

PAMPLONA

PACIENTE DE 19 AÑOS CON FIEBRE, TROMBOCITOPENIA Y ESPLENOMEGALIA

Ane Altuna¹, Carmen González¹, Alasne Uranga¹, José Ramón Furundarena¹, Carlos María Fernández², María González González³, Nerea Segues⁴, Laida Ondarra¹, Nagore Argoitia¹, Nerea Uresandi¹

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Donostia; ² Servicio General de Citometría de Flujo y Separación Celular. Universidad de Salamanca; ³ Servicio General de Citometría. Lab 03 Hibridación in situ. Universidad de Salamanca; ⁴ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Donostia

+ MOTIVO DE CONSULTA

Se trata de un varón de 19 años que acude al servicio de urgencias por cuadro febril, astenia y sudoración profusa de una semana de evolución.

+ HISTORIA CLÍNICA

Entre sus antecedentes médicos destacaba el diagnóstico de enfermedad de Crohn (EC) A1L2B1 a los 9 años de edad, precisando tratamiento con prednisona, azatioprina y mesalazina desde su diagnóstico. Tras 8 años de tratamiento continuado, alcanzó remisión clínica, analítica y endoscópica de la EC, por lo que se retiraron la azatioprina y la prednisona. Tras ello, reingresó en varias ocasiones por brotes de su enfermedad. A los 2 meses del último brote acudió con el cuadro descrito anteriormente, reingresando a cargo del Servicio de Aparato Digestivo.

+ EXPLORACIÓN FÍSICA

A su llegada a urgencias presentaba febrícula alta con taquicardia asociada, estando el resto de las constantes vitales conservadas. En la exploración física destacaba dolor a la palpación del hipocondrio derecho sin signos de irritación peritoneal. Se llegaba palpar el reborde hepático, aunque no otras masas ni megalias.

+ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la **analítica sanguínea realizada en urgencias**, se objetivó una trombocitopenia de $100 \times 10^9/L$ plaquetas y una monocitosis de $1,90 \times 10^9/L$ monocitos; el resto de los parámetros del hemograma eran normales y no asociaba alteraciones en los parámetros bioquímicos, ni en el estudio de coagulación. En urgencias y durante el ingreso se extrajeron **hemocultivos seriados** y un **urocultivo**, resultando todos negativos.

A su ingreso en planta, se realizó un **estudio completo de serologías sanguíneas**, siendo positivo el estudio de Epstein-Barr VCA IgG CLIA/ELFA y Epstein-Barr EBNA IgG; el resto de las serologías fueron todas negativas. Se solicitó una calprotectina rectal, cuyo resultado fue normal, descartando de esta manera un brote de enfermedad inflamatoria intestinal. Se realizaron varias pruebas de imagen; por un lado, una **radiografía de tórax**, en la que no se objetivó ningún hallazgo patológico; y, por otro lado, una **tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica (Figura 1)** en la que se describían como nuevos hallazgos una esplenomegalia de 15 cm y hepatomegalia de 17,2 cm.

A la semana del ingreso, se solicitó una nueva **analítica sanguínea completa** y, en dicho hemograma, se objetivó una agudización de la trombocitopenia, con una cifra plaquetaria de $47 \times 10^9/L$ [$140-400 \times 10^9$], y una monocitosis más acusada, con $2,41 \times 10^9/L$ [$0,2-0,9 \times 10^9$] monocitos. Se comprobó que el tubo del hemograma estaba en buenas condiciones y que no presentaba coágulo macroscópico. Se procedió



Figura 1. Tomografía axial computerizada (TAC) abdominopélvica en la que se detecta esplenomegalia de 15 cm y hepatomegalia de 17,2 cm.

al estudió de la **morfología de sangre periférica**, sin objetivarse presencia de células atípicas ni agregados plaquetarios. Entre los parámetros bioquímicos destacaba el aumento de reactantes de fase aguda, con una PCR de 61,2 mg/L [0,00-5,00] y una ferritinemia de 2.003 ng/mL [30-400]; elevación de enzimas hepáticas, con una GOT de 54 U/L [0-37], una GPT de 105 U/L

[0-41], una fosfatasa alcalina (FA) de 142 U/L [40-129] y una GGT de 57 U/L [10-71]. La bilirrubina era normal y llamaba la atención una elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) a 496 U/L [135-250] y una trigliceridemia de 301 mg/dL [40-160]. Se solicitaron varios estudios de autoinmunidad, resultando todos negativos, y se repitió el estudio de coagulación, siendo este también normal.

