

Caso 1. Anemia con blastos en sangre periférica

Patricia Carrascosa Mastell, M.^a Dolores Linares Latorre, Teresa Martínez Gaspar, Manuel Fernández-Delgado Momparler, Diana Margarita Trejos Carvajal, Juana M.^a Clavel Pía, Luis Serrano Picazo, Carolina Cañigral Ortiz, Aima Lancharro Anchel, Adriana Gascón Buj, Nuria Claros Barrachina, Raimundo García Boyero, Guillermo Cañigral Ferrando

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario de Castellón

› Motivo de consulta

Se trata de un varón de 66 años que acudió a su centro de atención primaria por clínica de 20 días de pérdida de apetito con saciedad precoz y mialgias, sensación de distermia sin fiebre objetivada y dolor abdominal en el hipogastrio.

› Historia clínica

El paciente no presentaba antecedentes personales de interés, salvo hiperplasia benigna de próstata y una fístula anal intervenida. Como hábitos tóxicos, era fumador de 4-5 cigarrillos al día.

› Pruebas complementarias

- **Hemograma:** hemoglobina (Hb) de 10,6 g/dL, volumen corpuscular medio (VCM) de 86,6 fL. Leucocitos: $9,28 \times 10^9/L$; fórmula automática: neutrófilos de $2,49 \times 10^9/L$, linfocitos de $3,60 \times 10^9/L$ y LUC de $2,540 \times 10^9/L$; plaquetas $101 \times 10^9/L$.

- En el **frotis de la sangre periférica** se observaba un 11% de células de aspecto blástico de mediano a gran tamaño, de hábito linfoide con escaso citoplasma basófilo en ocasiones vacuolado y un núcleo de contorno irregular, hendido en algunos elementos, cromatina laxa y visualización de uno o varios nucleolos (**Figura 1**).

- **Pruebas de hemostasia:** tiempo de protrombina (TP) 11'', IQ 88%, INR 1,10, tiempo tromboplastina parcial activado (TTPa) 25,5'' y fibrinógeno 441 mg/dL.

- **Bioquímica plasmática:** únicamente destacaba una LDH de 1.430 UI/L (230-460 UI/L).

- La **tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominopélvica** mostraba un cuadro poliadenopático supra- e infradiaphragmático con adenopatías que no solían superar los 2 cm de eje máximo. Además, se observaba una hepatomegalia y una esplenomegalia de 25 cm.

- Estudio de médula ósea: el aspirado medular no fue valorable por no obtenerse grumo, por lo que se realizó una biopsia de médula ósea. En el estudio citomorfológico de la impronta a pequeño aumento se observaban agrupaciones de células de aspecto blástico con elevada relación núcleo/citoplasma que, a mayor aumento, correspondían a blastos de hábito linfoide con escaso citoplasma basófilo, que en ocasiones eran vacuolados con núcleo irregular de cromatina laxa y uno o varios nucleolos (**Figura 2**).

- Estudio de inmunofenotipo: para el estudio de citometría de flujo se emplearon los paneles de EuroFlow, con muestras de sangre periférica. Se inició el estudio con el panel ALOT por sospecha de leucemia aguda (**Figura 3**), que mostraba una población del 24% de células CD34 negativas, que expresaban marcadores de célula B (CD19+ y CD79b+) en ausencia de marcadores de línea linfoide T y línea mieloide. Por ello, se realizó el panel de leucemia aguda linfoblástica B, en el que se observaba que estas células eran negativas para marcadores de inmadurez y expresaban CD20 y cyIgM, por lo que se amplió el estudio con el panel de neoplasias de células B maduras (**Figura 4**), en el cual la población de células patológicas expresaba CD5 y presentaba clonalidad kappa junto a expresión brillante de sIgM, mientras que eran negativas para CD10, CD200 y CD23.

- Estudio de hibridación *in situ* fluorescente (FISH): ante la sospecha diagnóstica de neoplasia de células B maduras se realizó el estudio de FISH para c-MYC

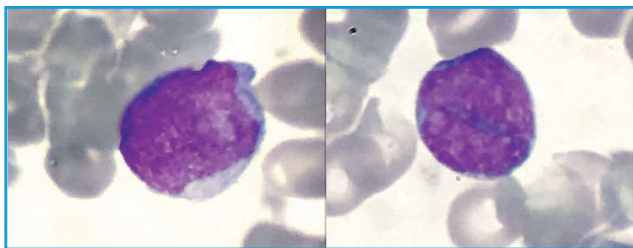


Figura 1. Sangre periférica (MGG) $\times 1.000$. Blastos de mediano a gran tamaño de aspecto linfoblástico.

