

Caso 4. Paciente varón de 74 años con linfocitosis. El valor de la citología en un caso atípico

Carlos de Miguel Sánchez¹, Diego Robles¹, Laida Cuevas¹, Ariane Unamunzaga¹, Ana Vega¹, Ana Santamaría¹, Ernesto Pérez Persona¹, Itziar Oiartzabal¹, Miren Gabilondo¹, Carlos Pisón¹, Gala Aglaia Méndez¹, Francisco Rodríguez¹, Ángel Pereda¹, Carmen Menchaca¹, Ingrid Parra¹, María Julia de Diego², María José Larráyo³, María José Calasanz³, Arantza Mendizábal¹, José María Guinea de Castro¹

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Álava, Txagorritxu, Vitoria; ² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Álava, Txagorritxu, Vitoria; ³ CIMA Lab Diagnostics, Universidad de Navarra, Pamplona

› Motivo de consulta

Se trata de un paciente asintomático. Se detectó leucocitosis a expensas de linfocitosis en un hemograma de rutina.

› Historia clínica

Es un paciente varón de 74 años, exfumador de 4 paquetes/año y enolismo grave, con antecedentes médicos de hipertensión arterial, hipertrofia benigna de próstata y adenocarcinoma de estómago, diagnosticado a los 58 años, que se trató mediante gastrectomía total y tratamiento quimioterápico complementario.

› Exploración física

Buen estado general, normohidratado y normoperfundido. Se palpaban adenopatías laterocervicales bilaterales de pequeño tamaño (diámetro máximo 2 centímetros). El resto de la exploración no mostró hallazgos de interés.

› Pruebas complementarias

• **Hemograma.** Hemoglobina: 128 g/L; volumen corpuscular medio: 89 fL; plaquetas: $130 \times 10^9/L$; leucocitos: $44,4 \times 10^9/L$ (neutrófilos: 6%; linfocitos: 91,4%; monocitos: 1,6%; eosinófilos: 0,7%; basófilos: 0,3%).

• **Bioquímica:** LDH sérica 496 U/L (125-250). Parámetros de función renal, pruebas de función hepática e ionograma dentro de los valores de normalidad.

• **Estudio morfológico de sangre periférica:** se observó un 93% de células linfoides, correspondiendo en su práctica totalidad a una población de linfocitos de pequeño-mediano tamaño con alta relación núcleo/citoplasma, núcleo habitualmente redondeado u oval de contorno regular y cromatina de aspecto condensado con frecuente presencia de nucléolo, habitualmente único y prominente, citoplasma escaso, intensamente basófilo y agranular, con frecuente formación de pequeños mamelones citoplasmáticos (Figuras 1 y 2).

• **Estudio de poblaciones linfocitarias:** con los hallazgos previos, se realizó en primer lugar un *screening* de poblaciones linfocitarias en sangre periférica según protocolo automatizado, con dispensación de muestra y anticuerpos mediante BD FACSTM Sample Prep Assistant III, empleando posteriormente un citómetro BD FACSTM Canto II con programa de análisis BD FACSTM Canto Software. En el estudio destacaba tan solo un leve aumento de las células NK -CD16+/CD56+ (22,79%), CD3+ (61,37%) y CD19+ (8,21%)– (Figura 3).

En vista de la discordancia de los hallazgos morfológicos con los resultados del análisis de poblaciones linfocitarias, se corroboró que, efectivamente, la muestra correspondía al paciente indicado y se repitió el estudio citométrico de subpoblaciones mediante el mismo procedimiento, siendo los datos obtenidos superponibles. Ante la persistencia de las divergencias, se solicitó un estudio inmunofenotípico ampliado en sangre periférica.

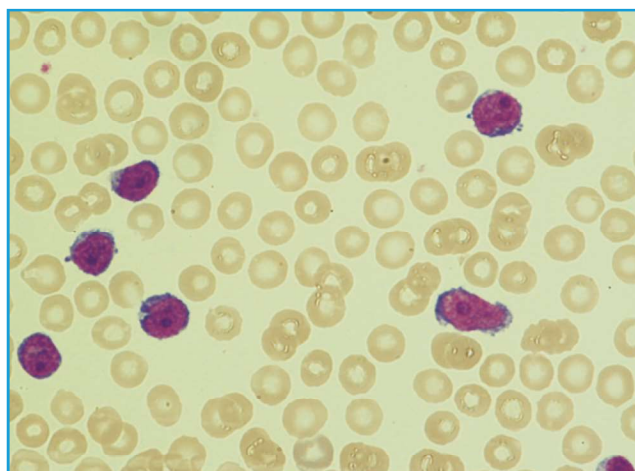


Figura 1. Extensión de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa, $\times 100$): células linfoides de pequeño-mediano tamaño, núcleo redondeado u oval con cromatina de aspecto condensado y nucléolo prominente, y citoplasma escaso, agranular e intensamente basófilo.

