

Mujer joven con astenia y trombopenia

María Rodríguez González, Francisco José Cabrera Ruiz, Laura González Díaz, Gloria Moreno Carrasco, Myriam Revelles Peñas

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

› Motivo de consulta

Se trata de una mujer de 26 años que acude a urgencias por astenia intensa. Había iniciado unas semanas antes en otro centro un estudio por sospecha de síndrome linfoproliferativo que no llegaron a concluir.

› Historia clínica

Natural de la República Dominicana, la paciente no tenía antecedentes personales de interés; tampoco familiares. A su llegada, se encontraba clínica y hemodinámicamente estable. En la exploración física destacaba el hallazgo de adenopatías laterocervicales y supraclaviculares de pequeño tamaño, así como otras algo mayores en el área axilar de manera bilateral. El resto de la exploración por órganos y aparatos era rigurosamente normal.

› Pruebas complementarias

- **Pruebas analíticas.** En el hemograma destacaba una bicitopenia: anemia leve con hemoglobina (Hb) de 11,6 g/dL, volumen corpuscular medio (VCM) de 84,8 fL y plaquetas de $45 \times 10^9/L$. No se acompañaba de otras citopenias, siendo el recuento de leucocitos de $8,63 \times 10^9/L$ con fórmula normal. En el frotis de sangre periférica, además de comprobar la trombopenia, se objetivó la presencia de un 28% de células de aspecto blástico con 2 poblaciones: una minoritaria de células de pequeño tamaño y aspecto indiferenciado; y la población mayoritaria estaba formada por células de mediano y gran tamaño de aspecto pleomórfico, con una alta relación núcleo-citoplasma, contorno nuclear irregular con hendiduras o invaginaciones y, como característica más llamativa, citoplasma basófilo con una

intensa vacuolización que, en algunos elementos, también se disponía sobre el núcleo (Figura 1).

El estudio bioquímico revelaba una importante elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH: 1.719 U/L), con cifras en rango del resto de los reactantes de fase aguda. La función renal, la hepática y el ionograma fueron normales.

Destaca que en la revisión del historial analítico no se encontraron alteraciones previas. Ante estos hallazgos, la paciente ingresó a cargo del Servicio de Hematología para completar el estudio.

- **Pruebas de imagen.** La radiografía de tórax mostraba ensanchamiento mediastínico (Figura 2), confirmandose posteriormente mediante tomografía computarizada (TC) como conglomerado adenopático en el mediastino anterior, además de en áreas supraclaviculares bilaterales y axilares.

- **Citometría de sangre periférica.** Estudiando las muestras iniciales de sangre periférica mediante citometría de flujo, se encontró una población del 12% de blastos según su expresión de CD34.

- **Estudio medular.** Se realizó el aspirado de médula ósea en el área esternal (con bastante dificultad en la extracción de muestras), para su estudio morfológico, citoquímico, citométrico y genético. La muestra obtenida presentaba grumos y un aspecto hipercelular y monomorfo a pequeño aumento.

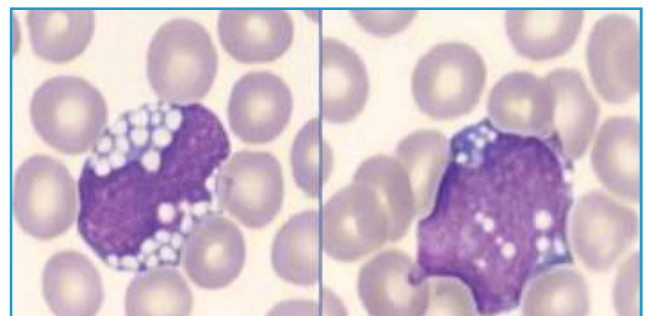


Figura 1. Morfología de blastos en sangre periférica.