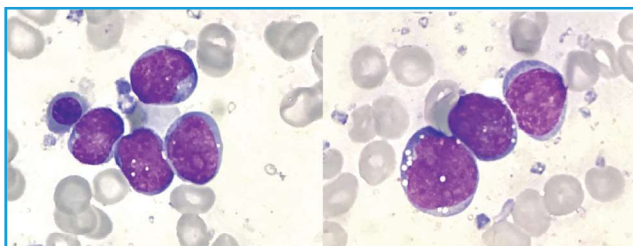


Figura 2. Impronta médula ósea (MGG) $\times 1.000$. Blastos de gran tamaño de hábito linfoide.

(sonda *break-apart*), BCL2, BCL6 y BCL1, detectándose solo la presencia del reordenamiento para c-MYC (Figuras 5 y 6).

- Histología de médula ósea: el estudio histológico de la biopsia medular confirma la infiltración nodular-intersticial del 70% por linfocitos atípicos maduros de línea B que expresaban por inmunohistoquímica c-

MYC y BCL2, además del marcador de proliferación Ki67 del 100%. Por lo que se concluyó que se trataba de una infiltración por linfoma de células del manto (LCM) en su variante blástica (Figura 7).

➤ Diagnóstico definitivo

En resumen y tras la integración de todos los estudios, se trataba de un LCM, variante blástica con reordenamiento c-myc, estadio IV y MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) de alto riesgo (score de 6).

➤ Evolución y tratamiento

El esquema terapéutico empleado en primera línea incluyó 6 ciclos de R-CHOP y R-DHAP alternantes, y se planteó la realización posterior de un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos y mantenimiento con rituximab. Se completó el tratamiento con profilaxis para el sistema nervioso central (SNC) administrando quimioterapia intratecal. Tras finalizar el sexto ciclo, el paciente acudió a urgencias por un cuadro de debilidad en ambas extremidades inferiores y un episodio de diplopía autolimitada, por lo que el paciente ingresa para su estudio, realizándose las siguientes pruebas complementarias:

- TAC craneal: sin hallazgos de patología isquémica o hemorrágica aguda.

- Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR): tanto por citometría como por citología y en varias punciones se descartó la presencia de infiltración del SNC por linfoma.

- Resonancia magnética nuclear (RMN): se objetivó una zona de compromiso extra-axial en la vertiente medial de la fosa media izquierda de tipo infiltrativo de 25 mm de extensión, caudal al seno cavernoso, que afectaba al *cavum* de Meckel con captación de contraste.

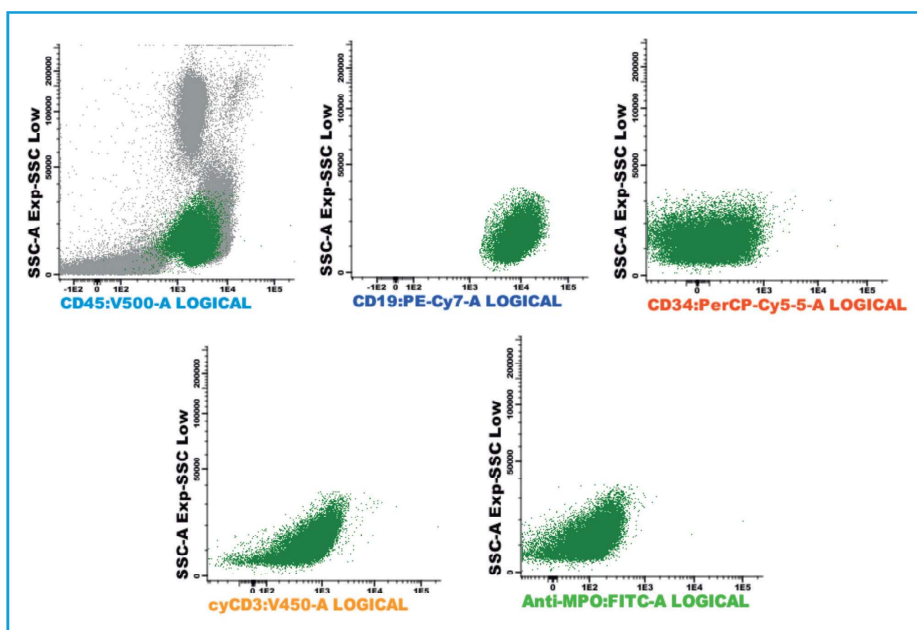


Figura 3. ALOT (EuroFlow) (sangre periférica): 24% de células localizadas en el área blástica que muestran positividad para marcadores de célula B (CD19+) y negatividad para marcadores de célula T y mieloide (cyCD3 y MPO-), así como CD34-.