• **Citometría de flujo de sangre periférica.** Destacaba fundamentalmente la presencia de 2 poblaciones patológicas (**Figura 4**):

– En la región de linfocitos se detectó un **0,55%** de eventos respecto a la celularidad total que correspondió a una población linfocita T aberrante con ausencia de **CD3**, **CD8**, **CD19**, **CD56**, **TCR gamma-delta** y expresión de **CD4** y **CD5**.

– En la región **CD45** negativa destacó la presencia de un **78,5%** de eventos (respecto a la celularidad total) que correspondieron a una población linfocita T aberrante con escaso tamaño (**FSC**) y complejidad (**SSC**) que presentaba: ausencia de expresión de **CD45**, **CD8**, **CD19**, **CD33**, **CD34**, **CD56**, **HLADR**, **nuTdT**, **TCR gamma-delta** y expresión de **CD2**, **CD3**, **CD4**, **CD5**, **CD7** y **CD38**.

• **Aspirado de médula ósea.** Marcado incremento de la celu-

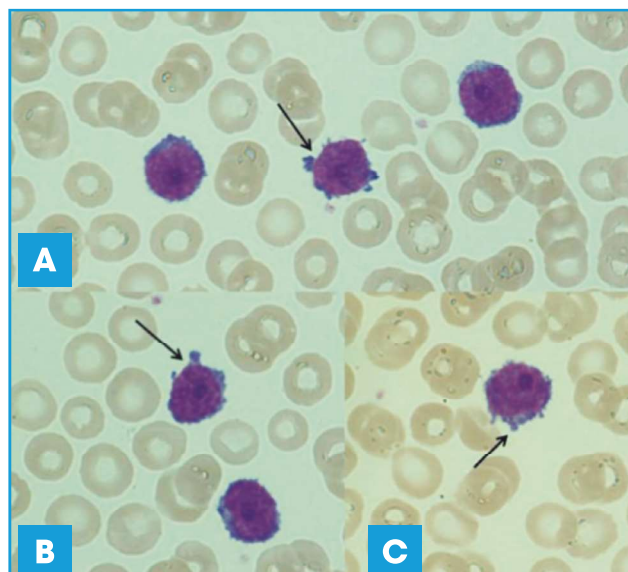


Figura 2. A, B, C: extensión de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa, $\times 100$). Presencia de pequeños mamelones o *blebs* citoplasmáticos en las células linfoides (flechas negras).

laridad, evidenciándose un 69% de infiltración por una población linfocita monomorfa de pequeño-mediano tamaño que desplazaba el resto de las líneas celulares y presentaba las siguientes características citológicas: núcleo redondeado, cromatina condensada con visualización de nucléolo (aunque menos frecuente

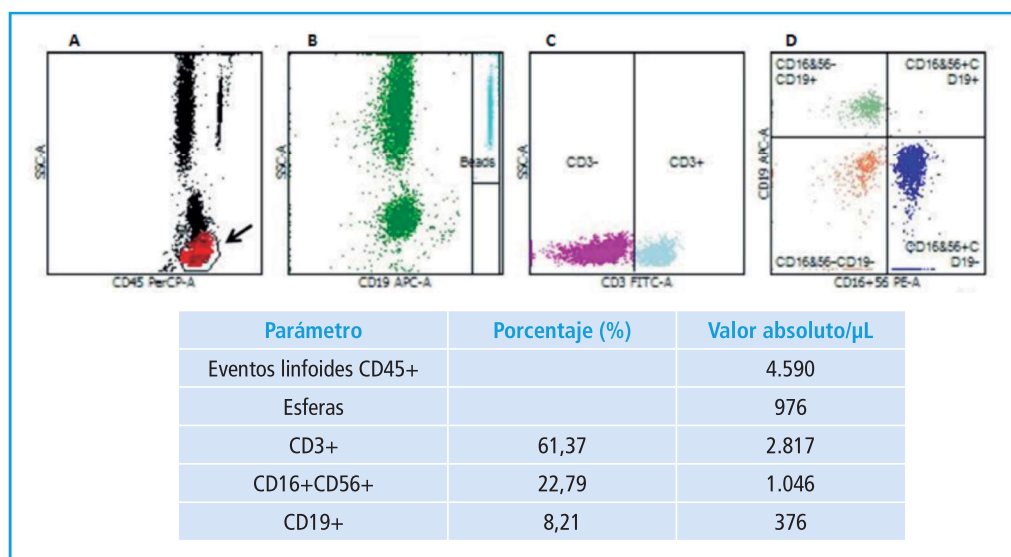


Figura 3. Análisis de poblaciones linfocitarias mediante BD FACSTM Canto II y BD FACSTM Canto Software. A: se muestra el área de análisis en la región linfocita de acuerdo con **SSC/CD45** (flecha negra); B: se observan las esferas (*beads*) que permiten la cuantificación absoluta de linfocitos; C: separación de linfocitos T (**CD3+**) (azul celeste) versus linfocitos no T (**CD3-**) (rosa); D: separación de linfocitos no T (**CD3-**) en linfocitos B (**CD16-/CD56-/CD19+**) (verde claro) y células NK (**CD16+/CD56+/CD19-**) (azul oscuro).

