



Fundación JL Castaño  
**SEQC**

**SEQC**<sup>ML</sup>  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2020-2021

## CASOS CLÍNICOS DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Ed. Cont. Lab. Clin 48: 33 - 45

---

### **VARÓN DE 56 AÑOS CON PANCITOPENIA A ESTUDIO**

*Xavier Tejedor Ganduxé*

*Laboratori Clínic Metropolitana Nord-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.  
Badalona*

#### **EXPOSICIÓN DEL CASO CLÍNICO**

**Historia Clínica:** Paciente varón de 56 años sin alergias medicamentosas conocidas, fumador de 7-8 cigarrillos/día y consumidor de 1 UBE (unidad de bebida estándar) al día no superando así los 30 gramos de alcohol diarios.

Procedente de una familia de 5 hermanos en la que ningún miembro refirió haber presentado patologías de interés.

Como antecedentes personales de interés clínico destacó un diagnóstico de hipertensión y dislipemia en tratamiento desde el año 2017.

#### **Proceso actual**

El paciente acudió al servicio de Urgencias del hospital por un cuadro de dolor centro-torácico atípico y astenia.

No presentaba fiebre, tos, ni tampoco dolor abdominal.

No mostraba signos de pérdida de peso ni síndrome tóxico asociado a síntomas B (fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso).

#### **Exploración física**

Cavidad oral sin lesiones. No se palparon adenopatías periféricas.

Tonos cardíacos regulares y no se auscultaron soplos ni extratonos.

Presentaba hipoventilación en ambas bases pulmonares. Eupneico en reposo sin necesidad de oxigenoterapia.

---

Abdomen blando y depresible, sin dolor a la palpación. No se palparon masas ni visceromegalias y con peristaltismo presente.

Extremidades inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

## **Exploración complementaria**

### **TAC toracoabdominal**

Derrame pleural bilateral, atelectasias segmentarias bilaterales.

Adenoma suprarrenal derecho de 46 mm.

Hígado de dimensiones normales, sin lesiones focales ni signos de hepatopatía.

Vía biliar intra y extra hepática no dilatada. Eje espleno-portal permeable, no dilatado.

Páncreas, bazo y suprarrenal izquierda de dimensiones, estructura y morfología normales.

Ambos riñones con dimensiones conservadas, córtex regular y captación i excreción normal del contraste.

Estructuras gastrointestinales sin alteraciones.

No se detectaron adenopatías retroperitoneales ni en el resto de territorios estudiados.

### **Análisis sanguíneo**

Para algunas magnitudes bioquímicas séricas (glucosa, BUN, creatinina, proteínas totales, albúmina, PCR, bilirrubina total,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) se mostraron valores dentro de intervalos de referencia según sexo y edad.

Aunque las enzimas de parénquima hepático mostraron valores de 54 U/L (intervalo de referencia 5-50U/L) para GOT y 87 U/L (intervalo de referencia 5-35U/L) para GPT.

El biomarcador de respuesta inflamatoria, PCR, presentó un valor de 102mg/L (intervalo de referencia 0-5mg/L). (**Figura 1A**)

El hemograma realizado puso de manifiesto una pancitopenia evidenciándose en la revisión del frotis sanguíneo un 6 % de blastos así como una leve mieleemia. Ante la sospecha de posible entidad hematológica se solicitó aspirado de médula ósea (AMO) y se ampliaron determinaciones bioquímicas de LDH y  $\beta_2$ microglobulina con valores dentro de intervalo de referencia.

### *Coagulación*

El estudio básico de hemostasia solamente destacó un valor de 633 mg/dL para el fibrinógeno (intervalo de referencia 150-450mg/dL). El estudio de anticoagulante lúpico mostró ser negativo.

### *Proteinograma*

El perfil de las diferentes fracciones mostró un patrón característico de inflamación con dosificación de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM dentro de intervalos de referencia.

### *Estudio immunohematológico*

La prueba de antiglobulina directa (test de Coombs Directo) fue negativa.

### *Estudio autoimmune*

La determinación de anticuerpos antinucleares fue negativa.

### *Análisis líquido cefalorraquídeo*

- Bioquímica: glucosa, proteínas, ADA y LDH dentro de valores de referencia
- Citología: Se observaron 42 hematies/mm<sup>3</sup> y algún linfocito de aspecto maduro.
- Citometria: No se detectó infiltración por blastos.