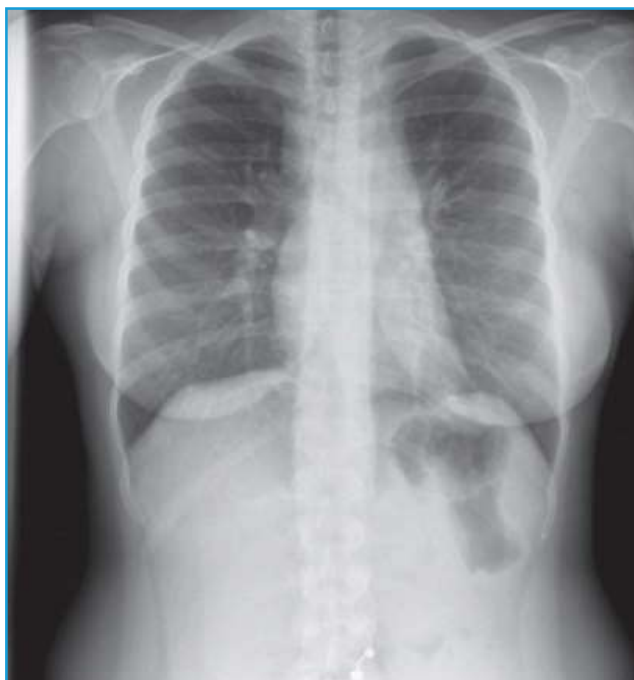


Figura 2. Ensanchamiento mediastínico, radiografía de tórax.

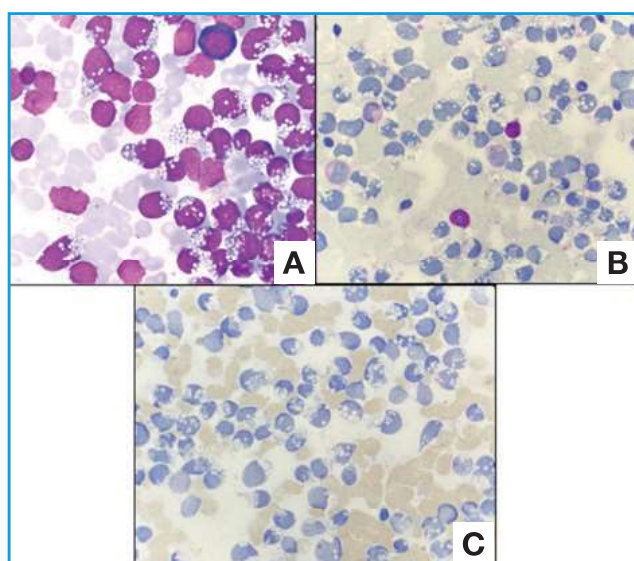


Figura 3. Morfología y citoquímica de médula ósea. A: MG-G; B: PAS; C: peroxidasa.

– **Mielograma:** con el objetivo $\times 4$ destacaba nuevamente una intensa vacuolización en la población blástica (observada previamente en sangre periférica). Con el objetivo $\times 100$ se caracterizaron como células de hábito blástico con morfología de tipo Burkitt, con cierto grado de anisocitosis, aunque predominando los elementos de mediano tamaño. Presentaban una mo-

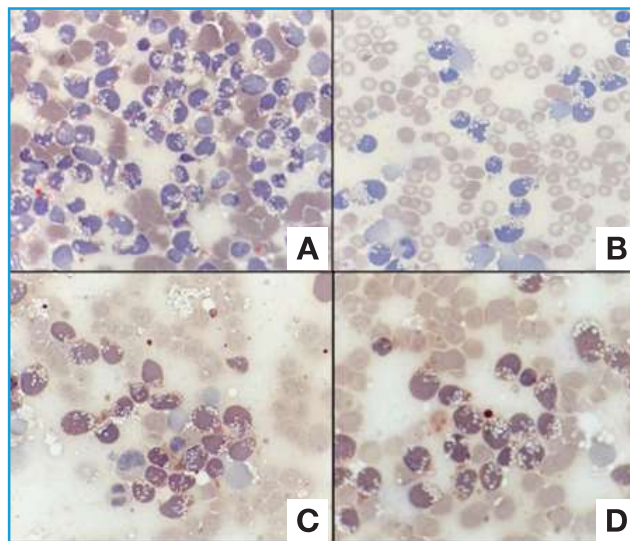


Figura 4. Citoquímica de médula ósea. A: fosfatasa ácida; B: tartrato; C: ANAE; D: ANAE, NaF.

derada relación núcleo-citoplasma, núcleo de contorno menos irregular que el visualizado en sangre periférica, observando invaginaciones nucleares en algunos elementos. La cromatina era de aspecto inmaduro con presencia de algún nucleolo poco definido. El citoplasma mostraba basofilia de grado medio (menos intensa que la que cabría esperar en un linfoma/leucemia de tipo Burkitt) e intensa vacuolización que llegaba a ocultar en ocasiones casi en su totalidad al citoplasma y parcialmente al núcleo. Con frecuencia se visualizaban células rotas y células blásticas en mitosis (**Figura 3A**).