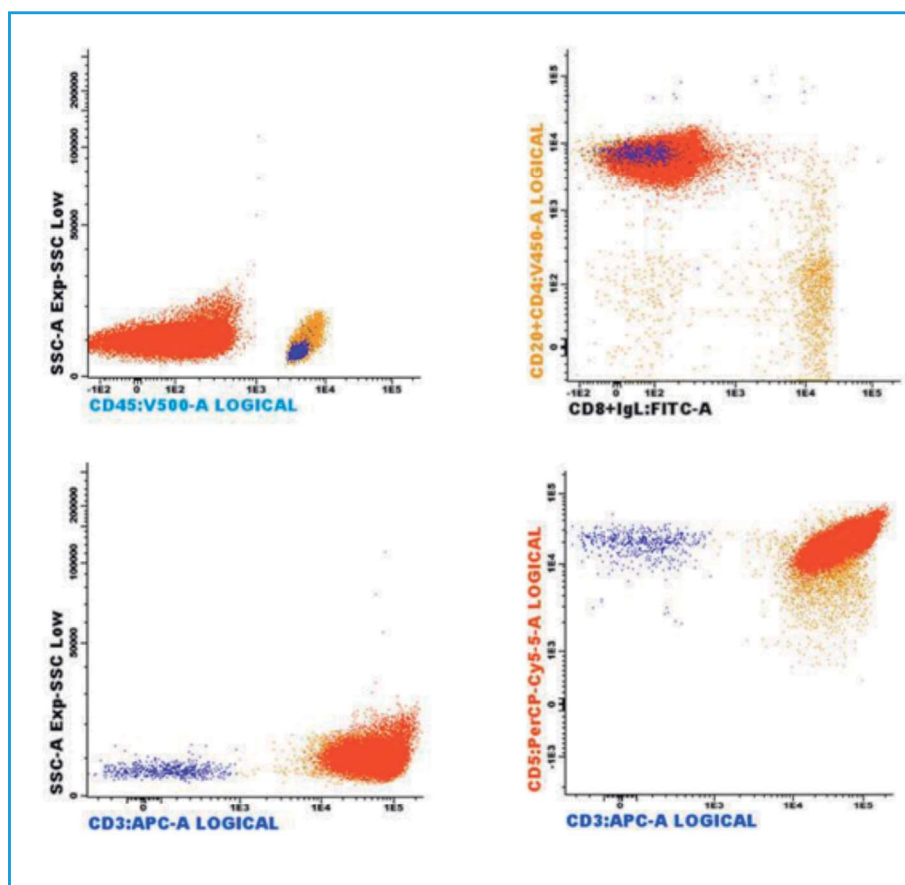


Figura 4. Citometría de flujo de sangre periférica. Coexistencia de una población linfóide T aberrante mayoritaria CD3+/CD4+/CD45- (naranja) y una segunda población linfóide T aberrante minoritaria CD3-/CD4+/CD45+ (azul). Población linfóide T residual normal (amarillo). Nota: no se muestra la población granulocítica y monocítica remanente.

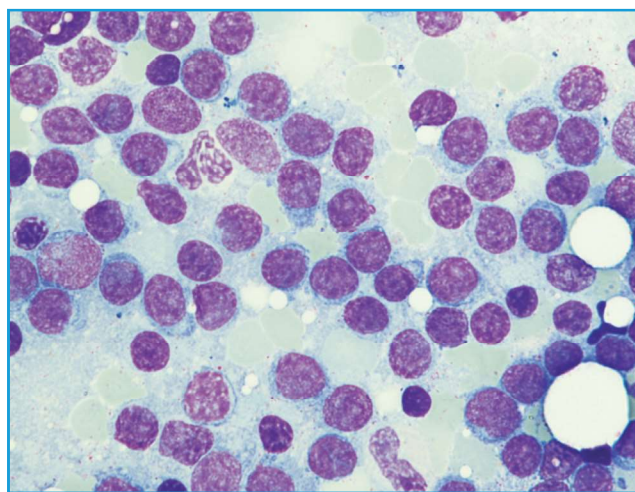


Figura 5. Aspirado de médula ósea (May-Grünwald-Giemsa, $\times 100$): infiltración por células linfoides de mediano tamaño, cromatina condensada con eventual nucléolo y basofilia citoplasmática.

y evidente que en la sangre periférica), citoplasma escaso a moderado con marcada basofilia y eventual visualización de mamelones citoplasmáticos (**Figura 5**). La práctica totalidad de las células linfoides mostraban positividad con un patrón centrosómico para la tinción de la fosfatasa ácida (**Figura 6**).