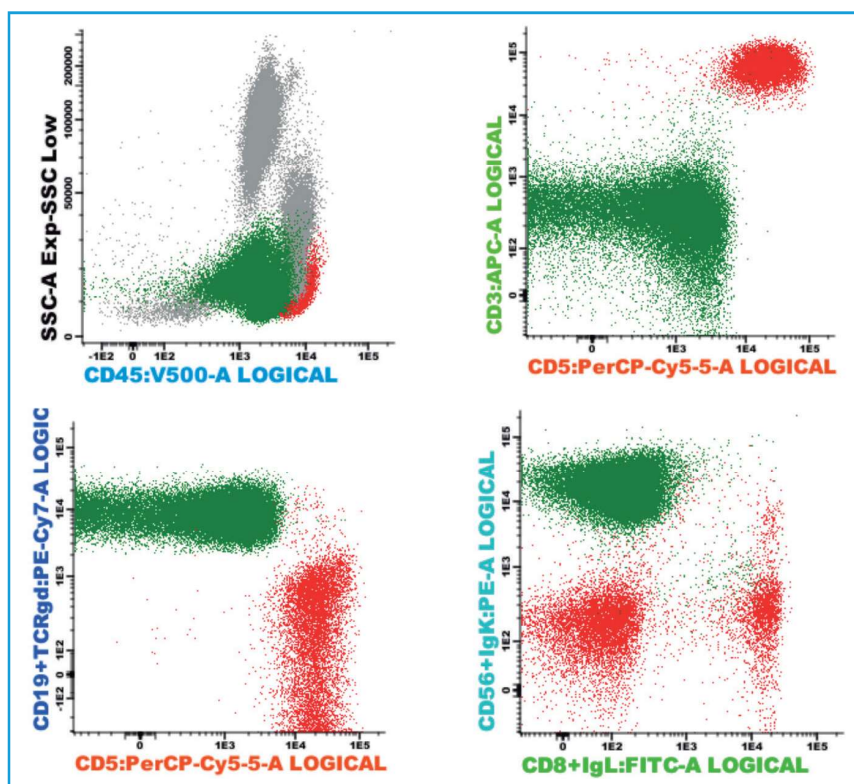


Figura 4. LST (EuroFlow) (sangre periférica): 37% de células localizadas en el área blástica que muestran CD5+ y monoclonalidad kappa.

• La tomografía por emisión de positrones (PET)-TAC reveló una infiltración tumoral nerviosa (temporal y retroorbitarias izquierdas, cérvico-dorsal derecha, intramedular y en raíces sacras) y ósea (al menos en

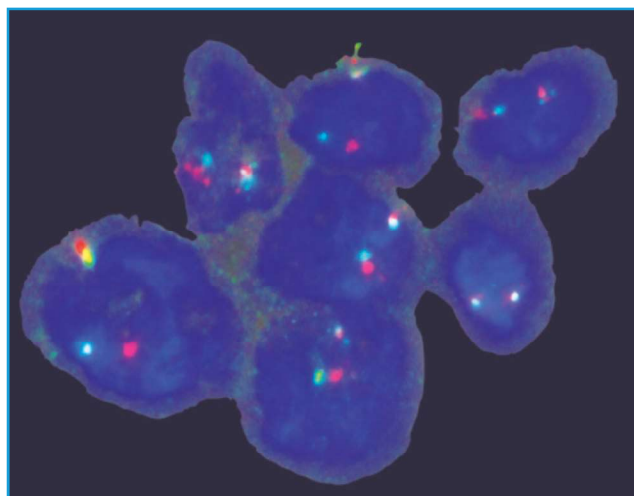


Figura 5. Hibridación *in situ* fluorescente (FISH), c-myc (*break-apart*). C-myc reordenado.

húmero, 7.ª costilla y fémur derechos, y sacro), además de una adenopatía mesentérica probablemente tumoral.

