

Caso 6. Niño de 5 años con fiebre, dolores óseos, leucocitosis y hepatoesplenomegalia

Laura Lo Riso⁽¹⁾, Alejandro Formica⁽¹⁾, Marta García⁽²⁾, Bernardo López⁽¹⁾, Julio Iglesias⁽³⁾, Mikael Lorite⁽⁴⁾, José María Sánchez Raga⁽²⁾, Antonia Sampol⁽²⁾, José Antonio Salinas⁽⁴⁾, María Antonia Durán⁽¹⁾

⁽¹⁾Unidad de Diagnóstico Hematológico, Servicio de Hematología y Hemoterapia. ⁽²⁾Servicio de Hematología y Hemoterapia.

⁽³⁾Servicio de Inmunología. ⁽⁴⁾Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

› Motivo de consulta

Se trata de un niño de 5 años remitido a nuestro centro por sospecha de leucemia aguda.

› Historia clínica

El paciente es un niño de 5 años sin antecedentes patológicos ni familiares de interés que acudió a Urgencias por astenia, fiebre y artralgias intermitentes. En los últimos meses había presentado varias infecciones de manejo ambulatorio.

En la exploración física presentaba palidez cutánea y equimosis en ambos miembros inferiores. Se palpaba hepatomegalia de 1,5 cm y esplenomegalia de 15 cm por debajo del reborde costal. No se palpaban adenopatías.

mal: 0,0-0,5), ferritina 314 ng/mL (normal: 20-274), vitamina B₁₂ > 2.000 pg/mL (normal: 87-883), ácido fólico 5,70 ng/mL (normal: 3,1-20,5).

- Coagulación: AP 75% (normal: 70-120), tiempo tromboplastina parcial activado (TTPa) 27,6 segundos (normal: 25,7-40,1).

- Hormonas: TSH 2,41 µU/mL (normal: 0,7-4,17), T4 1,09 ng/dL (normal: 0,7-1,48), PTH 32 pg/mL (normal: 16-65).

- Dosificación de inmunoglobulinas: IgG 862 mg/dL (normal: 500-1.400), IgA 129 mg/dL (normal: 50-180), IgM 58 mg/dL (normal: 50-200).

- Estudios microbiológicos: las serologías contra los virus de Epstein-Barr (VEB), del sarampión y de la varicela zóster fueron positivas para IgG. Las serologías contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Iúes, hepatitis B y C fueron negativas.

- Se realizaron hemocultivos seriados que fueron negativos.

› Pruebas complementarias

› Análisis de laboratorio

- Hemograma: leucocitos $291.000 \times 10^9/L$, hemoglobina 7,03 g/dL, hematocrito 24%, volumen corpuscular medio (VCM) 72,4 fL, plaquetas $113.000 \times 10^9/L$.

- Fórmula leucocitaria: segmentados 48%, metamielocitos 15%, bandas 14%, mielocitos 8%, promielocitos 6%, mieloblastos 1%, monocitos 2%, basófilos 0,5% eosinófilos 0,5%, linfocitos 5%.

- Bioquímica: función hepática, renal e iones con valores dentro de los rangos de normalidad, LDH sérica 1.302 U/L (normal: 192-321), PCR 3,22 mg/dL (nor-

› Pruebas de imagen

- Se realizó una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal (Figura 1) que mostraba esplenomegalia de 16 cm con efecto masa sobre el riñón izquierdo y sobre las asas intestinales. Pequeña cantidad de líquido libre perihepático, periesplénico y en la fosa iliaca derecha. Además, se observaban lesiones en la médula ósea (MO) de ambos húmeros y en el fémur izquierdo sugestivas de infiltración por proceso hematológico.

- La TC craneal fue normal, sin evidencia de lesiones ocupantes de espacio ni otras alteraciones.

- Se realizó también una ecografía de los testículos, que fue normal.



Figura 1. Tomografía computarizada (TC) toracoabdominal: se aprecia esplenomegalia masiva y hepatomegalia leve.

› Estudios citológicos y citometría de flujo

• Morfología de sangre periférica:

- La serie roja mostraba anisopoiquilocitosis e hipocromía marcada. Presencia de 7 eritroblastos/100 leucocitos.
- La serie leucocitaria mostraba leucocitosis con desviación a la izquierda. Morfológicamente, podía obser-

varse hipogranulación y alteración de la segmentación de células polinucleadas.