- **Biopsia de médula ósea:** incremento de la celularidad global a expensas de una celularidad de pequeño tamaño con núcleo hiper cromático que resultó positiva mediante inmunohistoquímica para CD3, CD4, CD5 y CD7. Escasa representación de celularidad hematopoyética con elementos de la serie roja, megacariocitos y serie mieloide sin paro madurativo. No se identificó un aumento de la red de reticulina mediante la tinción argéntica de reticulina de Wilder. El estudio para CD34 resultó negativo (**Figuras 7 y 8**).

- **Estudio citogenético en médula ósea.** Se evidenció la presencia del siguiente cariotipo complejo: 43,X,-Y,-8,i(8)(q10),-10,-14,der(15;21)(q10;q10),-17,-18,-21,-22,+6mar [29/30 o 97%]/46,XY[1/30 o 3%] (**Figura 9**).

- **Biología molecular (reordenamiento del gen del receptor de linfocitos T -TCR- en médula ósea:** el estudio del reordenamiento de TCR gamma en médula ósea fue positivo biclonal (región VJ-A), sugiriendo la presencia de 2 poblaciones clonales T (**Figura 10**).

- **Tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominopélvica:** esplenomegalia (14 centímetros). Múltiples adenopatías en las regiones cervicales posteriores, axilares, supraclavicular derecha, mediastínicas, mesentéricas y en pelvis menor, siendo sospechosas, por su tamaño incrementado, las evidenciadas en las áreas axilares (eje corto máximo 13 milímetros), hilio pulmonar derecho, área mesorrenal derecha y áreas inguinales (eje corto máximo 14 milímetros en el lado derecho).

➤ Diagnóstico

➤ Tratamiento y evolución

Leucemia prolinfocítica T (LPL-T).

El paciente recibió tratamiento con alemtuzumab intravenoso, con escalada de dosis bien tolerada, durante

un periodo de 8 semanas, en el que recibió un total de 24 dosis de 30 mg, 3 días/semana. No presentó episodios infecciosos destacables. Tras finalizar el tratamiento se encontraba asintomático, con ausencia de visceromegalias y con normalización de los recuentos linfocitarios, alcanzando la remisión completa (RC) con estudio morfológico y citométrico en sangre periférica negativo y en médula ósea con enfermedad mínima residual negativa, cariotipo normal y reordenamiento TCR gamma policlonal. Se consideró en RC, se suspendió el alemtuzumab y se decidió adoptar una conducta expectante, al no ser candidato para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de consolidación. En el sexto mes postratamiento, el paciente se mantiene en RC.

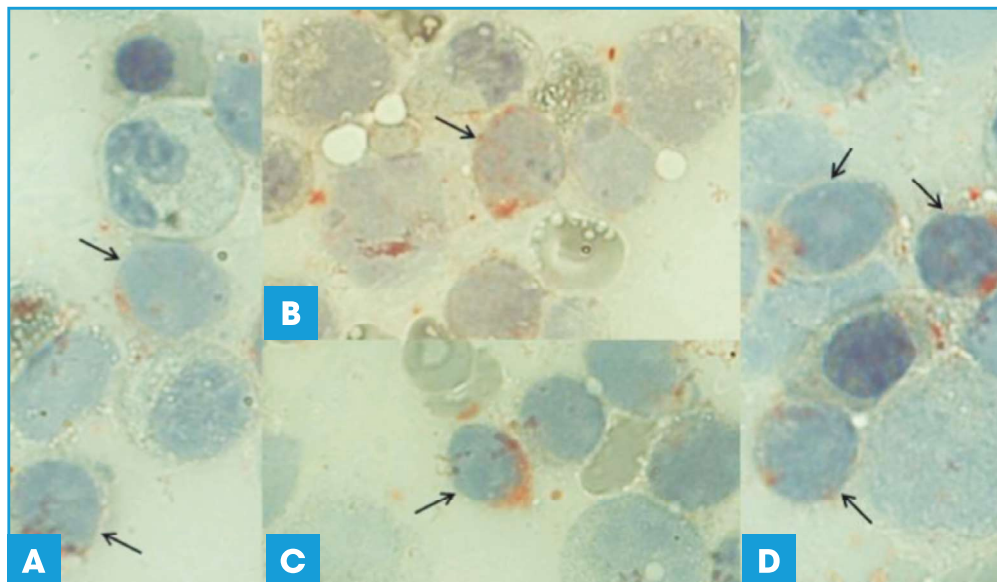


Figura 6. A, B, C, D: aspirado de médula ósea (tinción de fosfatasa ácida). Positividad con patrón centro-sómico para fosfatasa ácida en células linfoides (flechas negras).

