



PAMPLONA

VARÓN DE 39 AÑOS CON TROMBOCITOPENIA E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Irene Risco Gálvez, Carmen María Alonso Prieto, Carmen María Benet Campos

*Hospital Arnau de Vilanova. Valencia***+ MOTIVO DE CONSULTA**

Se trata de un paciente que acudió a consulta de seguimiento en medicina digestiva tras un ingreso en su servicio y se halló en la analítica de control trombocitopenia grave y empeoramiento de la función renal. Fue ingresado en el Servicio de Hematología para su estudio.

+ HISTORIA CLÍNICA

El paciente es un varón de 39 años con antecedente de bloqueo cardíaco de rama derecha del haz de His. El mes anterior ingresó en el Servicio de Medicina Digestiva por un cuadro de dolor abdominal de etiología no filiada que se resolvió con analgesia. En ese primer ingreso las pruebas analíticas y de imagen (ecografía y tomografía computarizada -TC- de abdomen) resultaron normales. Su profesión era buceador y reparador de barcos.

+ EXPLORACIÓN FÍSICA

En la exploración física no presentaba hallazgos patológicos.

+ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El hemograma constató una hemoglobina de 138 g/L, un volumen corpuscular medio de 84,20 fL, leucocitos de $8,40 \times 10^9/L$, neutrófilos de $5,1 \times 10^9/L$, linfocitos de $2,1 \times 10^9/L$, monocitos de $0,8 \times 10^9/L$, eosinófilos de $0,3 \times 10^9/L$, basófilos de $0,1 \times 10^9/L$ y plaquetas de $22 \times 10^9/L$.

De la bioquímica destacaba una creatinina de 1,48 mg/dL con filtrado glomerular de 58,54 mL/min, una ferritina de 2.375 ng/mL, una PCR de 179,8 mg/L, una lactato deshidrogenasa (LDH) de 433 mU/mL (límite superior de la normalidad: 250 mU/L) y una fosfatasa alcalina de 220 mU/mL.

El resto de los resultados de la analítica, que incluía estudios de autoinmunidad, microbiología (*Treponema pallidum*, micobacterias, virus de la inmunodeficiencia humana -VIH; 1-2-, virus de la hepatitis B -VHB-, C -VHC- y A -VHA-, citomegalovirus -CMV-, virus de Epstein-Barr -VEB-, parvovirus B19, virus linfotrópicos de células T humanas (HTLV) I y II, herpes simple, herpes varicela-zóster y *Leishmania*) y hormonales, fueron negativos.

En la morfología de sangre periférica no se observaron alteraciones significativas. Se comprobó la trombocitopenia (**Figura 1**).

Ante las alteraciones analíticas descritas, se decidió realizar un estudio medular.

En el aspirado de médula ósea (MO) se obtuvo sangre medular sin grumo. Se realizó una impronta de biopsia donde se observó una celularidad global aumentada (**Figura 2**), con presencia de las 3 series hematopoyéticas con maduración conservada, sin displasia ni aumento de blastos (**Figura 3**). Los megacariocitos eran de gran tamaño y presentaban núcleos hiperlobulados (**Figura 4**).

Se analizaron las poblaciones celulares de MO por citometría de flujo y se encontraban dentro de la normalidad (**Figura 5**). Mediante esta misma técnica, no se observó restricción de cadena ligera de los linfocitos B (**Figura 6**).

Además, se practicó una biopsia de MO que se informó como hiper celular (**Figura 7**). Pre-



PAMPIONA

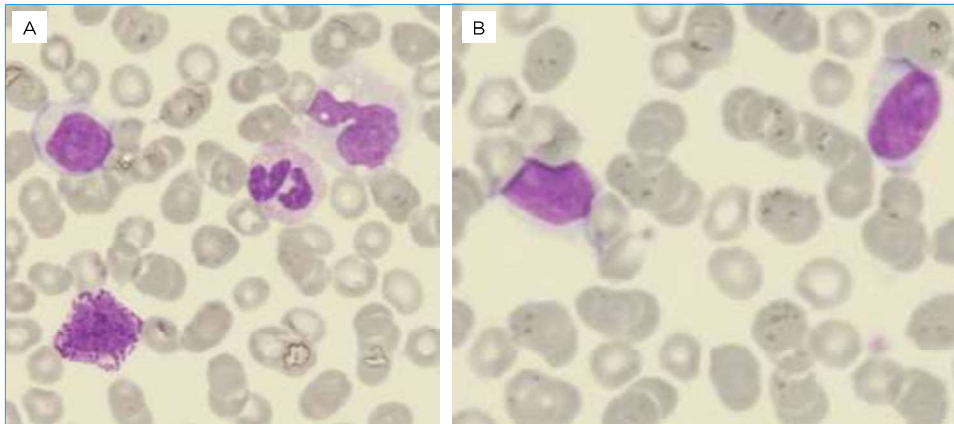


Figura 1. Sangre periférica, May-Grünwald Giemsa (MGG) $\times 100$. A: se observan un linfocito, un neutrófilo, un monocito y un basófilo de morfología normal; B: se confirma la trombocitopenia.