– Tras observar la morfología de sangre periférica, el cuadro se orientó como posible síndrome mieloproliferativo (SMP)/mielodisplásico (SMD) *versus* leucemia mieloide crónica (LMC) atípica.

• Inmunofenotipo de sangre periférica.

Se observó la presencia de un 1% de blastos mieloides (CD34+, CD33+, CD13+, DR+, CD117+) y presencia de formas inmaduras de la serie granulocítica. Un 1% de los monocitos tenía un fenotipo maduro (CD64+, CD14+)

• Mielograma:

– La MO era hiper celular con incremento de la cantidad de megacariocitos e hiperplasia granulopoyética con desviación a la izquierda. Se observaban un 8% de blastos mieloides y morfológicamente no

había evidencia de eosinofilia, basofilia ni monocitosis.

– La mayoría de los megacariocitos era de pequeño tamaño, hipobulados o en “suelta de globos” y destacaban abundantes micro-megacariocitos (**Figura 2**).

– La serie mieloide presentaba rasgos displásicos marcados: abundantes células con hipercondensación de la cromatina y alteración de la segmentación nuclear, formas pseudo-Pelger o en rosquilla; también destacaban la hipogranulación y la alteración de la distribución de la granulación en todos los estadios madurativos (**Figura 3**).

– La serie eritroide presentaba una marcada diseritropoyesis con presencia de abundantes núcleos de perfil irregular, eritroblastos binucleados y punteado basófilo (**Figura 4**).

– La tinción de Perls no mostraba incremento del hierro medular ni sideroblastos patológicos.

• **Estudio de citometría de flujo en muestra de MO.** Se observó un 4% de mieloblastos (CD34+ DR+ CD117+ CD33+ CD13+). La serie granulocítica presentaba baja complejidad celular y curvas de maduración de aspecto anormal (CD11b/CD13; CD16/CD13). La serie monocítica representaba el 2% de la celularidad (1% madura: CD64+ CD14+; 1% inmadura: CD64+ CD14 negativo).

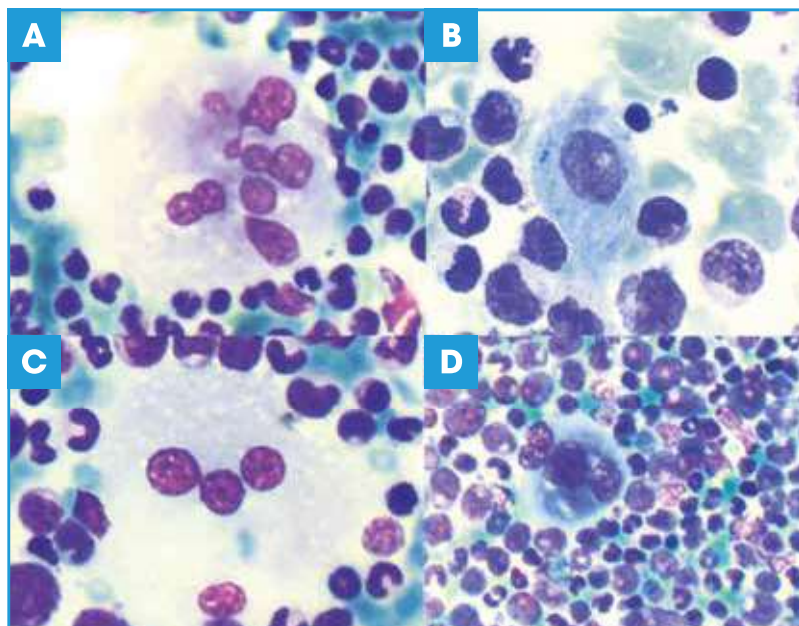


Figura 2. Morfología de médula ósea: dismegacariocitopoyesis con megacariocitos en suelta de globo (A,C) y micromegacariocitos (B,D). May-Grünwald-Giemsa x 100.