En ese momento, ante el hallazgo de una trombocitopenia de grado III de nueva aparición, el Servicio de Aparato Digestivo contactó con la Sección de Hemostasia del Servicio de Hematología. Teniendo en cuenta el cuadro clínico del paciente, la alteración de los parámetros analíticos en la última analítica de control y la citopenia de nueva aparición, se realizaron un aspirado y una biopsia medulares para descartar un posible síndrome hemofagocítico subyacente.

Dicho **aspirado de médula ósea** (Figuras 2, 3 y 4) mostraba un mielograma hipercelular con presencia de un 39% de células de aspecto inmaduro, heterogéneas en talla, con predominio de talla intermedia, relación núcleo citoplasma (RNC) variable, núcleo central y ovalado y de contorno irregular que con frecuencia mostraba escotadura, con cromatina fina con o sin nucléolo visible y citoplasma ligeramente basófilo donde se intuía algún gránulo, a menudo con una prolongación en forma de mango de espejo y con frecuencia con bordes desflecados. En campo de pequeño aumento, estas mismas células se disponían en llamativos cúmulos celulares de

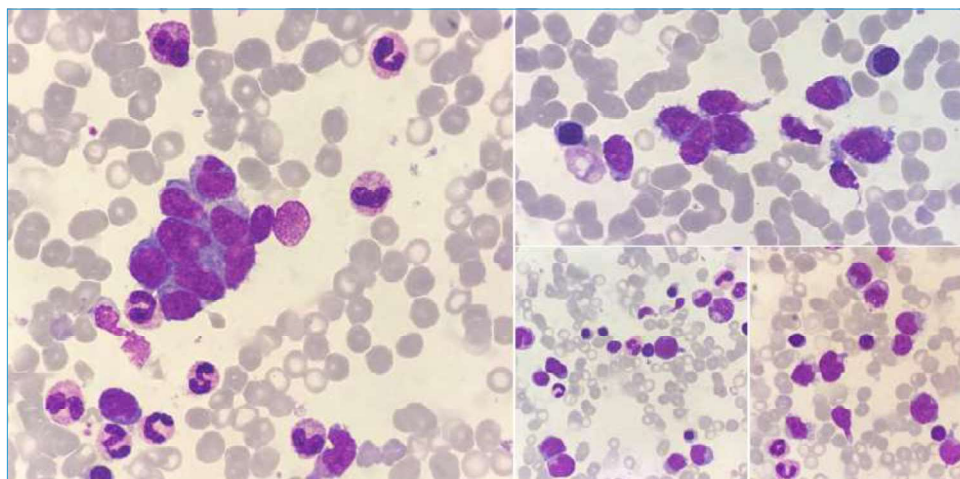


Figura 2. Aspirado de médula ósea. Células de talla media, con relación núcleo-citoplasma variable, núcleo central y ovalado y de contorno irregular con frecuente escotadura y citoplasma ligeramente basófilo de bordes desflecados y frecuente prolongación en forma de mango de espejo. Frecuente disposición en acúmulos de estas células (MGG $\times 100$).



PAMPIONA

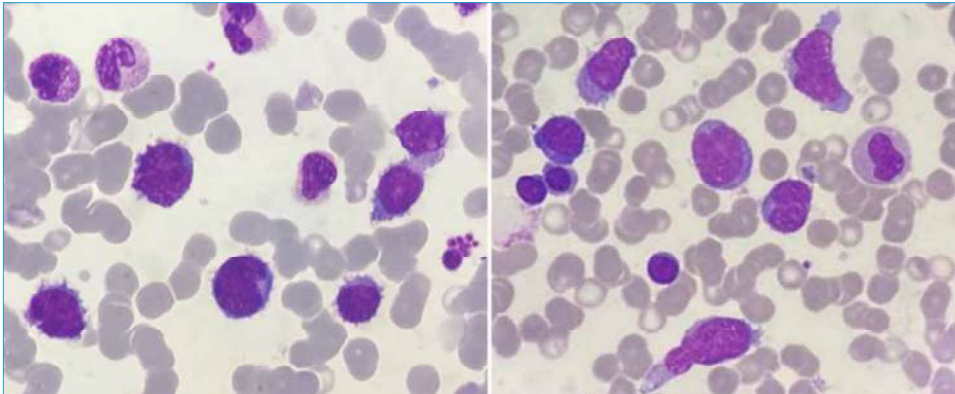


Figura 3. Aspirado de médula ósea. Células de talla media, con relación núcleo-citoplasma variable, núcleo central y ovalado y de contorno irregular con frecuente escotadura y citoplasma ligeramente basófilo de bordes desflecados y frecuente prolongación en forma de mango de espejo (MGG $\times 100$).