– **Citoquímica:** la población blástica descrita fue positiva para fosfatasa ácida en un 48% (tartrato-sensible) y para alfa-naftil-acetatoesterasa en un 42% (sin inhibirse con fluoruro sódico) (**Figura 4**) y negativa para mieloperoxidasa y para la reacción del ácido periódico de Schiff (**Figuras 3B y C**).

Ante la morfología de tipo Burkitt y el comportamiento citoquímico atípico, se orientó como una leucemia aguda linfoblástica de estirpe T (LLA-T).

• **Citometría de médula ósea.** El estudio por citometría de flujo en una muestra de médula ósea mostró una población blástica (por expresión de CD34) de un 70%. Entre los marcadores positivos encontramos: CD3 de citoplasma, CD5, CD7, CD2, CD8, CD117, CD38 y TdT $\pm$ (20%), siendo negativa la expresión de los marcadores CD45, CD13, CD33, cyMPO, cyCD79a, CD19, CD20, CD10, CD22, CD1 y CD3 de superficie (**Figura 5**).

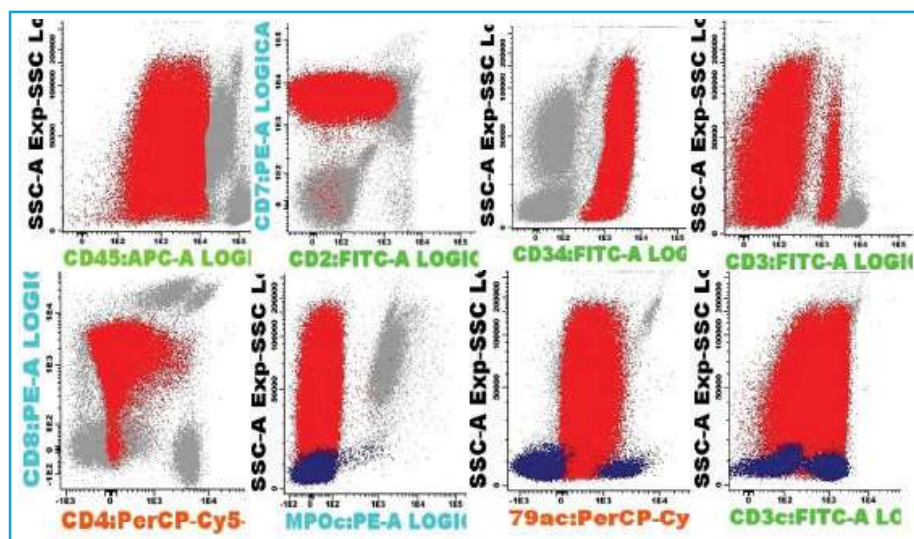


Figura 5. Estudio inmunofenotípico de médula ósea.

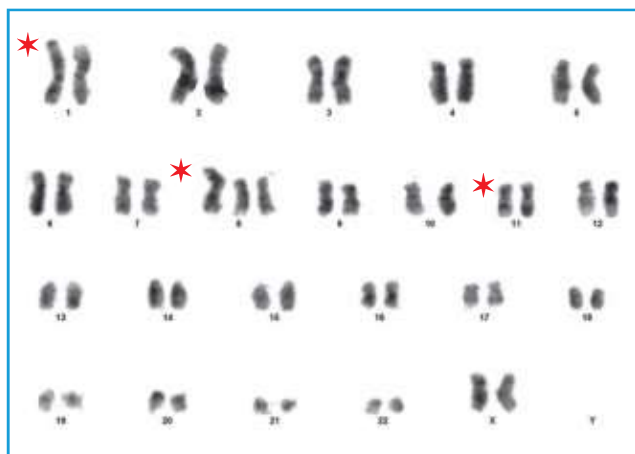


Figura 6. . Cariotipo: 47,XX,t(1;11)(p3;q23),+i(8)(q10)[30/30 o 100%].