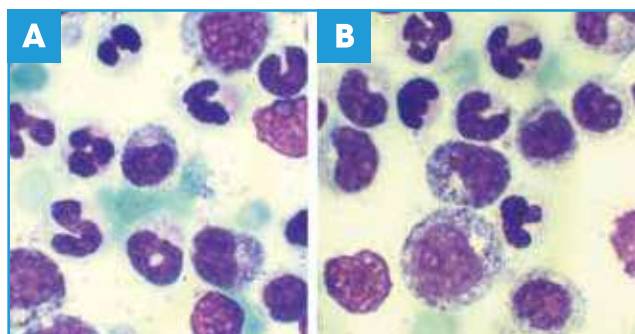


Figura 3. Morfología de médula ósea: se observa disgranulopoyesis en todos los estadios madurativos, marcada hipercondensación nuclear (*clumping*) y segmentación anómala de los núcleos de los polimorfonucleares neutrófilos. Se observa un neutrófilo en rosquilla (A). May-Grünwald-Giemsa $\times 100$.

• Estudio genético-molecular de MO:

- El estudio citogenético (**Figura 5**) reveló la presencia de una trisomía 8 en todas las 20 metafases analizadas, como única alteración.
- El estudio del reordenamiento BCR-ABL1 por sonda de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), y el estudio por PCR de los transcritos p210 y p190, fueron negativos.

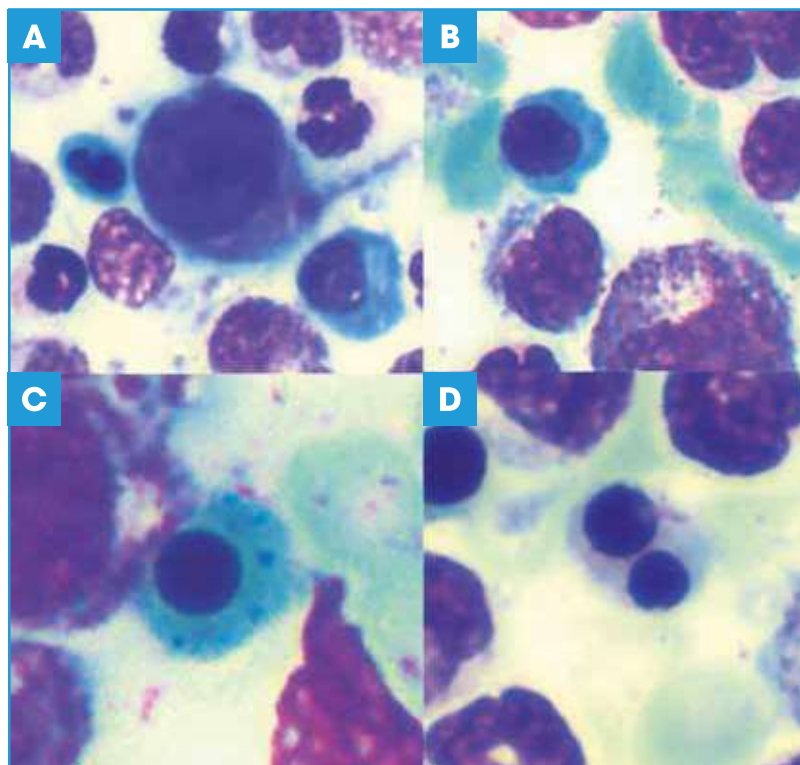


Figura 4. Morfología de médula ósea. Presencia de diseritropoyesis marcada: eritroblasto binucleado (A, D), alteración del contorno nuclear (B), punteado basófilo (C). May-Grünwald-Giemsa $\times 100$.

– También fue negativo el estudio de las mutaciones FLT3-ITD/FLT3-TKD, NPM1, JAK2 V617F, CSF3R, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, IDH2, SF3B1 y ASXL1, realizadas mediante PCR.

Tras el resultado negativo del reordenamiento BCR-ABL1, se orientó el caso hacia una LMC atípica, por lo que se amplió el estudio molecular por PCR del gen SETBP-1, que demostró la presencia de la mutación c.2602G>A/p.D868N.

El diagnóstico definitivo fue de **LMC atípica**, al cumplir los criterios de esta entidad que figuran en la revisión de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016.

➤ Evolución

Se instauró tratamiento citorreductor con hidroxurea y profilaxis del síndrome de lisis tumoral bajo vigilancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, presentando el paciente buena evolución clínica y analítica.

