lugar se recomienda utilizar el marcador HLA-DR. El uso de marcadores típicos de linfocitos T como CD2, CD4 y CD7 no permite descartar el SM, ya que se han descrito casos de expresión aberrante. Una expresión negativa de CD20 y CD79a pueden ser de utilidad para dejar caer un SLP de célula B.

En algunos casos de SM el estudio de médula ósea puede no ser concluyente, pero debe realizarse para confirmar la extensión de la patología. Las guías internacionales recomiendan el uso de los marcadores citados anteriormente para confirmar la presencia de LAM.

Según la *European Leukemia Net*, la Leucemia Aguda Mieloide con t(8; 21) (q22; q22) *RUNX1-RUNX1T1* se considera de bajo riesgo y habitualmente no requiere de trasplante alogénico. Sin embargo se ha descrito una menor tasa de supervivencia a los 5 años en pacientes con SM y afectación medular comparados con otras LAM sin hallazgos de SM, incluso en casos de buen pronóstico como la t(8; 21) (q22; q22). Por otro lado, una presentación aislada de SM es de mejor pronóstico que con expresión leucémica. También existe un mejor pronóstico si la patología se detecta en gónadas, ojos o tracto gastrointestinal comparado con tejidos blandos, tejidos linfoides o sistema nervioso central.

La detección de las alteraciones genéticas permite valorar el pronóstico y el tratamiento en pacientes con LAM concomitantes o no al SM. La translocación (8; 21) (q22; q22) y la inversión (16) (p13.1; q22) han sido asociadas a una mayor frecuencia de SM. Otras alteraciones como la translocación (16; 16) (p13.1; q22) o la trisomía del cromosoma 8 se han relacionado con la aparición de SM en el tracto gastrointestinal y mama o en la piel.

El estudio de mutaciones que afectan a los genes reguladores de la vía de transducción de la señal intracelular como el *NPM1*, *FLT3*, *RAS* y *ckIT* tienen un peso importante en el pronóstico y en el tratamiento de las LAM y sin embargo, éste no se ha establecido en casos de SM. El seguimiento de los pacientes con LAM se realiza mediante la detección de estas mutaciones para determinar la enfermedad mínima residual.

Puntos a recordar

- La revisión de la morfología celular de sangre periférica permite detectar alteraciones morfológicas. En este caso, se han observado blastos con cierta diferenciación mieloide, que difieren de los linfocitos variantes típicos de síndromes linfoproliferativos.
- El sarcoma mieloide es una hemopatía con una baja incidencia y que puede presentarse de forma aislada, concomitante a una leucemia aguda mieloide o bien en forma de recaída o agudización de una hemopatía (LAM o LMC).
- La presencia de SM aislado confiere un buen pronóstico, pero si se presenta junto con una LAM existe una menor tasa de supervivencia que en casos de LAM aislada.
- Se ha asociado la expresión de CD56 por parte de las células inmaduras y ciertas alteraciones genéticas como la t(8; 21) (q22; q22) y la inv(16) (p13.1; q22) al hallazgo de sarcoma mieloide.