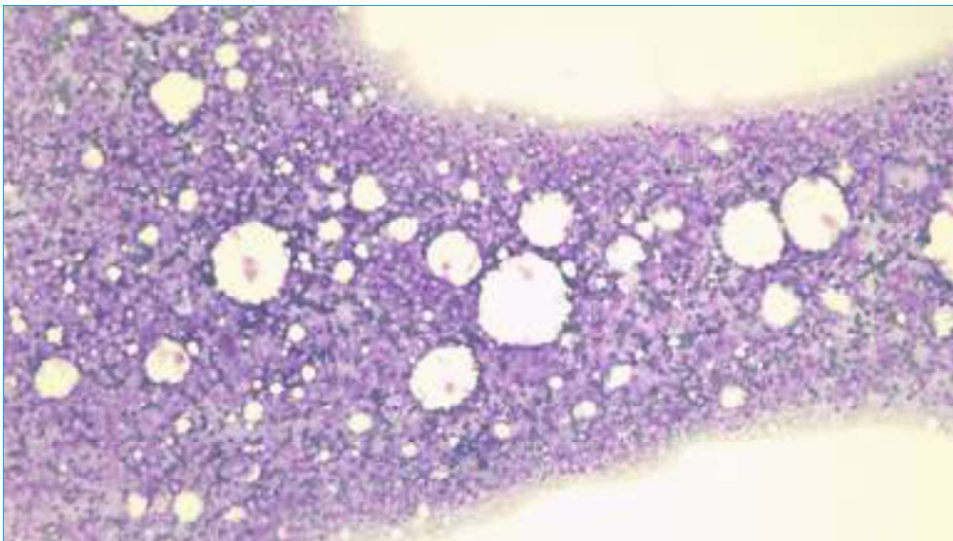


Figura 2. May-Grünwald Giemsa (MGG) $\times 4$. Impronta de biopsia de médula ósea con celularidad aumentada.

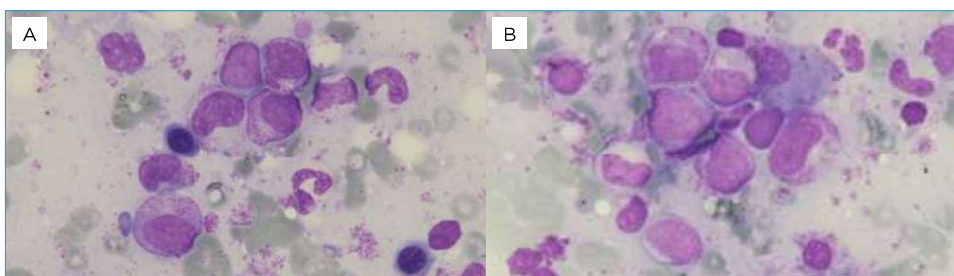


Figura 3. Aspirado medular, May-Grünwald Giemsa (MGG) $\times 100$. A: maduración conservada de la serie eritroide y mieloide; B: correcta granulación de la serie mieloide.

sentaba hiperplasia megacariocítica con atipia y defectos de maduración de los megacariocitos (**Figura 8**). Asimismo, se observaba un aumento de la relación mieloide-eritroide (**Figura 9**) y una fibrosis reticulínica de grado 2 según la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (**Figura 10**). Con estos hallazgos, se estableció el diagnóstico histológico de mielofibrosis primaria (MFP). Se completó el estudio

medular con citogenética, hallando un cariotipo normal (46, XY [20]), y mutaciones por técnicas de biología molecular, incluyendo *BCR-ABL* (RT-QPCR), *JAK2 V167F* (PCR alelo específica), *JAK2* exón 12 (PCR múltiple), *CALR* (PCR alelo específica) y *MPL* (W515K/L) (PCR cuantitativa alelo específica), que fueron negativas. Por este motivo, se decidió ampliar el estudio mediante secuenciación masiva (panel NGS -next