Tras el diagnóstico definitivo, se contactó con el centro de referencia donde se realizó posteriormente un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de sangre de cordón por falta de donante HLA-idéntico. Debido a que hubo un fallo de implante del cordón, se realizó un trasplante haploidéntico del padre, con buena evolución hasta la actualidad.

➤ Discusión

La LMC atípica es una rara patología hematológica que, según la clasificación de la OMS de 2016, está incluida dentro de la categoría SMD/neoplasias mieloproliferativas (NMP), al compartir características de ambas entidades⁽¹⁾.

Su incidencia es muy baja, se diagnostican solamente 1-2 casos/100 casos de LMC Filadelfia positivas y frecuentemente en la sexta o séptima década de la vida, siendo los casos pediátricos extremadamente raros⁽¹⁾.

La supervivencia descrita en las series más numerosas es de 14-29 meses⁽¹⁾, siendo la evolución a leucemia aguda a corto plazo la causa más frecuente de muerte.

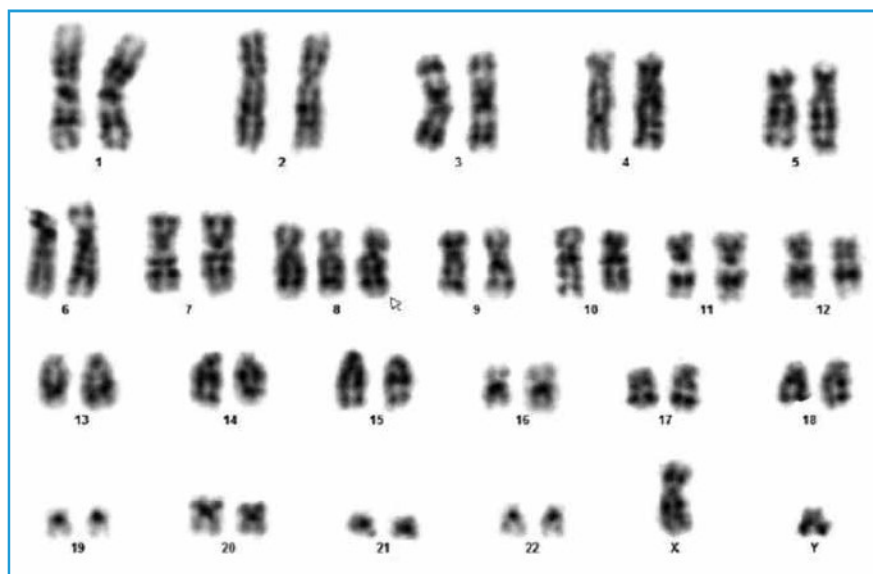


Figura 5. Cariotipo realizado en muestra de médula ósea: 47,X,Y,+8[20]. El paciente presentaba la trisomía 8 en todas las metafases analizadas.

La edad superior a 65 años, la leucocitosis superior a 50×10^9 células/L, el sexo femenino y la presencia de precursores mieloides en sangre periférica superiores al 10% son los factores pronósticos negativos más significativos⁽²⁾. En nuestro caso, el paciente presentaba 2 de los 4 criterios adversos descritos.

Frecuentemente y, como en el caso de nuestro paciente, el cuadro clínico y analítico es similar al de la LMC típica, presentando los pacientes esplenomegalia, leucocitosis, desviación izquierda y MO hiper celular. Pero la ausencia del cromosoma Filadelfia en el cariotipo, la ausencia de transcritos BCR-ABL1 y la presencia de rasgos displásicos en la sangre periférica la diferencian de esta entidad⁽³⁾.

En ocasiones, como en nuestro caso, la displasia puede ser multilineal y se pueden apreciar abundantes micromegacariocitos o rasgos marcados de dis eritropoyesis⁽¹⁾, entre otras alteraciones.

En relación con el diagnóstico diferencial con otras entidades mieloproliferativas, tuvimos que considerar y descartar los diagnósticos de leucemia neutrofílica crónica (LNC) y de leucemia mielomonocítica juvenil (LMMC). Para poder diferenciar estas entidades, es conveniente recordar que la presencia en sangre periférica de un porcentaje superior al 10% de células mieloides inmaduras (promielocitos, mielocitos, metamielocitos) y/o la displasia mioide diferencian la LMC atípica de la LNC⁽⁴⁾, mientras que la ausencia de monocitos marcada (cifra de monocitos inferior al

10%) en sangre periférica y en la MO ayudan a diferenciarla de la LMMC, entidad con la que sí comparte alteraciones morfológicas⁽⁴⁾.