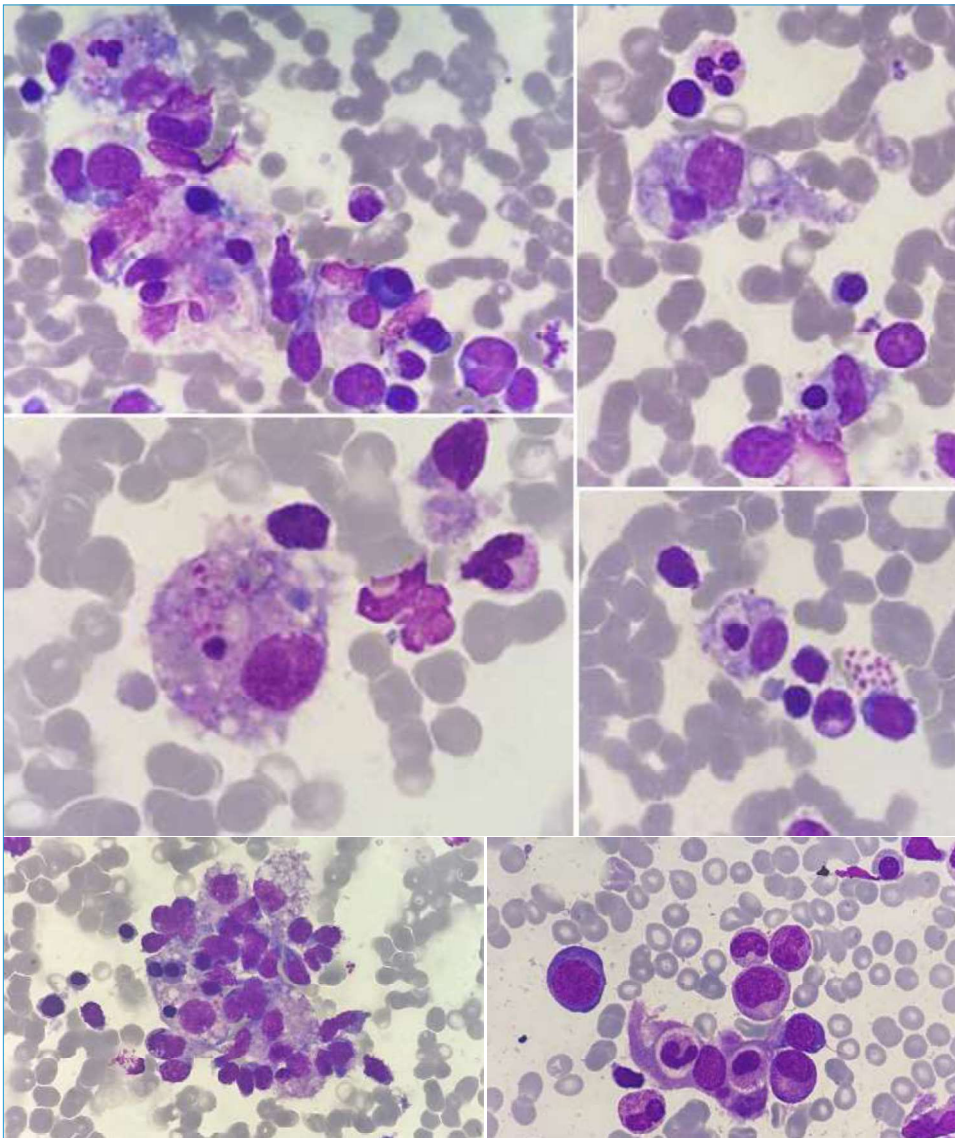


Figura 4. Aspirado de médula ósea. Aumento del sistema mononuclear fagocítico con imágenes de hemofagocitosis (MGG $\times 100$).

hasta 10-15 elementos a lo largo de la celularidad dispersa. Se objetivó un aumento significativo del sistema mononuclear fagocítico, con

presencia de numerosos macrófagos que con frecuencia presentaban restos nucleares e imágenes de hemofagocitosis a expensas de eritro-



PAMPLONA

citos, eritroblastos, plaquetas y/o serie mieloide. El resto de las series estaban presentes en todos sus estadios de maduración sin presentar alteraciones morfológicas destacables.