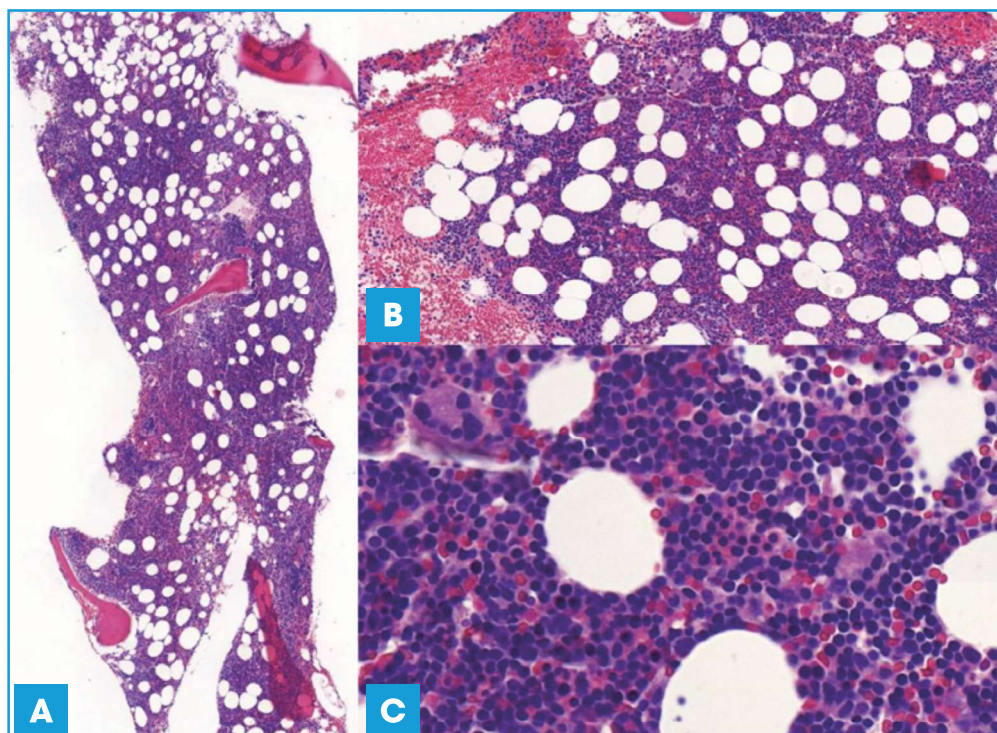


Figura 7. Biopsia de médula ósea. A: hematoxilina-eosina (5,9 x); B: hematoxilina-eosina (12,0 x); C: hematoxilina-eosina (40,0 x). Incremento de la celularidad medular global a expensas de infiltración por una celularidad de pequeño tamaño con núcleo hipercromático.

➤ Discusión

La LPL-T es una neoplasia de célula T postítmica madura⁽¹⁾. La LPL-T resulta de la proliferación clonal de un linfocito T inmunológicamente maduro que, por lo ge-

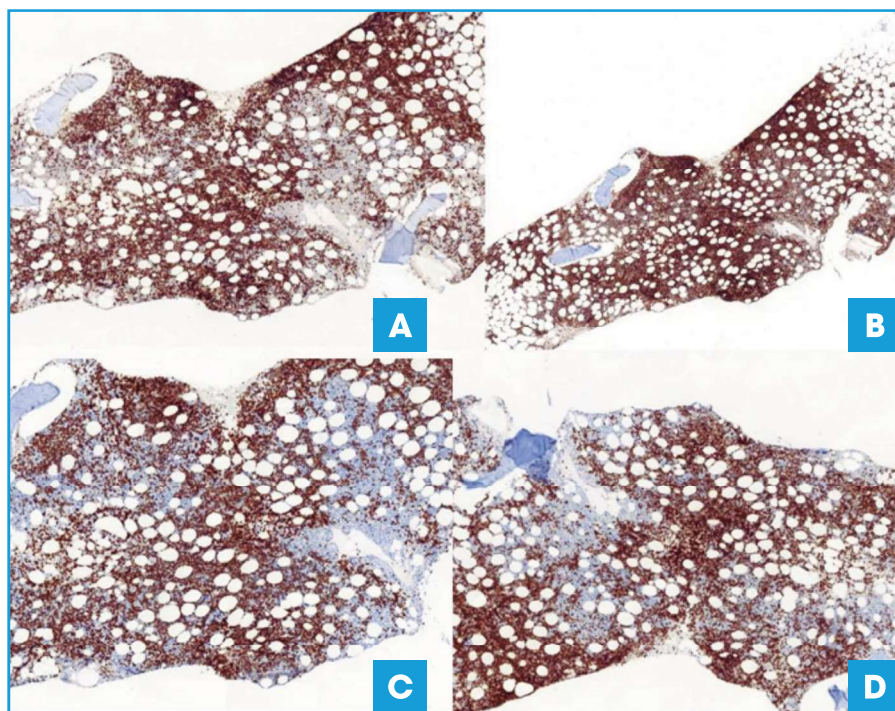


Figura 8. Biopsia de médula ósea. Inmunohistoquímica. A: CD3 (5,0 x); B: CD4 (3,3 x); C: CD5 (6,8 x); D: CD7 (5,7 x). Se observa positividad intensa mediante inmunohistoquímica para los marcadores CD3, CD4, CD5 y CD7.