Los criterios de la clasificación de la OMS de 2016 para el diagnóstico de la LMC atípica, que nuestro paciente cumplía en su totalidad, son⁽¹⁾:

a) Leucocitosis circulante con incremento de neutrófilos y precursores mieloides superior al 10%, asociado a rasgos displásicos como disgranulopoyesis o cromatina hipercondensada (*clumping*).

b) MO hiper celular con proliferación granulocítica y displasia.

c) Mínima o ausente basofilia, inferior al 2% en sangre periférica.

d) Mínima o ausente monocitosis, inferior al 10% en sangre periférica.

e) Blastos inferiores al 20% en sangre periférica o MO.

f) Ausencia de reordenamientos BCR/ABL1, PDGFRa, PDGFRβ y FGFR1.

g) Ausencia de criterios diagnósticos para LMC BCR/ABL+, mielofibrosis primaria, policitemia vera o trombocitemia esencial.

A nivel citogenético, la presencia de alteraciones varía entre un 20 y un 88%, y las más frecuentes son la trisomía 8, la pérdida de un cromosoma 5 o de un cromosoma 7, la delección del cromosoma 20q o la presencia del isocromosoma 17.

Ninguna de estas alteraciones parece ser recurrente o específica de la LMC atípica, dato que complica el reto diagnóstico⁽⁴⁾.

El perfil molecular ha sido detallado en la última década gracias a las nuevas técnicas de secuenciación masiva y a la realización de estudios de exomas completos en pacientes con patologías mieloides.

Respecto a las mutaciones más frecuentes en las NMP (JAK2, CALR y MPL), solo la JAK2V617F ha sido descrita en el 4-8% de las LMC atípicas, pero por su baja frecuencia es poco probable su implicación en la patogénesis de la LMC atípica.

Las mutaciones de RAS (KRAS y NRAS) fueron de las primeras en ser relacionadas con la LMC atípica, con una positividad entre el 10 y el 30% de los casos⁽⁵⁾.

Recientemente, los estudios sobre mutaciones de SETBP1, CSF3R y ENTK1 han contribuido de forma sig-

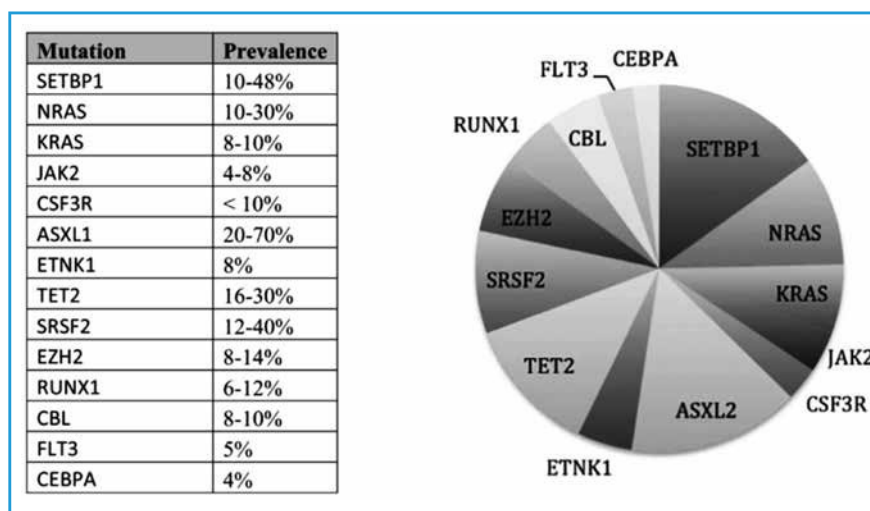


Figura 6. Resumen de la frecuencia mutacional en leucemia mieloide crónica atípica⁽⁴⁾. Destaca el amplio porcentaje de prevalencia de la mutación en el gen *SETBP1* entre las mutaciones más específicas de la enfermedad.

nificativa en la comprensión de la fisiopatología de la LMC atípica⁽⁶⁻⁸⁾.