PAMPLONA

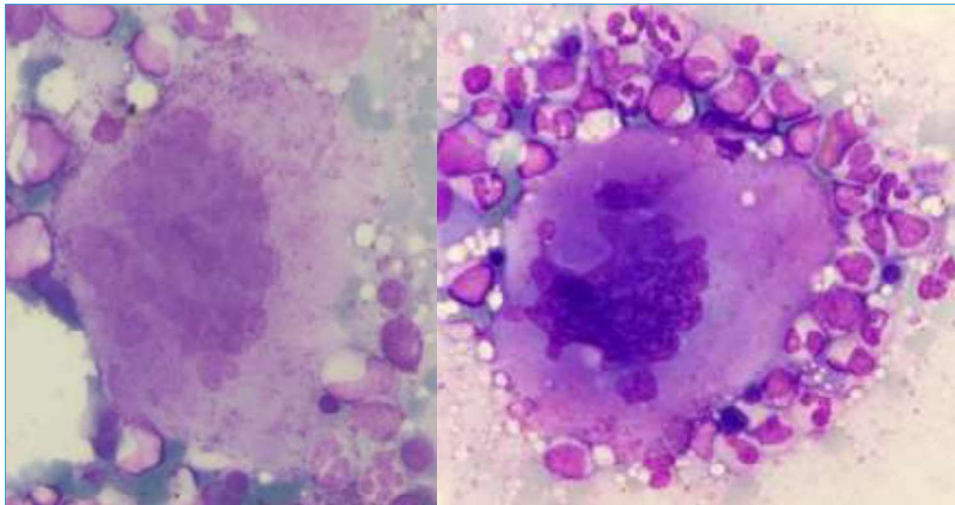


Figura 4. Aspirado medular, May-Grünwald Giemsa (MGG) $\times 100$. Megacariocitos de gran tamaño y con núcleos polilobulados.

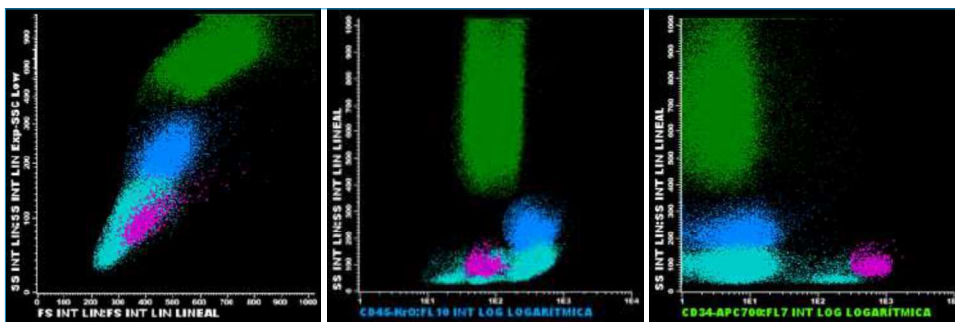


Figura 5. Inmunofenotipado mediante citometría de flujo de poblaciones en médula ósea. Progenitores CD34+ (en morado): 0,8%; serie granulocítica (en verde): 67%; monocitos (en azul oscuro): 12%; linfocitos (en cian): 19%.

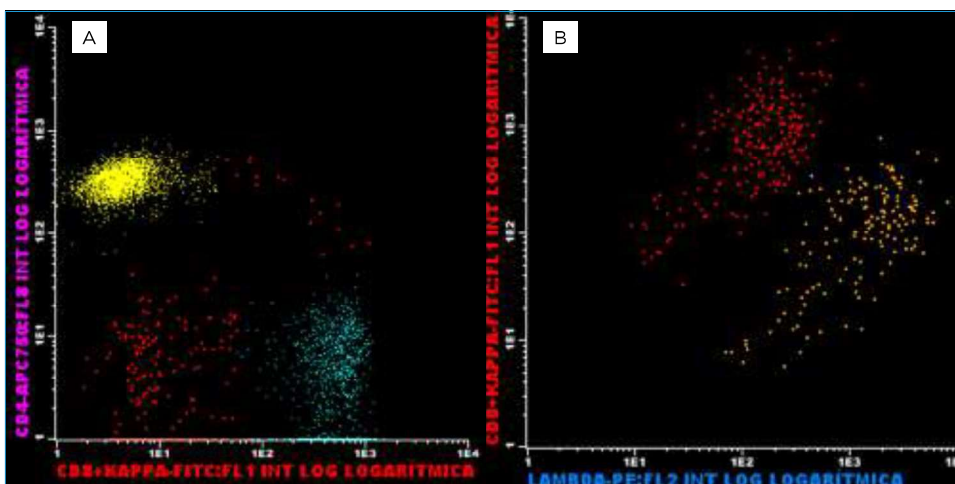


Figura 6. Inmunofenotipado linfocitario mediante citometría de flujo en médula ósea. A: linfocitos T sobre celularidad linfóide: 68%; linfocitos T CD4+ (en amarillo): 46%; y linfocitos T CD8+ (en cian): 18%; B: linfocitos B maduros sobre celularidad linfóide: 6%; IgG kappa (en rojo) e IgG lambda (en naranja).

generation sequencing- mieloide), donde tampoco se hallaron variantes patogénicas con frecuencias alélicas (VAF) superiores al 5%.

También se realizaron estudios microbiológicos en MO, que fueron negativos.