## **Evolución**

El paciente ingresó al servicio de Hematología Clínica de nuestro centro sin empeoramiento de su estado basal, pendiente del aspirado de médula ósea (AMO).

## **Estudio de sangre periférica**

### **Hemograma**

Destacó una anemia con una amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) próxima al 16 %, un valor absoluto de reticulocitos de  $70 \times 10^9/L$ , 3 eritroblastos por cada 100 leucocitos. La serie megacariocítica mostró un recuento de  $39 \times 10^9$  plaquetas/L y la serie blanca con leucocitos de  $3,6 \times 10^9/L$ , presentó una distribución del recuento diferencial con 6 % blastos, 1 % mielocito, 2 % metamielocitos, 3 % bandas, 30 % segmentados, 54 % linfocitos, 3 % monocitos, 1 % eosinófilos. (**Figura 1B**)

### **Revisión del frotis sangre periférica:**

Se observaron 6 % de blastos de tamaño medio-grande, con relación núcleo/citoplasma elevada, perfil nuclear irregular y núcleo de cromatina laxa e inmadura con presencia de

uno o más nucléolos evidentes; citoplasma escaso de basofilia reforzada y ausencia de granulación aparente. (Figura 2)

La morfología eritrocitaria puso de manifiesto solamente una ligera anisocitosis y el conteo de algunos eritroblastos circulantes. La serie granulocítica mostró algunos elementos inmaduros y granulación reforzada citoplasmática, mientras que la megacariocítica no ofreció alteraciones morfológicas destacables.

## **Estudio del aspirado de médula ósea**

### **Citología**

Médula ósea hipercelular representada en su mayor parte por células blásticas de aspecto limfoide que desplazaban el resto de celularidad hematopoyética habitual. Se observaba una infiltración por un 97 % de blastos de tamaño variable, con relación núcleo/citoplasma aumentada, contorno irregular, cromatina laxa; citoplasma prácticamente ausente y sin granulación. (Figura 1C)

### **Inmunfenotipo**

El estudio mostró un fenotipo de la población clonal compatible con células linfoblásticas tipo B con los siguientes marcadores a destacar: CD79a, CD34, CD45, CD66c, CD19, CD10, CD38.

### **Citogenética**

Se analizaron 20 metafases. Todas ellas presentaron un cariotipo de 46 cromosomas con una translocación entre 9q34 (ABL1) i 22q11.2 (BCR).

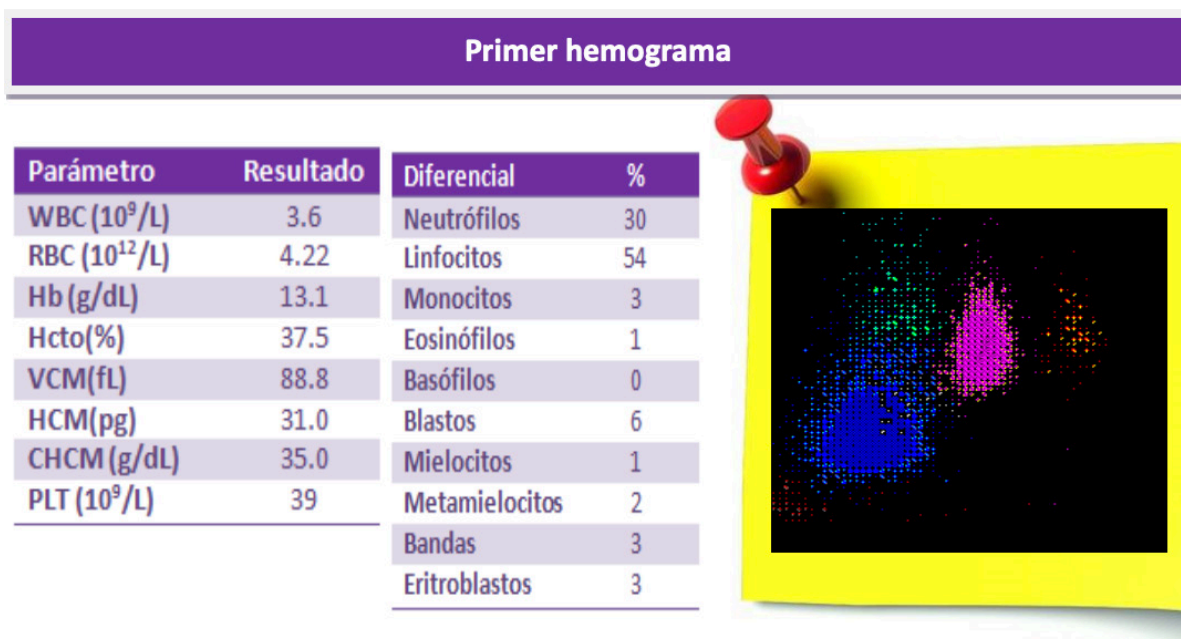
46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[20].