Figura 9. Cariotipo en médula ósea. Fórmula cromosómica: 43,X,-Y,-8,i(8)(q10),-10,-14,der(15;21)(q10;q10),-17,-18,-21,-22,+6mar[29/30 o 97%].

neral, muestra una morfología característica y se denomina prolinfocito. En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017 se engloba dentro de las "Neoplasias maduras de células T y NK". Se trata de una enfermedad rara e infrecuente, que supone el 2% de las leucemias linfoides de células maduras en adultos^(2,3). La edad mediana de presentación es 61 años, con predominio en varones (2:1)^(1,3). Se trata de una enfermedad de curso agresivo, con tan solo un 15% de los pacientes asintomáticos al diagnóstico⁽¹⁾. La mayor parte de los pacientes presenta una breve historia de síntomas B asociados, hepatoesplenomegalia y marcada linfocitosis (típicamente $> 100 \times 10^9/L$). La esplenomegalia (a veces masiva) es el hallazgo más común en la exploración física⁽¹⁾. La presencia de adenopatías es común en la mayoría de los casos, aunque raramente alcanzan un tamaño voluminoso⁽⁴⁾, evidenciándose *rash* maculopapular o nodular, así como derrame pleuroperitoneal hasta en una cuarta parte de pacientes con LPL-T⁽⁵⁾. El paciente presentado supone un caso atípico en cuanto a su presentación clínica, al evidenciarse un recuento linfocitario inferior al habitualmente descrito y ausencia de sintomatología asociada.

El hecho de que la LPL-T se trate de una enfermedad de presentación excepcional implica un difícil reconocimiento de la misma y supone un auténtico reto diagnóstico. La confirmación diagnóstica requiere una aproximación sistemática integrada del estudio morfológico en combinación con otras herramientas

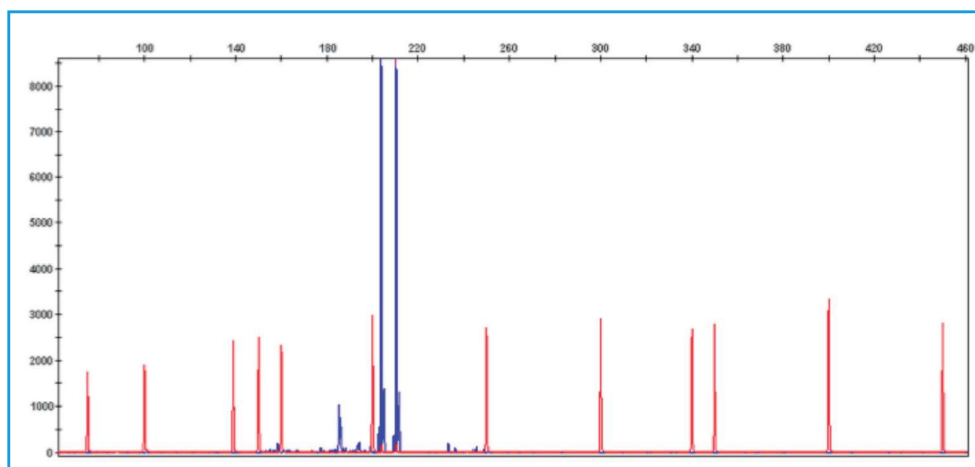


Figura 10. PCR de reordenamiento *TCR gamma* mostrando la presencia de un doble pico (azul) de similar tamaño, sugiriendo la presencia de una doble población clonal T.

de laboratorio, tales como el estudio inmunofenotípico, citogenético y de biología molecular. En nuestro caso, fue dicha aproximación integrada la que permitió un diagnóstico final correcto.

La evaluación del frotis de sangre periférica es una herramienta clave y aporta en muchas ocasiones la primera sospecha diagnóstica⁽⁶⁾. La LPL-T presenta 3 variantes morfológicas fundamentales: clásica, célula pequeña y célula cerebriforme (*Sézary cell-like*). Los prolinfocitos en su variante clásica (75% de casos de LPL-T) corresponden a células de mediano tamaño, alta relación núcleo-citoplasma, núcleo redondeado o irregular, cromatina densa-parcialmente condensada y presencia de un nucléolo prominente con citoplasma escaso y basófilo que presenta frecuentes protrusiones o *blebs*^(4,5). Los prolinfocitos de la LPL-T y de su contrapartida de linaje B (leucemia prolinfocítica B-LPL-B-) pueden llegar a ser indistinguibles morfológicamente; sin embargo, la LPL-T presenta ciertas características citológicas particulares que ayudan en su distinción: los prolinfocitos son frecuentemente de menor tamaño, el núcleo es hiper cromático con mayor frecuencia, mayor grado de basofilia citoplasmática y suelen presentar los ya mencionados y característicos mamelones o *blebs* citoplasmáticos^(7,8). Nuestro caso presentaba la morfología característica de una LPL-T en su variante clásica, siendo evidente la presencia de las típicas protrusiones citoplasmáticas. En relación con el resto de variantes morfológicas, la variante de célula pequeña (20-25% de los casos) presenta prolinfocitos de pequeño tamaño con un nucléolo solo visible por microscopía electrónica⁽⁶⁾, mientras que la

variante cerebriforme (5% de los casos) destaca por el aspecto convoluto del núcleo^(4,7). Ambas variantes tienen características clínicas, inmunofenotípicas y citogenéticas similares a la LPL-T clásica⁽¹⁾.