Con estos resultados y, puesto que no se cumplían los criterios diagnósticos de la OMS

para la MFP (ausencia de mutación *driver* u otra alteración clonal, ausencia de criterios menores: anemia, leucocitosis $\geq 11 \times 10^9/L$, esplenomegalia palpable y síndrome leucoeritroblástico), se prosiguió con nuevas pruebas para intentar establecer un diagnóstico. En este sentido, se realizó una TC toracoabdominal, donde se objetivó

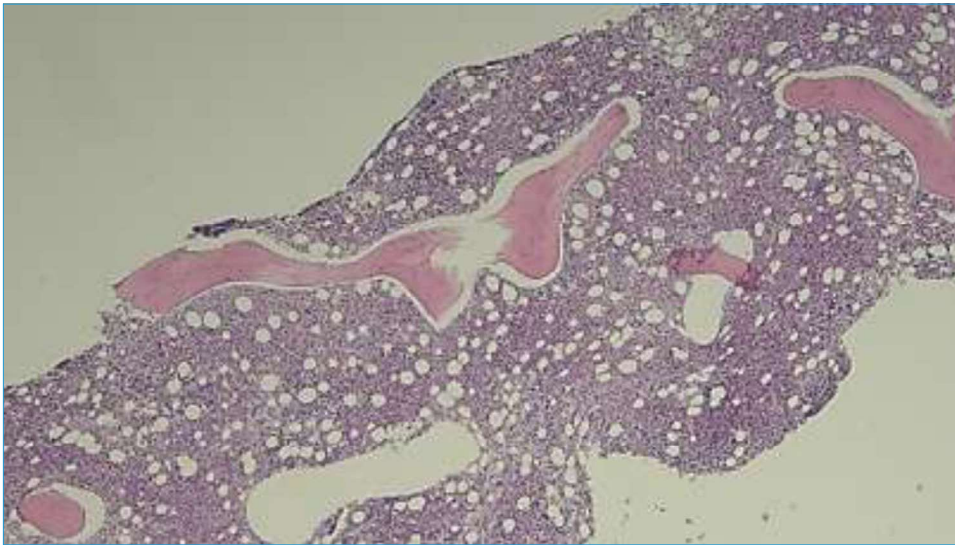


Figura 7. Biopsia medular, hematoxilina-eosina (HEE) $\times 4$. Médula ósea hipercelular en relación con el tejido adiposo.

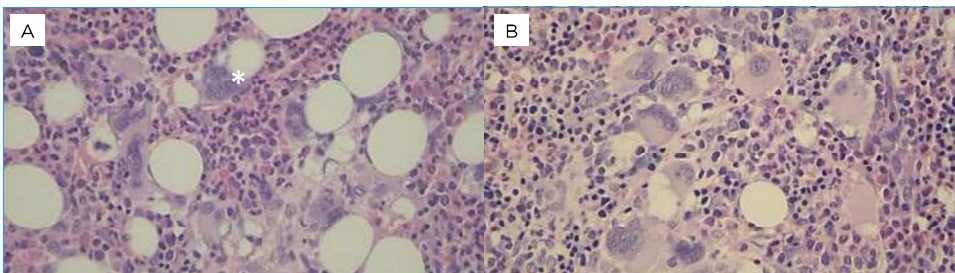


Figura 8. Biopsia medular, hematoxilina eosina (HEE) $\times 40$. A: hiperplasia megacariocítica; * alteración de la relación núcleo-citoplasma; B: megacariocitos en grupos grandes y laxos.

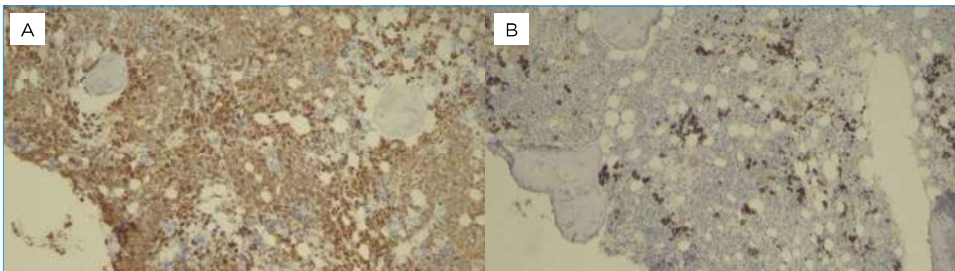


Figura 9. Biopsia medular. A: tinción inmunohistoquímica con mieloperoxidasa $\times 10$. Hiperplasia de la serie mieloide; B: tinción inmunohistoquímica con CD71 $\times 10$. Disminución de la serie eritroide.

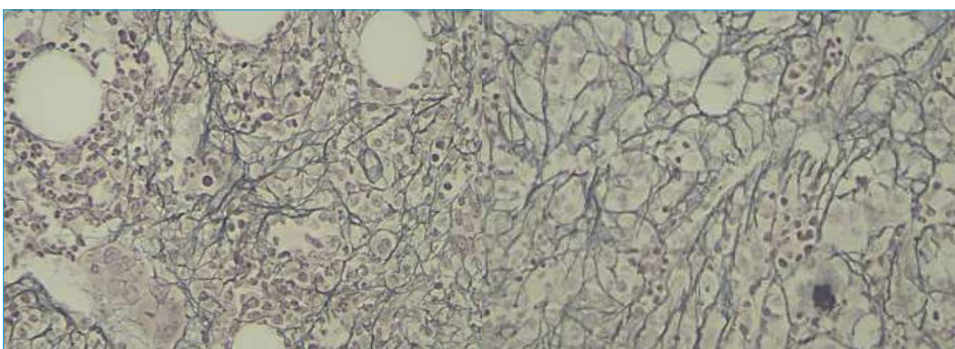


Figura 10. Biopsia medular, tinción de reticulina $\times 40$. Fibrosis reticulínica de grado MF-2 (Organización Mundial de la Salud).