• **Estudio de médula ósea:** tanto el aspirado como la biopsia no mostraron evidencia de infiltración por linfoma.

Durante el ingreso, además de la focalidad neurológica mencionada, el paciente desarrolló una parálisis del III par craneal, por lo que se decide iniciar tratamiento con metotrexato a altas dosis y continuar con ibrutinib ante la alta sospecha diagnóstica de progresión de la enfermedad tanto en el SNC como sistémica, a pesar de no disponer de confirmación histológica. A los 12 días de iniciar el ibrutinib, el paciente consultó nuevamente por empeoramiento del estado general con dolor en hemicara izquierda, sobre todo mandibular y

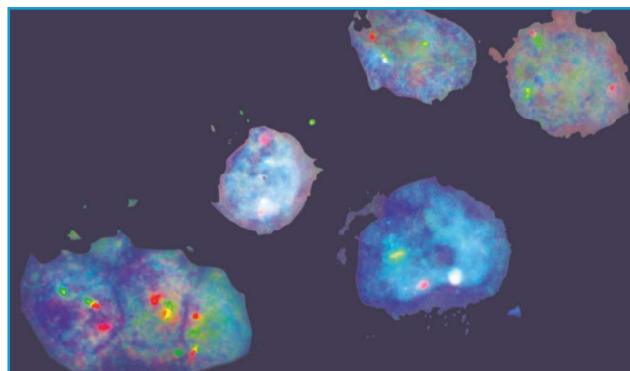


Figura 6. Hibridación *in situ* fluorescente (FISH), Bcl1 (*break-apart*). Bcl1 reordenado.

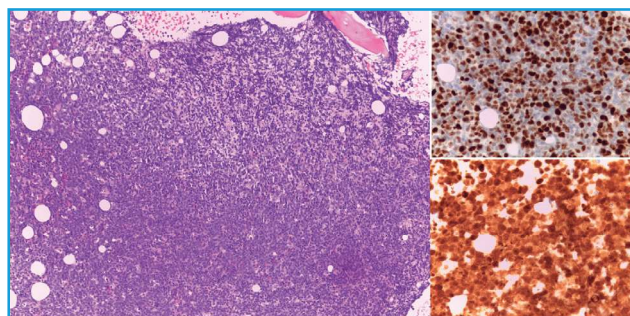


Figura 7. Médula ósea. Infiltración nódulo-intersticial por linfoma de células del manto variante blástica con expresión de c-myc.

en el hombro izquierdo; y una semana más tarde presentó un cuadro de deterioro del nivel de conciencia con mal estado general y arreactividad, rigidez nuchal y clínica comicial, así como deterioro respiratorio, siendo *exitus* a los pocos días.

» Discusión

El LCM es una neoplasia de células B maduras compuesto habitualmente por linfocitos de pequeño a mediano tamaño monomórficos y de núcleo con contorno irregular, en el que en más del 95% de los casos se detecta el oncogén de la ciclina D1. Habitualmente, conforman entre el 3 y el 10% de los linfomas no Hodgkin y se suelen presentar al diagnóstico en estadios avanzados (III-IV) con adenopatías, esplenomegalia y afectación medular, incluso leucemización.

Morfológicamente, se distinguen 2 variantes agresivas: la blástica, con células que asemejan linfoblastos con cromatina laxa y una alta relación núcleo/citoplasma; y la pleomórfica, con linfocitos grandes con núcleo oval e irregular, citoplasma pálido y frecuentemente con nucleolo marcado. Las otras 2 variantes morfológicas descritas son la de célula pequeña, con linfocitos muy parecidos a los de la leucemia linfática crónica, y la variante zona marginal-like, que asemeja células propias de la zona marginal o de aspecto más monocitoide.

El estudio inmunohistoquímico muestra positividad sIgM+, Bcl2+, CD5+, CD10-, Bcl6- y ciclina D1+. A nivel genético, es característica la presencia de la translocación t(11;14)(q13;q32) entre los genes IgH y CCND1. En algunas formas blásticas y de forma poco habitual se puede observar c-MYC reordenado, siendo la t(8;14)(q24;q32) la más frecuentemente asociada; estos casos suelen comportar una mayor agresividad.