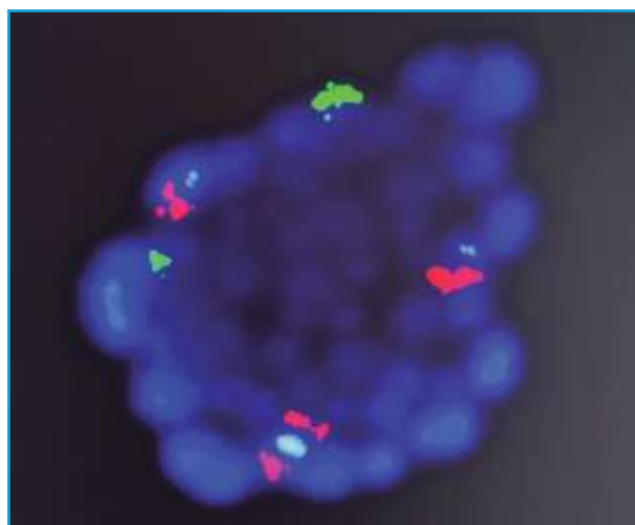


Figura 7. . Hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de médula ósea para el reordenamiento IGH/MYC, con resultado negativo. Presencia de un isocromosoma 8q.

Es compatible con LLA de tipo T-II (pre-T) según la clasificación inmunológica del European Group of Immunological Classification of Leukemia (EGIL).

- **Estudio citogenético.** El cariotipo mostró un clon celular con translocación recíproca entre los cromosomas 1 y 11 (con puntos de rotura a nivel de las bandas 1p3 y 11q23) y un isocromosoma 8 extra (con puntos de rotura a nivel de la banda q10) (Figura 6).

Se realizaron dos estudios por hibridación *in situ* fluorescente (FISH). El primero (Figura 7) para el reordenamiento IGH/MYC mediante una sonda LSI TriColor®, con resultado negativo para la t(8;14). El segundo, mediante una sonda BreakApart® para el reordenamiento KMT2A (antiguo MLL), permitió detectar un reordenamiento positivo en uno de los cromosomas 11 (siendo su homólogo normal) con delección del brazo q, en consonancia con la translocación definida en el cariotipo (Figura 8).

El estudio por biología molecular para los reordenamientos del TCRgamma, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y electroforesis capilar en el ADN, no se pudo llevar a cabo por problemas técnicos.

➤ Diagnóstico

Leucemia linfoblástica T (según la Organización Mundial de la Salud –OMS–), con morfología Burkitt-like y reordenamiento de *KMT2A*.

➤ Evolución

La paciente inició tratamiento según el protocolo LLA-AR2011 del grupo PETHEMA, consiguiendo respuesta

» Discusión

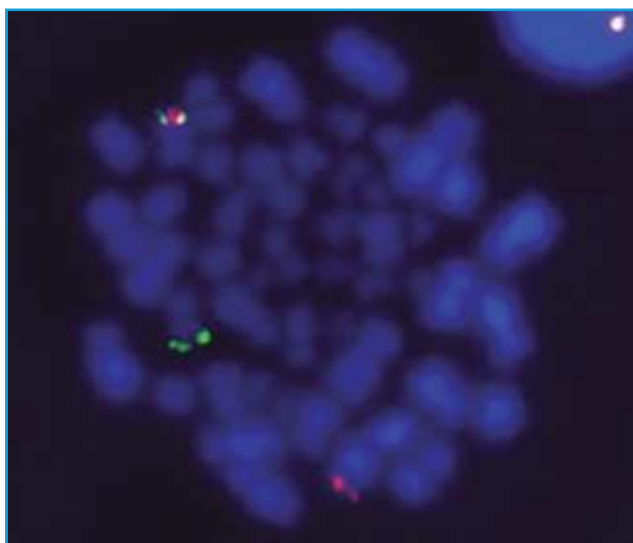


Figura 8. Hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de médula ósea para el reordenamiento KMT2A (MLL), con resultado positivo.