### **Biología Molecular**

Ratio de p190 de 75.93.

ESTUDIO SANGRE PERIFÉRICA			
MAGNITUD	RESULTADO	UNIDADES	INTERVALO REFERENCIA
<b>BIOQUÍMICA</b>			
GOT	54	U/L	5-50
GPT	87	U/L	5-35
PCR	102	mg/L	0-5
PROTEINOGRAMA	PATRÓN DE INFLAMACIÓN		
<b>HEMOSTASIA</b>			
FIBRINÓGENO	633	mg/dL	150-450
ANTICOAGULANTE LÚPICO	NEGATIVO	-----	NEGATIVO
<b>INMUNOHEMATOLOGIA</b>			
COOMBS DIRECTO	NEGATIVO	-----	NEGATIVO
<b>AUTOINMUNIDAD</b>			
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	NEGATIVO	-----	NEGATIVO

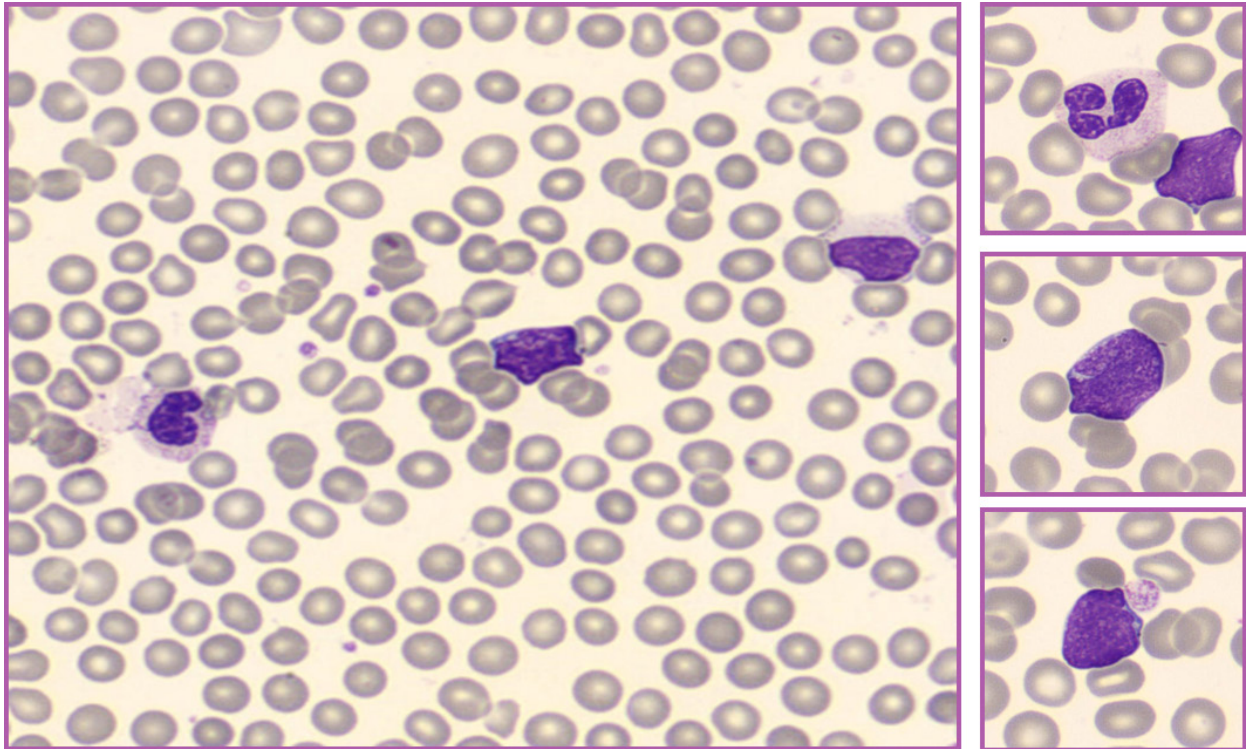
**Figura 1A.** Tabla resumen de algunos de los resultados más relevantes en sangre periférica.