Se realizó el estudio del **inmunofenotipo de la médula ósea** mediante citometría de flujo (CMF) por el Servicio de Inmunología, sin poder establecer un diagnóstico certero, por lo que se envió una nueva muestra al centro de referencia (Universidad de Salamanca, USAL).

A las 2 semanas del ingreso, en la **analítica sanguínea** persistían la trombocitopenia y la monocitosis, y las enzimas hepáticas continuaban estando elevadas. Se volvió a realizar un estudio de **morfología de sangre periférica** (Figura 5), observándose en esta ocasión

la presencia de un 9% de células atípicas de aspecto algo heterogéneo, siendo en general elementos de talla grande con moderada RNC, núcleo habitualmente central y cromatina semicondensada, y en 4 de ellos se observaban 2-3 nucléolos prominentes, con moderada cantidad de citoplasma hiperbasófilo y que en su mayoría parecía agranular, aunque en uno de los elementos se intuía una fina granulación. El resto de las series no presentaban alteraciones reseñables.

Pasados unos días, se obtuvo el resultado de la **biopsia de médula ósea** (Figuras 6 y 7), describiéndose en esta una médula ósea hiper celular para la edad del paciente, donde destacaba la infiltración intersticial por una ce-

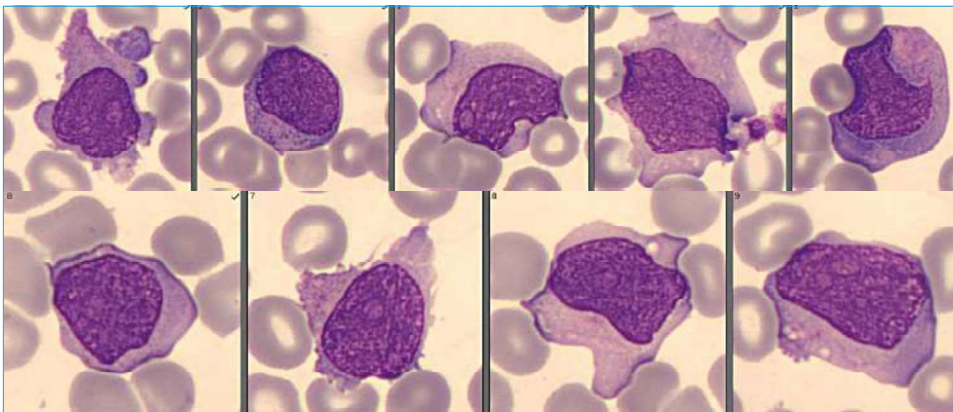


Figura 5. Sangre periférica. Células de aspecto inmaduro de talla media/grande y nucleolos visibles (MGG $\times 100$). Imágenes obtenidas mediante Cellavision®.