En 2013, la mutación somática en el gen *SETBP1* (cromosoma 18q21.1) fue identificada a raíz del estudio del exoma completo de 8 pacientes con diagnóstico de LMC atípica. Tras la resecuenciación dirigida en 574 pacientes con diferentes neoplasias mieloides, se identificó la presencia de la mutación de *SETBP1* en el 24,3% de pacientes con LMC atípica (n = 70)⁽⁶⁾.

El gen *SETBP1* codifica la proteína homónima de expresión ubiquitaria, que regula de forma negativa la expresión de la proteína supresora de tumores *fosfatasa 2A* (PP2A); la mutación en el gen *SETBP1* se traduce en una estabilización de la proteína SET con inhibición de la PP2A y aumento de la proliferación celular⁽⁶⁾.

Estudios posteriores han demostrado que mutaciones en *SETBP1* se relacionan con un perfil clínico más agresivo (mayor leucocitosis, anemia y trombocitopenia) tanto en las LMC atípica como en las LMMC con *SETBP1* mutada^(6,8).

La mutación de *CSF3R*, en particular la T618I, en un primer momento fue observada hasta en el 40% de las LMC atípica, pero estudios sucesivos han limitado su presencia a menos del 10%^(9,10).

En 2015 se describió la presencia de mutaciones del gen *ETNK1* en aproximadamente el 9% de los pacientes con LMC atípica y en el 3% con LMMC. Por primera vez se observó cómo las mutaciones somáticas de *ETNK1* podían conducir a la pérdida de la actividad catalítica de la etanolamina cinasa 1, enzi-

ma involucrada en la biosíntesis de fosfolípidos, mantenimiento de la membrana celular y de la correcta citocinesis⁽¹¹⁾, favoreciendo el desarrollo de la patología.

A pesar de que nuestro paciente cumpliera por completo los criterios de la OMS de LMC atípica y a pesar de que no exista una mutación específica y patognomónica de la enfermedad, los resultados del estudio genético y molecular que demostraron la mutación *SETBP1* y la presencia de la trisomía 8 han sido de gran importancia para confirmar el diagnóstico. Además, hasta la actualidad no se ha descrito en la literatura ningún caso de LMC atípica pediátrica con presen-

cia de mutación en *SETBP1*.

En la **Figura 6** se muestra la frecuencia de las mutaciones detectadas en la LMC atípica⁽⁴⁾.

➤ Tratamiento

En la actualidad, las características genéticas y clínicas de esta entidad, junto con la falta de ensayos clínicos aleatorizados, hacen difícil la realización de pautas estandarizadas para el manejo y el tratamiento de estos pacientes.

Como en otras entidades poco frecuentes, se recomienda siempre que sea posible incluir los pacientes en ensayos clínicos.

En general, el manejo de la LMC atípica, al igual que en otros SMD/NMP inclasificables, incluye la consideración del trasplante de células madres hematopoyéticas en primera línea.

La elección del TPH en primera línea está justificada por el mal pronóstico y la rápida evolución a leucemia aguda, pero una porción considerable de pacientes no se puede beneficiar de esta opción debido a la edad, las comorbilidades, etc.

Recientemente, se han publicado varios análisis retrospectivos de TPH en pacientes con LMC atípica. La serie de casos más amplia reportada hasta la actualidad es la de Onida, que analiza los resultados de 42 pacientes, diagnosticados entre 1996 y 2006, que presentan una supervivencia global del 51% a los 5 años⁽⁴⁾.

Hay que destacar que, en pacientes sin claras alteraciones genéticas, la persistencia de marcadores moleculares a los 6 meses post-TPH ha sido relacionada con mayores tasas de recaídas, reforzando la importancia de realizar un estudio molecular completo al diagnóstico para poder realizar el seguimiento de la enfermedad mínima residual postratamiento⁽⁴⁾.

Entre las opciones terapéuticas para pacientes no candidatos a TPH y que necesiten un control rápido de los síntomas (esplenomegalia, anemia, leucocitosis o síndrome constitucional) se han descrito el uso de la terapia citorreductora con hidroxiurea, los agentes hipometilantes, los agentes estimulantes de la eritropoyetina y el interferón (IFN) alfa.