**Figura 1B.** Diferencial leucocitario del primer hemograma, en el que destaca una población heterogénea en la región de los linfocitos.

ESTUDIO ASPIRADO MEDULAR	
PRUEBA	RESULTADO
• CITOLOGÍA	Médula hipercelular con un alto porcentaje de células blásticas
• INMUNOFENOTIPO	CD79a+, CD34+, CD45+, CD66c+, CD10+, CD38+
• CITOGENÉTICA	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[20]
• BIOLOGÍA MOLECULAR	Mutación BCR-ABL1 p190

**Figura 1C.** Tabla resumen de las pruebas practicadas en el aspirado medular.



**Figura 2.** Diversos campos de una extensión de sangre periférica teñida con May Grünwald-Giemsa (x1000) en los que destacan los blastos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este caso se centra en la presentación de una pancitopenia detectada en una analítica, tras la llegada del paciente al servicio de Urgencias del hospital con un cuadro de dolor centro torácico y astenia, mostrando el contraste entre los hallazgos del hemograma y los de la revisión del frotis sanguíneo que motivó el ingreso para posterior estudio del aspirado medular ante la sospecha evidente de una entidad hematológica subyacente.

Si bien la pancitopenia es un hallazgo analítico poco frecuente, la tecnología rápida y accesible a toda la población, permite ponerla de manifiesto al realizar un análisis rutinario en un paciente asintomático o en base a síntomas inespecíficos como en el caso presentado.

La gran mayoría de los casos de pancitopenia tienen un origen central, por afectación de la hematopoyesis (disminución de la producción de células, destrucción de los progenitores, ocupación de la médula ósea). Pueden también existir casos de origen periférico, por un consumo o destrucción aumentados de las células maduras (**Figura 3**)

Las pancitopenias constitucionales agrupan un conjunto de enfermedades hereditarias, debidas a mutaciones que interfieren con la hematopoyesis, causando fallo medular. La más conocida es la anemia de Fanconi, un trastorno de la reparación del ADN con hipersensibilidad al estrés oxidativo celular que se transmite de forma autosómica recesiva.

De las pancitopenias adquiridas, en los países occidentales, la etiología infecciosa es la causa más frecuente. Diversas infecciones pueden producir citopenias: la sepsis bacteriana supone la causa no neoplásica más frecuente de pancitopenia en el mundo occidental. Numerosas infecciones virales pueden causar citopenias (virus de la inmunodeficiencia humana, parvovirus B19, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, hepatitis...). También puede darse en otros cuadros, como la leishmaniasis visceral, la tuberculosis diseminada o la brucelosis.

También destacan las que presentan un origen tóxico tras la administración de quimioterapia y/o radioterapia en pacientes neoplásicos. Otros fármacos pueden causar mielotoxicidad (inmunosupresores, anticomiciales, antidepresivos, antiinflamatorios, alopurinol, etc.).

La pancitopenia causada por fármacos es casi siempre reversible una vez retirado el fármaco causante.

Dentro de las entidades hematológicas, las leucemias agudas, ocupan la médula ósea por blastos desplazando la hematopoyesis normal, lo que se manifiesta como pancitopenia en sangre periférica. Otras neoplasias, como los linfomas, los neuroblastomas o los sarcomas, pueden metastatizar en médula ósea, con el mismo resultado.

La aplasia medular adquirida es el resultado de la destrucción autoinmune de las células madre hematopoyéticas. El desencadenante es casi siempre desconocido, aunque se ha asociado a infecciones y reacciones idiosincrásicas a medicamentos.

Los síndromes mielodisplásicos, al presentar alteraciones clonales de la célula madre hematopoyética, conducen a una hematopoyesis ineficaz, con una médula ósea hiper celular, fenómenos de displasia y pancitopenia en sangre periférica.

También destacan los trastornos inmunitarios como el síndrome de activación macrófagica con acúmulo de linfocitos T y macrófagos activados (síndromes hemofagocíticos). Cursan con fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias debido a fenómenos hemofagocíticos en médula ósea.

Entre los trastornos por déficit alimentario, la anemia megaloblástica, (en la mayoría de los casos por déficit de vitamina B12), supone una de las causas más importantes de pancitopenia en los países en vías de desarrollo.