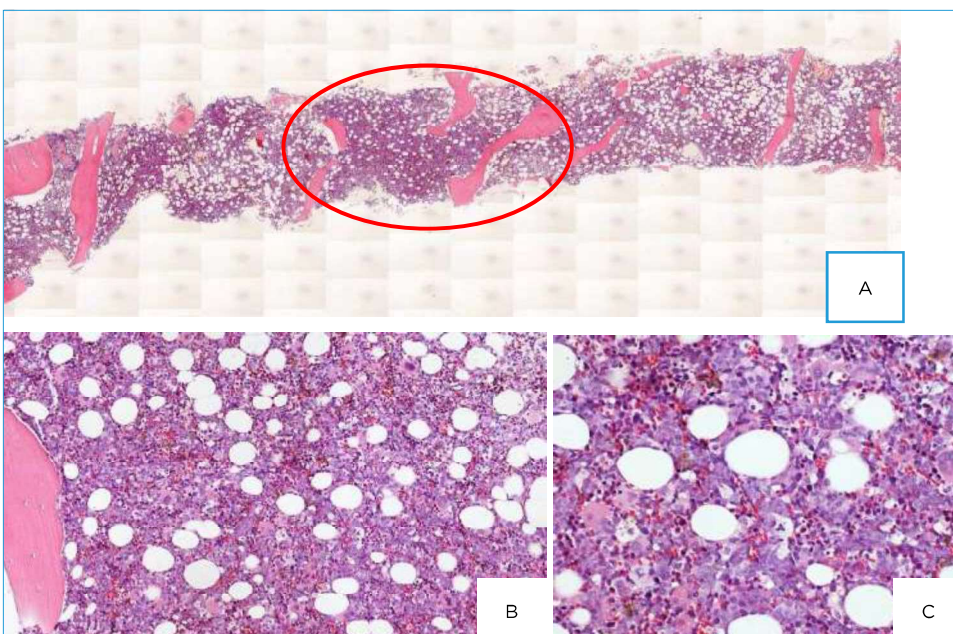


Figura 6. Biopsia de médula ósea con tinción de hematoxilina-eosina (H-E). A: Visión panorámica en la que se observan 8 espacios medulares normocelulares para la edad del paciente, siendo alguno de ellos hiper celular; B: H-E $\times 10$; C: H-E $\times 20$, se puede observar la infiltración intersticial de celularidad de tamaño grande.



PAMPLONA

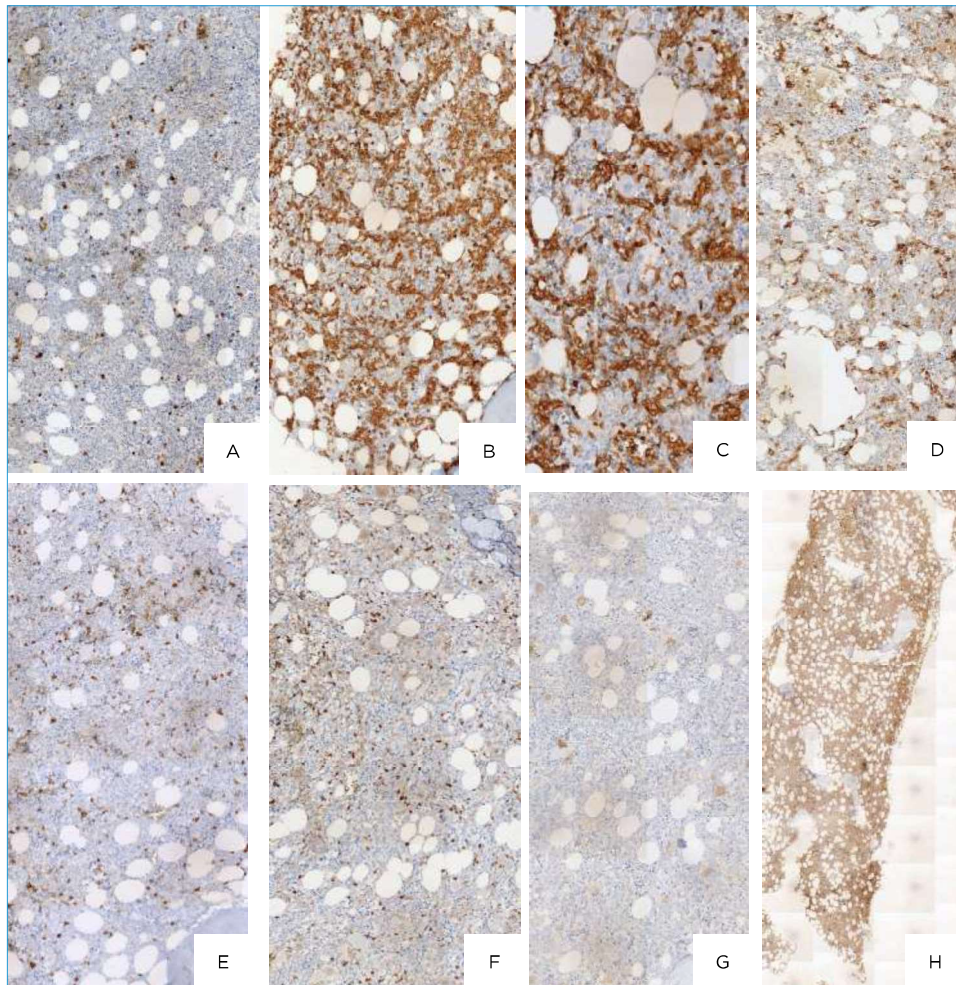


Figura 7. Tinciones de inmunohistoquímica de la biopsia de médula ósea.