La morfología en otros tejidos como la médula ósea puede llegar a ser menos informativa y no permitir una clara distinción con otras neoplasias de células T periféricas⁽¹⁾. La infiltración de la médula ósea es frecuente, habi-

tualmente con un patrón mixto (difuso e intersticial) y con fibrosis reticulínica asociada. El presente caso mostraba infiltración en médula ósea, con la particularidad morfológica de un nucléolo menos evidente y prominente que en sangre periférica, y con ausencia de fibrosis reticulínica en la biopsia de médula ósea, a diferencia de lo descrito en la literatura.

La citometría de flujo en la LPL-T confirma la naturaleza de célula T postítmica madura, mostrando un fenotipo con expresión de CD2, CD3, CD5 y CD7, ausencia de CD34, nuTdT y CD1a, junto con expresión generalmente fuerte de CD45 y expresión variable de CD4 y CD8^(2,4,9). La expresión de CD3 citoplasmático es siempre constante, mientras que la de CD3 de superficie puede ser débil o incluso negativa, siendo positiva en más de dos tercios de los casos, aproximadamente⁽¹⁻⁴⁾. Asimismo, destaca la expresión fuerte de CD7, que la diferencia de otras neoplasias T maduras, así como de CD52, que supone una diana terapéutica fundamental en esta enfermedad^(1,10). El 60% de los casos son CD4+/CD8-, como en el caso aquí descrito, mientras que el 25% coexpresa CD4+/CD8+^(1,4).

La particularidad esencial del caso presentado reside precisamente en su perfil inmunofenotípico, al mostrar una ausencia total de expresión de CD45, lo que supone una situación excepcional, objetivándose tan solo en un 5% aproximadamente de los casos de LPL-T de acuerdo con la literatura^(9,11). Este hecho supuso una discordancia entre el análisis de las poblaciones linfocitarias mediante BD FACSTM Canto II y los hallazgos morfológicos de sangre periférica, debido a que la región CD45- no forma parte de la estrategia de

análisis automatizado, pese a lo cual, y en función de la alta sospecha citológica, se procedió a realizar un análisis citométrico, que inicialmente resultó igualmente infructuoso debido a importantes discordancias cuantitativas con los hallazgos morfológicos, ya que la estrategia de análisis citométrico de leucemias/linfomas de células T maduras se basa, en una primera aproximación, en la evaluación del área de linfocitos definida mediante SSC/CD45, lo que, en los casos excepcionales de LPL-T con ausencia de CD45, puede derivar en errores analíticos que generen falsos negativos al ignorar la población problema⁽¹¹⁾. La situación se resolvió con el análisis alternativo del área CD45-, que demostró finalmente la presencia del grueso de la población T aberrante. Por otro lado, destaca la presencia de una segunda población T aberrante muy minoritaria, CD45+/CD4+ con pérdida de CD3 superficie, lo que supone otra circunstancia atípica adicional desde el punto de vista citométrico.

La LPL-T se caracteriza frecuentemente por la presencia de un cariotipo complejo con anomalías estructurales y numéricas que implican a múltiples cromosomas⁽¹²⁾. Las anomalías recurrentes más comunes afectan a los cromosomas 14, 8, 11 y X⁽¹³⁾, siendo las más frecuentes las que afectan al cromosoma 14 (80-90% de los casos) y siendo la inversión del cromosoma 14 -inv(14)(q11;q32)- la más frecuente y característica^(2,4,14). Las anomalías del cromosoma 8 -t(8;8)(p11-12;q12), trisomía 8q e isocromosoma 8q- son las segundas en frecuencia (70-80% de los casos)⁽¹⁵⁾. El caso presentado mostraba un cariotipo complejo, destacando especialmente un isocromosoma 8q -i(8)(q10)- que supone un hallazgo frecuente en la LPL-T y cuya identificación como anomalía característica apoya el diagnóstico.

A nivel molecular, los genes de las cadenas beta y/o gamma del TCR se hallan reordenados de manera constante en la LPL-T⁽¹⁶⁾, confirmando así la expansión clonal de linfocitos T y siendo particularmente llamativa la posible presencia de una doble población clonal T en el caso expuesto.