ETIOLOGIA DE LA PANCITOPENIA	
PRIMARIAS	
IDIOPÁTICA	
CONGÉNITA	
SECUNDARIAS	
TOXICIDAD EN QT/RT	
INFECCIÓN	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sepsis</li> <li>• viral</li> <li>• Virus Epstein Bar</li> <li>• Malaria</li> <li>• Fiebre entérica</li> <li>• Leishmania</li> </ul>	
HEMATOLÓGICO	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplasia medular</li> <li>• PTI</li> <li>• Blackfand-Diamond</li> <li>• Síndrome Evans</li> <li>• Anemia megalobástica</li> <li>• Síndromes mielodisplásicos</li> <li>• Leucemias agudas</li> </ul>	
TRANSTORNOS INMUNITARIOS	
NEOPLASIAS DE TUMORES SÓLIDOS	

Figura 3: Tabla resumen *Causas de pancitopenia*.

Volviendo al caso presentado, la pancitopenia detectada tuvo su origen en una leucemia aguda linfoblástica (LAL), una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico, cuya acumulación progresiva acaba por desplazar a las células normales conduciendo a una insuficiencia de la médula ósea y a la infiltración de diversos órganos. Si bien su mayor incidencia se da en la población infantil, no es infrecuente observarla en adolescentes y adultos jóvenes. Su presentación más allá de los 50 años de edad representa el 10-15 % de todos los casos.

Se distinguen dos tipos fundamentales de LAL: las de estirpe linfoide B y T. Son diversos los sistemas de clasificación, destacando en primer lugar la basada en rasgos citológicos, propuesta por el grupo cooperativo FAB (French-American-British), en la que se evalúan sistemáticamente características morfológicas relativas a tamaño, contorno nuclear, cromatina o citoplasma.

Sin embargo la clasificación inmunológica resulta imprescindible en el estudio de las LAL, adquiriendo mayor importancia que la clasificación meramente morfológica. Así, el inmunofenotipo de las células leucémicas en la LAL es el fundamento de la clasificación del European Group for the Immunological Characterization of Leukemias.

La incorporación de nuevas técnicas en el ámbito de la citogenética y la biología molecular, propició la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que supuso añadir



a los rasgos morfológicos y al inmunofenotipo, los cambios cromosómicos y genéticos más relevantes de las células leucémicas.

Así en todas las LAL pueden detectarse translocaciones cromosómicas y alteraciones en determinados genes que hacen variar el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad, como sucedió en nuestro paciente, en el que se demostró la translocación entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)]. Se considera la anomalía genética más común asociada a la LAL del adulto, aumentando la incidencia con la edad y alcanzando el 50 % de los pacientes diagnosticados mayores de 50 años. Ha demostrado ser la alteración que confiere peor pronóstico tanto en niños como en adultos que presentan LAL ya que estos pacientes presentan una resistencia a las terapias convencionales. En la era anterior a la aparición de los inhibidores de tirosina quinasa, con el uso de los tratamientos habituales utilizados en la LAL, la supervivencia a largo plazo se situaba alrededor del 10 %.

Con la introducción de los inhibidores tipo tirosina quinasa de primera generación (imatinib como primera línea de tratamiento), el pronóstico de estos enfermos ha mejorado considerablemente. Aunque utilizados en forma de monoterapia han llevado a la remisión completa en cerca del 90-100 % con un bajo perfil de toxicidad. Su combinación con los tratamientos convencionales ha llevado a una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo superior. Todo ello ha supuesto un incremento del número de pacientes elegibles para el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, considerado el tratamiento para el mantenimiento de la remisión completa en pacientes con LAL Ph+.

## BIBLIOGRAFIA

Burmeister T, Schwartz S, Bartram CR, Gokbuget N, Hoelzer D, Thiel E. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 2008;112:918–919.

Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multi-center Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002;99:1536–1543.

Imbert M, Scoazec JY, Mary JY, Jouzult H, Rochant H, Sultan C. Adult patients presenting with pancytopenia: a reappraisal of underlying pathology and diagnostic procedures in 213 cases. *Hematol Pathol*. 1989;3:159–167

Maury S, Huguet F, Leguay T, Lacombe F, Maynadie M, Girard S, et al. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010;95(2):324–8.

Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood*. 2002;100:1965–1971.

Qazi RA, Masood A. Diagnostic evaluation of Pancytopenia. *J Rawal Med Coll* 2002;6:30–33.