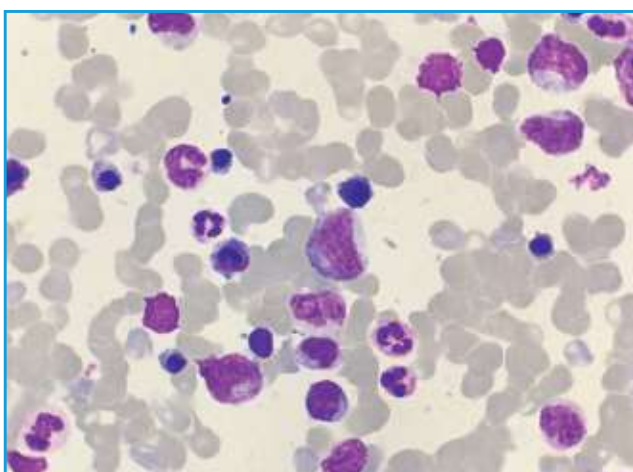


Figura 9. Morfología de médula ósea en respuesta completa tras la inducción.

completa morfológica y una enfermedad mínima residual (EMR) < 0,1% por citometría tras la inducción. El 1% de las células de aspecto blástico visualizadas tras la inducción fueron completamente distintas a los blastos del diagnóstico, siendo probablemente células regenerativas (Figura 9). Posteriormente, se administraron los tratamientos quimioterápicos de las 3 consolidaciones, sin complicaciones. Actualmente, la paciente se encuentra con muy buena evolución en la fase de consolidaciones tardías con reinducciones. El nivel de enfermedad residual, dentro de la evaluación al año del diagnóstico, fue < 0,005% en médula ósea y sangre periférica.

La principal sospecha diagnóstica en un primer momento fue el linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt, dada la morfología tan típica encontrada, en la que destacaba la intensa vacuolización y la imagen característica en cielo estrellado. Debido a la logística disponible en nuestro laboratorio, pudimos realizar un diagnóstico integrado en pocas horas que nos permitió, una vez analizado el comportamiento citoquímico y los resultados inmunofenotípicos, descartar la citada opción diagnóstica y orientar el caso hacia una LLA de estirpe T.

Aun así, cabe destacar otras posibles entidades distintas al linfoma de Burkitt en las que, aunque menos frecuente, se ha descrito morfología Burkitt-like; por tanto, serían entidades a tener en cuenta inicialmente dentro del diagnóstico diferencial. Entre los linfomas pueden tener esta morfología el linfoma Burkitt-like con alteración de 11q, el linfoma de célula B de alto grado, tanto con reordenamientos de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6* (linfomas doble o triple *hit*) como los "NOS" (no especificados de otra forma, sin estos reordenamientos). También el linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B), entidad que típicamente comparte con nuestro caso la presentación clínica con afectación ganglionar pero en la que, sin embargo, no es habitual encontrar afectación de la médula ósea; en aquellos LDCG-B con afectación medular, la posible morfología de los blastos cuenta con 5 variedades, siendo la más frecuentemente encontrada la centroblástica. Las leucemias monoblásticas (variedad M5a de la clasificación francesa-americana-británica -FAB-) son otras de las entidades con posibilidad de presentarse con morfología Burkitt-like, siendo en los monoblastos más característico visualizar numerosos nucleolos y un citoplasma amplio con fina granulación azurófila, con una definitiva positividad para las esterasas inespecíficas e inhibición con fluoruro. Por último, en las leucemias linfoblásticas tanto de línea B como de línea T (como es nuestro caso), también se ha descrito morfología de tipo Burkitt, destacando por ejemplo alguna LLA pre-B (clasificación inmunológica), en las que son más habituales las morfologías de tipo L1 y L2. En estas leucemias linfoblásticas que pudieran presentarse con morfología Burkitt-like, es el estudio del inmunofenotipo el que permite diferenciar la línea y a su vez la clasificación.

En nuestra opinión, es en el anterior punto destacado donde reside el mayor interés de nuestro caso:

una entidad que parece morfológicamente una leucemia de Burkitt resulta ser finalmente una LLA-T por inmunofenotipo. En la bibliografía solo encontramos un caso recogido de LLA-T con morfología Burkitt-like, descrito en China en 2014, pero que expresaba marcadores aberrantes mieloides (como CD13+, CD33+ o CD15+), siendo catalogada como LLA-T con expresión mieloides aberrante por la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero que usando los antiguos criterios del EGIL habría sido una bifenotípica. Nuestro caso, a diferencia del comentado, expresa únicamente marcadores de línea T.