El diagnóstico diferencial debe plantearse en primer lugar con la LPL-B, de la que se diferencia por marcadores inmunológicos⁽¹⁾. En segundo lugar, debe diferenciarse de otras neoplasias de células T maduras con expresión periférica, fundamentalmente: síndrome de Sézary, leucemia de linfocitos grandes granulares T y leucemia/linfoma T del adulto, para lo cual es crucial una integración de datos clínicos y de la-

boratorio^(1,17). En el caso aquí presentado, dadas sus particularidades inmunofenotípicas (CD45-), fue también necesario el diagnóstico diferencial con la leucemia linfoblástica aguda T⁽⁹⁾, fundamentalmente a través del análisis morfológico y de citometría de flujo (CD34-, nuTdT-).

La LPL-T tiene un pronóstico desfavorable y una mediana de supervivencia de 1-2 años a pesar de las medidas terapéuticas actuales⁽²⁾. El tratamiento de elección es el anticuerpo monoclonal alemtuzumab (anti-CD52), que obtiene las mejores respuestas, aunque de carácter transitorio, con una progresión inevitable de la enfermedad⁽¹⁸⁾. Debe considerarse la realización de un TPH en aquellos pacientes candidatos que alcancen RC tras la inmunoterapia.

En conclusión, la circunstancia de que la LPL-T sea una enfermedad infrecuente, posea unas características citológicas definidas que establecen la sospecha diagnóstica fundamental y precise de una evaluación integrada de los datos clínicos y de laboratorio para su diagnóstico definitivo destaca la importancia y el interés del caso que se presenta, en el que, además, y de manera excepcional, un perfil citométrico atípico genera importantes discordancias, que son finalmente resueltas apoyándose siempre en la alta sospecha morfológica del frotis de sangre periférica, lo que permite avanzar en el proceso diagnóstico y confirmar finalmente la naturaleza específica de la enfermedad, en combinación con el resto de las pruebas complementarias.

➤ Conclusiones para recordar

- La LPL-T es una enfermedad de presentación infrecuente y que presenta unas características citológicas definidas, por lo que la evaluación del frotis de sangre periférica es una herramienta clave en la sospecha diagnóstica.
- El diagnóstico definitivo se basa en la combinación de los datos morfológicos, datos clínicos, inmunofenotípicos, histológicos, citogenéticos y de biología molecular, suponiendo un auténtico proceso de diagnóstico integrado.
- La ausencia de expresión de CD45 en la LPL-T supone una condición excepcional (5% de los casos) que debe ser tenida en cuenta, ya que implica posibles falsos negativos en el análisis citométrico y condiciona además el diagnóstico diferencial con neoplasias inmaduras de células T.

» Bibliografía

1. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;120:538-51.
2. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon (France): IARC Press; 2017.
3. Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, Ellis J, Morilla R, Dearden C, et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. *Blood*. 1991;78:3269-74.
4. Sud A, Dearden C. T-cell Prolymphocytic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31:273-83.
5. Ravandi F, O'Brien S. Chronic lymphoid leukemias other than chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1660-74.
6. Matutes E, Talavera GJ, O'Brien M, Catovsky D. The morphological spectrum of T-prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1986;64:111-24.
7. Dearden C. Management of prolymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:361-7.
8. Jayakar V, Cheung K, Yebra-Fernández E, Bain BJ. The distinctive cytological features of T-cell prolymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2017;92:830-2.
9. Chen X, Cherian S. Immunophenotypic characterization of T-cell prolymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(5):727-35.
10. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, Farahat N, Morilla R, Dyer MJ, et al. Levels of expression of CD52 in normal and leukemic B and T cells: correlation with in vivo therapeutic responses to Campath-1H. *Leuk Res*. 1998;22:185-91.
11. Thakral B, Wang SA. T-cell prolymphocytic leukemia negative for surface CD3 and CD45. *Blood*. 2018;132:111.
12. Hu Z, Medeiros LJ, Fang L, Sun Y, Tang Z, Tang G, et al. Prognostic significance of cytogenetic abnormalities in T-cell prolymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2017;92:441-7.
13. Maljaei SH, Brito-Babapulle V, Hiorns LR, Catovsky D. Abnormalities of chromosomes 8, 11, 14, and X in T-prolymphocytic leukemia studied by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998;103:110-6.
14. Brito-Babapulle V, Pomfret M, Matutes E, Catovsky D. Cytogenetic studies on prolymphocytic leukaemia: II. T cell prolymphocytic leukemia. *Blood*. 1987;70(4):926-31.
15. Costa D, Queralt R, Aymerich M, Carrió A, Rozman M, Vallespi T, et al. High levels of chromosomal imbalances in typical and small-cell variants of T-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2003;147(1):36-43.
16. Foroni L, Foldi J, Matutes E, Catovsky D, O'Connor NJ, Baer R, et al. Alpha, beta and gamma T-cell receptor genes: rearrangements correlate with haematological phenotype in T cell leukaemias. *Br J Haematol*. 1987;67:307-18.
17. Matutes E. T-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer Control*. 1998;5:19-24.
18. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, Tjønnfjord GE, Parreira A, Nomdedeu B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood*. 2001;98:1721-6.