La hidroxiurea es la terapia más utilizada para el control de la leucocitosis en pacientes paliativos o como terapia puente al TPH. Respecto a los hipometilantes, la decitabina ha sido la más documentada⁽³⁾.

El uso de IFN alfa ha sido relacionado con respuesta hematológica parcial y completa, pero sus efectos secundarios en muchos casos han determinado la suspensión del tratamiento⁽³⁾.

La esplenectomía y la irradiación esplénica son técnicas desaconsejadas debido a la alta tasa de complicaciones y su uso se debería restringir a casos muy seleccionados.

Actualmente, la ampliación de los estudios moleculares con la secuenciación masiva en los SMD/NMPc ha creado las bases para la investigación de nuevas terapias dirigidas. El inhibidor de JAK2 ruxolitinib, aprobado para el tratamiento de la mielofibrosis o policitemia vera resistente/intolerante a la hidroxiurea, está siendo estudiado en varios ensayos clínicos de fase II con pacientes afectados por SMD/NMPc, LMC atípica o LMMC, que presenten o no mutación de CSF3R⁽³⁾.

Otros fármacos con buen potencial terapéutico en estudio son dasatinib, inhibidor de cinasa de la familia SRC, y trametinib, inhibidor de MEK1/2, moléculas relacionadas con alteraciones de señalización intracelular afectadas por las mutaciones de CSF3R⁽⁴⁾.

➤ Conclusiones para recordar

1. La LMC atípica es un diagnóstico extremadamente raro en la edad pediátrica pero, a pesar de esto, hay que tenerla en cuenta ante la presencia de una leucocitosis acompañada de displasia.

2. La correcta interpretación de la morfología, tanto en la sangre periférica como en la MO, es imprescindible para enfocar el diagnóstico en los síndromes de solapamiento SMD/NMP.

3. La realización de estudios genéticos y moleculares ampliados es fundamental para el correcto diagnóstico, el tratamiento y para el seguimiento de la enfermedad mínima residual.

➤ Bibliografía

1. Orazi A, Bennett JM, Brain BJ, Brunning RD, Thiele J. Atypical chronic myeloid leukemia, BCR-ABL1 negative. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (eds.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. pp. 87-9.
2. Breccia, Biondo F, Latagliata R, Carmosino I, Mandelli F, Alimena G. Identification of risk factors in atypical chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2006;91:1566-8.
3. Gotlib J. How I treat atypical chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2017;129:838-45.
4. Schwartz L, Mascarenhas J. Current and evolving understanding of atypical chronic myeloid leukemia. *Blood Rev*. 2019;33:74-81.
5. Zoi K, Cross NCP. Molecular pathogenesis of atypical CML, CMML, and MDS/MPN-unclassifiable. *Int J Hematol*. 2015;101:229-42.
6. Piazza R, Valletta S, Winkelmann N, Redaelli S, Spinelli R, Pirola A, et al. Recurrent SETBP1 mutations in atypical myeloid leukemia. *Nat Genet*. 2013;45:18-24.
7. Meggendorfer M, Bacher U, Alpermann T, Haferlach C, Kern W, Gambacorti-Passerini C, et al. SETBP1 mutations occur in 9% of MDS/MPN and in 4% of MPN cases and are strongly associated with atypical CML, monosomy 7, isochromosome 1(17)(q10), ASXL1 and CBL mutations. *Leukemia*. 2013;27:1852-60.
8. Piazza R, Magistrini V, Redaelli S, Mauri M, Massimino L, Sessa A, et al. SETBP1 induces transcription of a network of development genes by acting as an epigenetic hub. *Nature Communications*. 2018;9(1):1-13.
9. Meggendorfer M, Haferlach T, Alpermann T, Jeromin S, Haferlach C, Kern W, et al. Specific molecular mutation patterns delineate chronic neutrophilic leukemia, atypical chronic myeloid leukemia, and chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2014;99:244-6.
10. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, Fleischman AG, Agarwal A, Eide CA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Engl J Med*. 2013;368:1781-90.
11. Gambacorti-Passerini CB, Donadoni C, Parmiani A, Pirola A, Redaelli S, Signore G, et al. Recurrent ENTK1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(3):499-503.
12. Kosmider O. Mutations of ENTK1 in aLMC, and LMMC. *Blood*. 2015;125:422-3.