A: inmunohistoquímica para CD79a $\times 10$;
B: inmunohistoquímica para CD3 $\times 10$;
C: inmunohistoquímica para CD3 $\times 20$;
D: inmunohistoquímica para CD56 $\times 10$;
E: inmunohistoquímica para CD5 $\times 10$;
F: inmunohistoquímica para CD7 $\times 10$;
G: inmunohistoquímica para virus de Epstein-Barr (VEB) $\times 10$;
H: inmunohistoquímica para TIA-1 $\times 4$.

lularidad de tamaño grande, que presentaba núcleos claros y contornos irregulares con moderados citoplasmas basófilos. Existían áreas de mayor compactación celular que borraban la celularidad acompañante del tejido hematopoyético. Con el estudio de inmunohistoquímica se observaba que expresaban marcadores de linfocitos T: CD3, con pérdida para CD5 y CD7, y expresión de CD56, TIA-1. Estas células fueron negativas para CD99, CD57 y CD1-A. El EBV fue también negativo. Se observaba presencia de linfocitos B acompañantes y con la tinción de CD34 no se observó incremento del número de blastos. A 200 aumentos con la tinción de CD3 se observaba una disposición cordonal de las células, sugiriendo una afectación intrasinusoidal.

En el estudio de la **citometría de flujo (CMF)** realizada en la USAL (**Figura 8**), se describía

una expansión de células T-TCR $\alpha\beta$ ⁺ maduras (CD3+débil/TCR $\alpha\beta$ ⁺) que representaban el 24,5% de la celularidad global y mostraban características fenotípicas compatibles con célula T periférica de memoria (CD45RA⁻, CD28⁻, CD45RO⁺, CD27⁻, CCR7⁻, CyPerforina⁻, CyGranzima⁻, CD57⁻). Por otro lado, presentaban marcadores de célula NK (CD16⁺, CD56⁺, CD94⁺), siendo negativas para CD5, CD34 y nTDT (descartando células inmaduras), y mostraban una expresión débil para CD7 e intensa para CD2. En el estudio molecular del receptor de células T, estas células expresaban la familia TCRVb3⁺, lo que sugería monoclonalidad. Se trataba de un fenotipo compatible con un síndrome linfoproliferativo T maduro a expensas de linfocitos T de memoria CD3⁺/CD4⁻/CD8⁺ débil descrito como tipo linfoma hepatoesplénico.



PAMPLONA

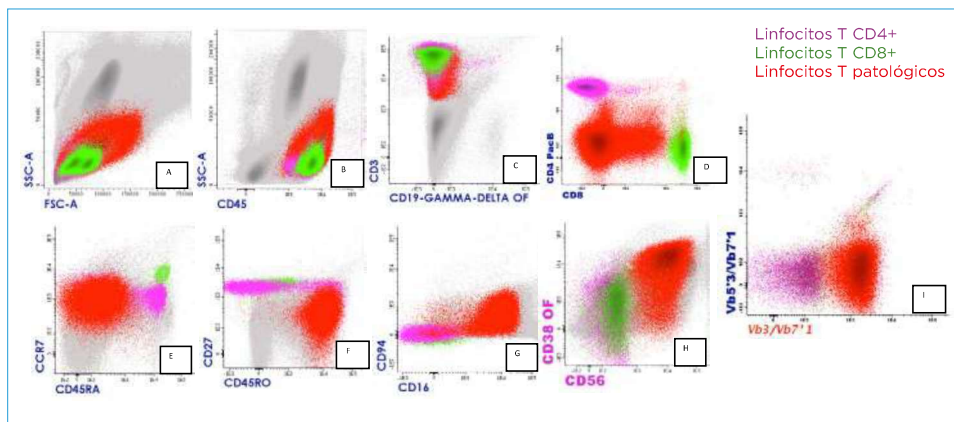


Figura 8. Estudio de inmunofenotipo de médula ósea. Se observa una población aumentada de linfocitos T CD3+.

A: células pequeñas y poco complejas; B: son células maduras con expresión de CD45; C: expresan CD3 y son negativas para gamma-delta; D: doble negativas para CD4 y CD8; E: no son efectoras ni fenotipo *naïve*; F: son células de memoria; G y H: expresan marcadores de célula NK CD56, CD16 y CD94; I: población clonal para TCRVb3, es una población de linfocitos T $\alpha\beta$.