un derrame pleural bilateral, una esplenomegalia moderada y la presencia de adenopatías supra- e infradiafragmáticas subcentrimétricas,

pero significativas por su número. Se practicó también una tomografía por emisión de positrones (PET)/TC corporal en la que se observó



PAMPLONA



Figura 11. Tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (TC) corporal: ganglios supra- e infradiaphragmáticos con aumento en su metabolismo. Aumento generalizado de la captación esplénica y del metabolismo en la médula ósea.

aumento en el metabolismo de las adenopatías ya conocidas, aumento generalizado de la captación esplénica y del metabolismo en la MO, siendo estos hallazgos sugestivos de síndrome linfoproliferativo (**Figura 11**).

A partir de estos hallazgos en las pruebas de imagen, se llevó a cabo la biopsia de una adenopatía cervical. De la muestra obtenida se pudo analizar el inmunofenotipo mediante citometría de flujo de las poblaciones linfocitarias, que se encontraban dentro de la normalidad, y tampoco se observó restricción de cadena de los linfocitos B (**Figura 12**).

La histología de la adenopatía se informó como compatible con enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM), con tinción para herpes virus 8 (HHV-8) negativa (**Figura 13**).

+ DIAGNÓSTICO

Se estableció el diagnóstico de síndrome TAFRO (trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticulínica y organomegalias).

+ EVOLUCIÓN

El paciente presentó desde su ingreso un empeoramiento clínico rápido con múltiples complicaciones, entre ellas el desarrollo de edema en los miembros inferiores y *facies*, derrames pleural y pericárdico, ascitis, fiebre, esplenomegalia, numerosas adenopatías de pequeño tamaño y la elevación de reactantes de fase aguda. También fue rápida la progresión de las citopenias, disminuyendo la cifra de hemoglobina de 138 a 91 g/L en el plazo de un mes (**Tabla 1**). Todo ello, sumado a que no se cumplían los criterios diagnósticos de la OMS de 2017 para el diagnóstico de MFP, nos motivó a descartar otras causas de mielofibrosis (MF).

El resultado negativo para los estudios microbiológicos y de autoinmunidad descartaba las etiologías infecciosa y autoinmune. Tampoco había evidencia de tumores sólidos en las pruebas de imagen, siendo poco probable la metástasis como causa, ni tenía antecedentes que le predispusieran a presentar una mielopatía tóxica. Por lo tanto, por la presencia de múltiples adenopatías objetivadas en las pruebas de imagen, orientamos la posibilidad de una MF secundaria a síndrome linfoproliferativo.

A pesar de la dificultad de acceso por su pequeño tamaño, se logró realizar la biopsia de una adenopatía cervical, siendo los hallazgos histológicos compatibles con ECM.

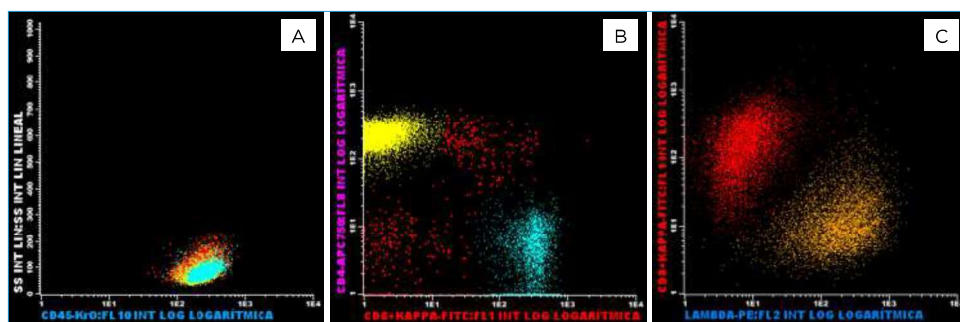


Figura 12. Inmunofenotipado de la biopsia ganglionar mediante citometría de flujo. A: linfocitos T: 60%; linfocitos B: 38%; linfocitos NK: 0,8%; B: linfocitos T CD4+ (en amarillo): 47%; linfocitos T CD8+ (en cian): 11%; C: linfocitos B kappa (en rojo); linfocitos B lambda (en naranja).