En relación con las alteraciones citogenéticas de nuestra paciente al diagnóstico, revisando el atlas de genética y citogenética en oncohematología, en cuanto a la t(1;11)(p32;q23) existen muy pocos casos descritos en la literatura (en total 36). De ellos, 17 son LLA (en su mayoría CD19+, CD10-), correspondiendo el resto con 15 casos de leucemia mieloide aguda (LMA), 2 casos de leucemias bifenotípicas y 2 casos de síndromes mielodisplásicos. De las 17 LLA con t(1;11) el 76% son mujeres, situándose la mediana de edad al diagnóstico en 1 año. La mediana de supervivencia fue de 28 meses para las LLA. Entre las alteraciones citogenéticas adicionales al reordenamiento del *KMT2A* descritas, destacar la trisomía 21 o la delección 5q y la monosomía 7 en los casos de LMA. En los casos de LLA, únicamente está descrito un caso con trisomía 8 como alteración adicional al reordenamiento del *KMT2A*.

El isocromosoma 8 también es un hallazgo raro como anomalía única, encontrándose principalmente junto a otras aberraciones cromosómicas primarias. Más frecuentemente con t(9;22)(q34;q11), puede indicar evolución clonal a menudo asociada con la progresión de la enfermedad. Mientras que el cromosoma 8 extra es un marcador de evolución clonal común para la progresión en leucemia mieloide crónica (LMC), la aparición de i(8)(q10) solo se ha descrito raramente durante la transformación de la LMC.

Conclusiones

- La morfología Burkitt no es específica de leucemia/linfoma de tipo Burkitt. Es importante tener en cuenta entidades que pueden presentar morfología Burkitt-like como linfomas (LDCG-B, linfoma de célula B de

alto grado, linfoma Burkitt-like con alteración de 11q), leucemias monoblásticas o LLA de línea B o T.

- En el caso presentado destaca la asociación de una morfología Burkitt-like a una citoquímica e inmunofenotipo de LAL-T, sin otros marcadores aberrantes.
- Conviene recordar que en el diagnóstico hematológico es fundamental completar el proceso con los resultados de todos los estudios y pruebas complementarias realizadas al paciente, destacando la importancia de integrar cada uno de ellos.

Bibliografía

- Aribi A, Bueso-Ramos C, Estey E, Estrov Z, O'Brien S, Giles F, et al. Biphenotypic acute leukaemia: a case series. *Br J Haematol*. 2007;138:213-6.
- Bene MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*. 2011;25:567-74.
- Bongiovanni D, Saccomani V, Piovani E. Aberrant Signaling Pathways in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep;18(9):1904.
- Coche D, Bergues B, Harnivel V, Guillaume N. Biphenotypic acute leukaemia with Burkitt-like cytology. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009;67:437-40.
- De Braekeleer E, Meyer C, Douet-Guilbert N, Morel F, Le Bris MJ, Berthou C, et al. Complex and cryptic chromosomal rearrangements involving the MLL gene in acute leukemia: a study of 7 patients and review of the literature. *Blood Cells Mol Dis*. 2010 Apr 15;44(4):268-74.
- Douet-Guilbert N, Morel F, Le Bris MJ, Herry A, Morice P, Bourquard P, et al. Rearrangement of the MLL gene in acute myeloblastic leukemia: report of two rare translocations. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005 Mar;157(2):169-74.
- Hecht JL, Aster KC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:3707-21.
- Meyer C, Burmeister T, Gröger D, Tsaur G, Fechina L, Renneville A, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia*. 2018 Feb;32(2):273-84.
- Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, Gröger D, Park TS, Emerenciano M, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia*. 2013 Nov;27(11):2165-76.
- Meyer C, Schneider B, Jakob S, Strehl S, Attarbaschi A, Schnittger S, et al. The MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia*. 2006 May;20(5):777-84.
- Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017 Jun;7(6):e577.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937-51.
- Yue Q, Liu X, Chen L, Liu Z, Chen W. T-cell acute lymphoid leukemia resembling Burkitt leukemia cell morphology: a case report. *Oncol Lett*. 2015;9(3):1236-8.