El LCM variante blástica conforma el 30% de los LCM, suele presentar un elevado índice de proliferación (expresión de Ki67) y tiene un pronóstico desfavorable, siendo frecuente que se diagnostique al inicio de la enfermedad, a diferencia de la transformación blástica de la forma clásica. Su presentación clínica se asemeja a la forma clásica, aunque los estudios comparativos son escasos. Predominantemente, afecta a pacientes varones con una media de edad de presentación de 60 años.

Suele presentar una alta expresión de c-MYC y, de forma menos frecuente, amplificaciones y transloca-

ciones de dicho gen; suele ser relativamente frecuente su negatividad para CD5 con coexpresión de CD20 y CCND1. No hay alteraciones genéticas patognómicas que se den en la variante blástica que excluyan la variante clásica y la mayoría de las alteraciones moleculares se ven aumentadas en la variante blástica pero también se pueden observar en el manto clásico muy proliferativo, aunque se ha descrito con relativa frecuencia un aumento de aberrancias cromosómicas (deleciones y pérdidas de p16 y p21) y mutaciones en genes implicados en el ciclo celular (*ATM*, *TP53*, *ciclina-D1*, proteína antiapoptótica *BIRC3* y receptores *toll*, *UBR5*) así como mutaciones en genes implicados en la modificación de la cromatina (*WHSC1*, *MLL2*, *MEF2B*), *NOTCH1* y *NOTCH2*.

En cuanto al compromiso del SNC, un estudio retrospectivo de la European MCL Network estimó en un 4,1% su afectación (0,9% al diagnóstico), diferenciado en la variante blástica una mayor tasa de infiltración (28 vs. 10%; $p > 0,0001$). En otra serie, 33 de 608 LCM (5,4%) presentaban afectación del SNC y, de nuevo, uno de los factores de riesgo fue la variante blástica. Por ello, la profilaxis del SNC se debe considerar especialmente en dicha variante, aunque no hay datos sobre la eficacia de la profilaxis intratecal ni de la administración sistémica de metotrexato o altas dosis de citarabina en estos casos.

El linfoma del manto variedad blástica sigue siendo un reto tanto diagnóstico como terapéutico. Debido al curso clínico agresivo que presenta se recomiendan esquemas de tratamiento que contengan citarabina y el trasplante autólogo como consolidación. Sin embargo, los resultados de supervivencia a largo plazo son poco esperanzadores, por lo que han de considerarse otras estrategias (inmunoterapia, inclusión en ensayos clínicos), así como la realización de trasplante alogénico en fases iniciales en pacientes jóvenes.

» Conclusiones

- En ocasiones el LCM se encuentra al diagnóstico leucemizado, por lo que es necesaria una correcta valoración morfológica de la sangre periférica, así como complementar el estudio de la misma con inmunofenotipo y genética. Sin olvidar las posibles variantes morfológicas descritas en este tipo de linfoma. Por ello, es importante realizar un diagnóstico integrado (cito-

morfología, citometría, citogenética y anatomía patológica) y correlacionar bien la información que cada técnica nos aporta.

- Ante casos de LCM con morfología blástica se debe descartar una neoplasia de células B precursoras.

- Aunque típicamente el reordenamiento de *c-MYC* se asocia al linfoma de Burkitt, hay otras patologías linfoides que lo presentan, por lo que es muy importante un correcto diagnóstico diferencial.

- El caso expuesto sirve como ejemplo de la complejidad de las patologías hematológicas y de la necesidad de continuar revalorando su clasificación, así como nuevas estrategias terapéuticas que ayuden a mejorar la respuesta y el pronóstico de muchos pacientes.

› Bibliografía

- Chea CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34:1256-69.
- Dreyling M, Klapper W, Rule S. Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: still a diagnostic and therapeutic challenge! *Blood*. 2018 Dec 27;132(26):2722-9.
- Hu Z, Medeiros LJ, Chen Z, Chen W, Li S, Konopley SN, et al. Mantle cell lymphoma with MYC rearrangement. A report of 17 cases. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(2):216-24.
- Sander B, Quintanilla-Martínez L, Ott G, Xerri L, Kuzu I, Chan JKC, et al. Mantle cell lymphoma - a spectrum from indolent to aggressive disease. *Virchows Arch*. 2016 Mar;468(3):245-57.
- Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic Tissues. Revised 4th edition. WHO; 2017. pp. 286-90.