PAMPLONA

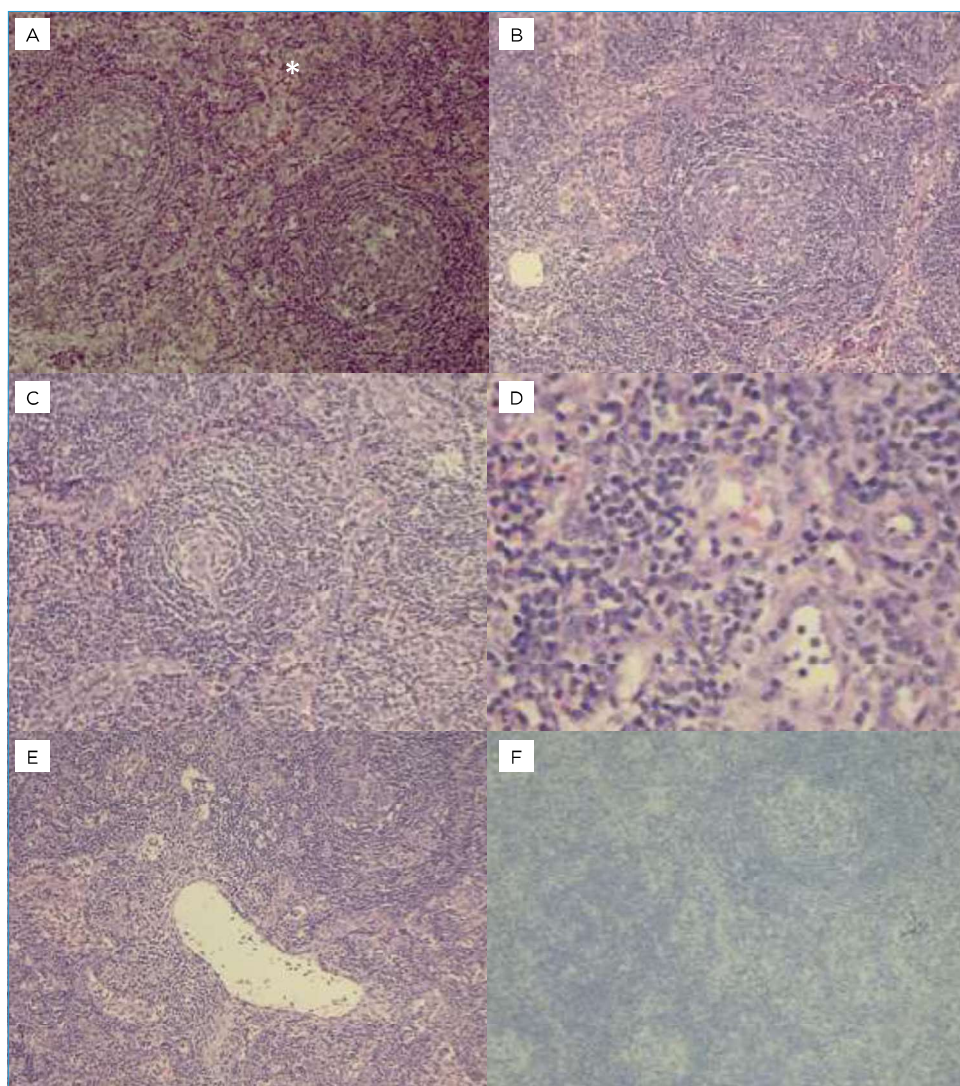


Figura 13. Biopsia ganglionar.

A: hematoxilina eosina (HEE) $\times 40$. Estructura folicular en capas de cebolla por la hiperplasia de la zona del manto; B: HEE $\times 40$. Centros germinales prominentes; C: HEE $\times 40$. Centros germinales atróficos; D: HEE $\times 40$. Proliferación de vénulas con endotelios prominentes; E: HEE $\times 10$. Senos venosos dilatados; F: tinción inmunohistoquímica para herpes virus 8 (HHV-8) $\times 10$. Tinción negativa.

Integrando los estudios de los que disponíamos, pudimos alcanzar el diagnóstico definitivo de síndrome TAFRO.

Se inició tratamiento con tocilizumab y corticoterapia, logrando una mejoría clínica franca y recuperación de la cifra de plaquetas.

Posteriormente, el paciente ingresó por sigmoiditis y hemoptisis, que fueron consideradas complicaciones secundarias al tratamiento. Por ese motivo, se modificó la terapia a un esquema con R-CVP (rituximab 375 mg/m² intravenoso día 1, ciclofosfamida 750 mg/m² intravenosa día 1, vincristina 1,4 2 mg intravenosa día 1, prednisona 60 mg/m² vía oral días 1-5), del cual se administraron 6 ciclos. Tras el fin del tratamiento, el paciente obtuvo una respuesta completa gan-

glionar y una resolución de la esplenomegalia. En el estudio de MO se observó normalización de la celularidad (**Figura 14**), desaparición de la hiperplasia megacariocítica (**Figura 15**) y regresión de la fibrosis reticulínica (**Figura 16**).

+ DISCUSIÓN

El nombre del síndrome TAFRO es el acrónimo de sus signos más frecuentes: trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticulínica y organomegalias.