Raponi S, De Propriis MS, Intoppa S, Milani ML, Vitale A, Elia L, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(6):1098–107.

Santra G, Das BK. A cross-sectional study of the clinical profile and aetiological spectrum of pancytopenia in a tertiary care centre. *Singapore Med J*. 2010;51:806–812.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017.

Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foa R. The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2006;18:652–659.

Woessner S, Florensa L. *Leucemias agudas. Introducción al estudio de las leucemias agudas. Clasificación. Descripción de las distintas variedades. Formas especiales.* La Citología óptica en el Diagnóstico Hematológico. Madrid: Acción Medica, S.A y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia 2000; 415-433.

---

## **COMISIÓN DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA**

Maite Serrando (*Presidenta*), M<sup>a</sup> José Alcaide, Paula Argente del Castillo, Ángel Molina, Cristian Morales, Javier Nieto, M<sup>a</sup> Elena Redin, María Sanz de Pedro, Anna Merino, Xavier Tejedor, Eloisa Urrechaga, Teresa Villalba.

## **ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN**

D. Balsells, F. Calvo, A. Dayaldasani, A. Fabregat, N. Giménez, A. Merino, N. Rico (*Presidenta*), M. Rodríguez, T. Rodríguez, P. Rodríguez, M. Serrando, MC. Villà, JA. Wong.

ISBN 978-84-09-21181-4 Diciembre 2020 (Recibido para publicación Junio 2020)

## RESOLUCIÓN DEL CASO

En esta presentación se describe el caso de un paciente que consultó al servicio de urgencias del hospital por dolor torácico inespecífico y astenia, que tras objetivarse una pancitopenia en el hemograma solicitado se amplió revisión del frotis sanguíneo observándose hasta un 6 % de blastos, motivo por el cual fue sometido a un aspirado de médula ósea para realizar estudio citomorfológico, citoquímico, inmunofenotípico, citogenético y de biología molecular.

Los resultados del análisis inmunofenotípico y citogenético confirmaron la LAL con translocación 9:22, ampliándose el estudio molecular del gen de fusión bcr-abl, detectándose el transcrito de fusión p190.

Su interés reside en el análisis de magnitudes clásicas del hemograma así como en la revisión del frotis sanguíneo en el que destacaba la pancitopenia a la vez que se observaba la presencia de blastos de aspecto linfoide, un hecho poco frecuente en pacientes adultos por encima de los 50 años.

La LAL del adulto con translocación  $t(9;22)(q34;q11.2)$ , como se ha explicado dispone de unas herramientas diagnósticas eficientes que permiten abordar el tratamiento específico frente a esta mutación gracias a la irrupción, en el arsenal terapéutico, de los inhibidores de tirosinquinasa, mejorando así el pronóstico de estos paciente a largo plazo. Todo ello para garantizar su inclusión en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, con el objetivo de mantener la remisión completa alcanzada.

El diagnóstico diferencial de la pancitopenia realizado de forma adecuada pasa por la selección de diferentes pruebas de laboratorio, tal y como hemos repasado, combinándose pruebas rápidas y de bajo coste, pero con un rendimiento óptimo, con la ampliación, a posteriori, de pruebas de mayor complejidad y de mayor impacto económico pero que servirán para determinar el tratamiento dirigido al que deben someterse este tipo de pacientes.

## **RECORDAR QUE:**

El estudio de cualquier pancitopenia requiere un diagnóstico diferencial con una serie de entidades de etiología muy diversas, ya que a menudo la presentación clínica es variable y poco específica.

El estudio del AMO es esencial para valorar el origen central o periférico de esta entidad.

En la clasificación de las LAL, el inmunofenotipo de las células leucémicas así como los cambios cromosómicos y genéticos adquieren una relevancia central no solo en la información detallada del subtipo sino también en la estratificación pronóstica. En este sentido la clasificación OMS combina estos aspectos con los rasgos morfológicos más relevantes de las células leucémicas.

La LAL del adulto es una neoplasia hematológica poco frecuente en esta franja de edad en la que la anomalía genética más común es la  $t(9;22)(q34;q11.2)$ ; (BCR/ABL) asociada a mal pronóstico.

Aunque el hemograma con la fórmula leucocitaria y la revisión del frotis sanguíneo, se caracterizan por ser pruebas poco específicas en este diagnóstico, son el primer eslabón para seleccionar pruebas de mayor complejidad que deben servir para valorar el uso de un tratamiento dirigido.