Esta patología se describió por primera vez en 2010⁽¹⁾, comenzó a relacionarse con la ECM en 2011⁽²⁾ y se propuso como un subtipo de di-



PAMPIONA

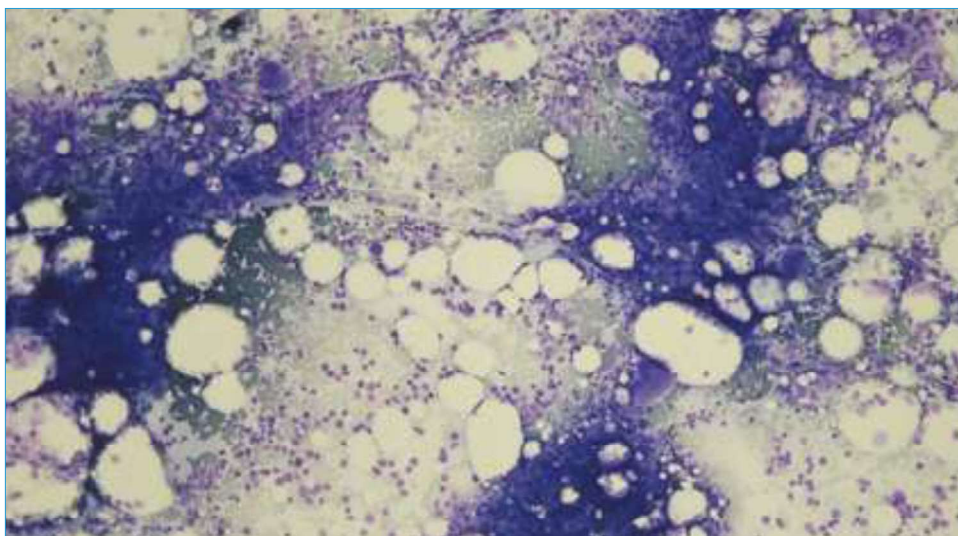


Figura 14. Segundo aspirado de médula ósea, May-Grünwald Giemsa (MGG) $\times 10$. Grumo y celularidad normales.

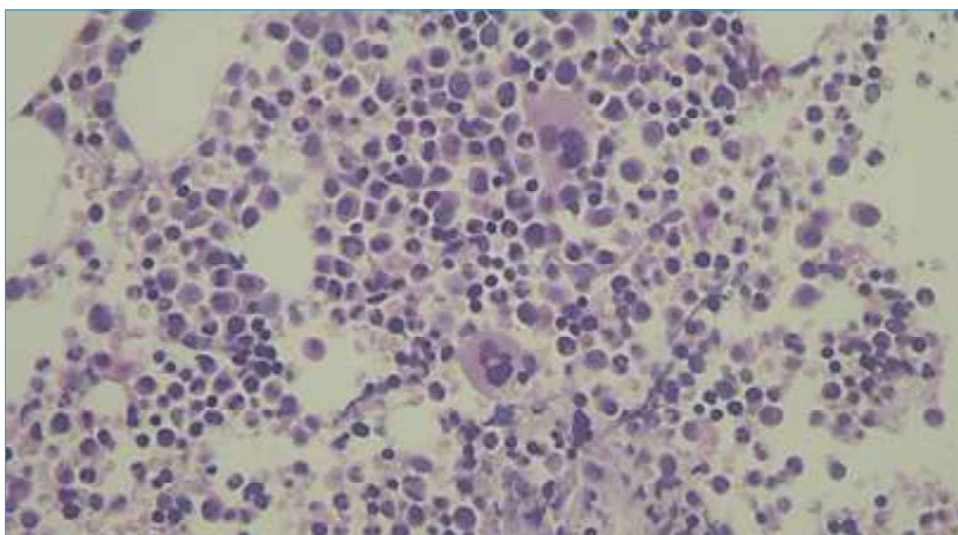


Figura 15. Segunda biopsia de médula ósea, hematoxilina eosina (HEE) $\times 40$. Celularidad normal.

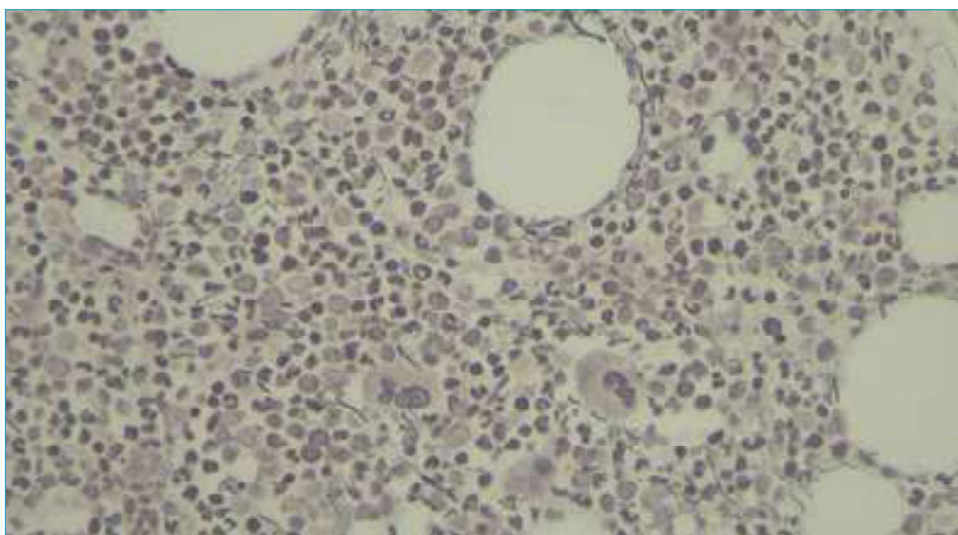


Figura 16. Segunda biopsia de médula ósea, tinción de reticulina $\times 40$. Ausencia de fibrosis.



PAMPLONA

TABLA 1. EVOLUCIÓN ANALÍTICA DURANTE EL INGRESO

	27/05/19	25/06/19	10/07/19
Hemoglobina	175 g/L	138 g/L	91 g/L
Neutrófilos	$13,60 \times 10^9/L$	$4,80 \times 10^9/L$	$5,30 \times 10^9/L$
Plaquetas	$299 \times 10^9/L$	$22 \times 10^9/L$	$52 \times 10^9/L$
Filtrado glomerular	> 90 mL/min	58,54 mL/min	> 90 mL/min
PCR	87 mg/L	179,8 mg/L	51,9 mg/L
Dímero D	No disponible	16.841 ng/mL	7.767 ng/mL
Ferritina	661 ng/mL	2.375 ng/mL	2.035 ng/mL
LDH	351 mU/mL	433 mU/mL	341 mU/mL

cha enfermedad en 2013⁽³⁾, ya que con frecuencia comparten hallazgos histológicos. En 2019 se publicó una actualización de los criterios diagnósticos y de gravedad de la enfermedad. Se considera una enfermedad inflamatoria sistémica, cuya patogénesis parece estar relacionada con un incremento de la interleucina-6 y su incidencia anual se calcula entre 0,9 y 4,9 casos por millón.

Masaki *et al.*⁽⁴⁾ han propuesto unos criterios diagnósticos de la enfermedad, debiendo objetivarse para su diagnóstico la presencia de los 3 criterios mayores: anasarca, trombocitopenia e inflamación sistémica; y al menos 2 de los siguientes criterios menores: biopsia de nódulo linfático compatible con ECM, MF o aumento de megacariocitos en MO, organomegalias e insuficiencia renal⁽⁴⁾. El paciente aquí presentado cumplía todos los criterios diagnósticos tanto mayores como menores y se descartaron otras patologías con presentaciones clínicas similares.

Desde el punto de vista terapéutico, el inicio del tratamiento de forma precoz es esencial para mejorar la supervivencia de los pacientes. La literatura más reciente recomienda emplear tocilizumab asociando o no corticoides⁽⁵⁾, o esquemas que incluyan rituximab o ciclosporina A como tratamientos de primera línea⁽⁶⁾.

- Dado que es una entidad poco conocida, su diagnóstico es complejo.
- Es importante realizar un diagnóstico diferencial de MF, sobre todo en los casos de MF triple negativos y con presentaciones clínicas atípicas.
- El diagnóstico hematopatológico integrado es fundamental, en especial, en enfermedades de baja prevalencia.

+ BIBLIOGRAFÍA

1. Takai K, Nikkuni K, Shibuya H, Hashidate H. [Thrombocytopenia with mild bone marrow fibrosis accompanied by fever, pleural effusion, ascites and hepatosplenomegaly]. *Rinsho Ketsueki*. 2010;51:320-5.
2. Kojima M, Nakamura N, Tsukamoto N, Yokohama A, Itoh H, Kobayashi S, et al. Multicentric Castleman's disease representing effusion at initial clinical presentation: clinicopathological study of seven cases. *Lupus*. 2011 Jan;20(1):44-50.
3. Kawabata H, Takai K, Kojima M, Nakamura N, Aoki S, Nakamura S, et al. Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome): a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly: a status report and summary of Fukushima (6 June, 2012) and Nagoya meetings (22 September, 2012). *J Clin Exp Hematop*. 2013;53(1):57-61.
4. Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Tsukamoto N, Fujimoto S, Ishigaki Y, et al.; Japanese TAFRO

+ PARA RECORDAR

- El síndrome TAFRO es una entidad muy infrecuente que cursa con MF secundaria.



PAMPLONA

- Syndrome Research Team.** 2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):155-8.
5. **Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T.** Tocilizumab for the treatment of TAFRO syndrome: a systematic literature review. *Ann Hematol.* 2020 Nov;99(11):2463-75.
6. **Fujimoto S, Kawabata H, Sakai T, Yanagisawa H, Nishikori M, Nara K, et al.** Optimal treatments for TAFRO syndrome: a retrospective surveillance study in Japan. *Int J Hematol.* 2021 Jan;113(1):73-80.