Figura 9. Cariotipo de médula ósea: 46,X,-Y,i(7)(q10),+8[6]/46,XY[22].

En el estudio de médula ósea mediante cariotipo (Figura 9), se objetivó un cariotipo 46,X,-Y,i(7)(q10),+8[6]/46,XY[22]. En el 21,4% de las metafases se observó pérdida del cromosoma Y, isocromosoma del brazo largo del cromosoma 7 y trisomía del cromosoma 8.

La **hibridación *in situ* fluorescente (FISH)** realizada en la USAL encontró como hallazgos una nulisomía del cromosoma Y en la totalidad de las células analizadas, así como trisomía del cromosoma 8 en un 91% de estas células. Además, se detectó una pérdida de una copia del gen EGFR (7p11) y ganancia de una copia extra a nivel de la región cromosómica 7q31 en el 91% de las células estudiadas, lo cual sugería la existencia de un isocromosoma del brazo largo del

cromosoma 7 ya objetivado en la citogenética convencional.

Finalmente, se realizó el **análisis de las mutaciones** de los genes *STAT3* y *STAT5b* (realizada en la USAL), detectándose una mutación del gen *STAT5b* en p.N642. El gen *STAT3* no se encontraba mutado.

+ DIAGNÓSTICO

Teniendo en cuenta todos los hallazgos citados, se estableció el diagnóstico de un linfoma de células T hepatoesplénico alfa-beta con presencia de un síndrome hemofagocítico secundario, cumpliendo 5 de los 9 criterios diagnósticos necesarios.



PAMPLONA

+ TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se inició tratamiento con esquema ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), recibiendo un total de 5 ciclos y alcanzando una respuesta completa y posterior consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico de donante no emparentado HLA 10/10 acondicionado con irradiación corporal total (12 Gy dosis total) y ciclofosfamida 60 mg/kg/día $\times$ 2 días. El paciente fue dado de alta el día +22 del TPH con un buen prendimiento del injerto.

Reingresó en el día +123 del trasplante por trombocitopenia de grado IV (0 plaquetas y con 0% de IPF) y clínica leve de diátesis hemorrágica en forma de petequias en zonas declives, y fiebre. No se objetivaron alteraciones de los parámetros del síndrome hemofagocítico (SHE), de enfermedad injerto contra receptor (EICR), de infección concomitante, ni de su enfermedad intestinal de base. Ante la citopenia severa y dada su hematopatía de base, se realizó un estudio medular descartando recaída por CMF, morfología y FISH, presentando un quimerismo completo del donante y destacando la presencia en médula ósea de precursores megacariocíticos. Preciso soporte plaquetario, con nulo rendimiento transfusional, ante lo que se amplió el estudio de refractariedad plaquetaria, hallando anticuerpos anti-HLA y anti-HPA sin especificidad. Con todo ello, se diagnosticó de una trombocitopenia periférica de origen inmune

(PTI) coincidiendo con la bajada de la inmunosupresión, de modo que se instauró tratamiento inmunosupresor y se inició el tratamiento de la PTI (glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas y rituximab). Ante la ausencia de respuesta tras 3 líneas terapéuticas, se decidió iniciar tratamiento con análogos de la trombo-poyetina TPO con previa revaloración medular. En dicho estudio no se evidenció presencia de células linfomatosas, aunque llamaba la atención la presencia de un aumento del sistema mononuclear fagocítico, con imágenes de hemofagocitosis (**Figuras 10 y 11**). Tras esta última línea de tratamiento presentó recuperación de la cifra plaquetaria.

Actualmente, el paciente se encuentra pendiente del control medular al año del trasplante, que no ha podido realizarse por infección por SARS-CoV-2. Clínicamente, está asintomático con leve trombocitopenia y elevación de LDH, con los análogos de TPO ya retirados, con quimera completa del donante, sin datos de EICR y en pauta de descenso del tratamiento inmunosupresor.

+ DISCUSIÓN

El linfoma T hepatoesplénico (LTHE) representa menos del 1% de los linfomas no Hodgkin y el 1-2% de los linfomas de células T/NK, y afecta típicamente a varones con una media de edad de 35 años. El 20% de los casos se describen en

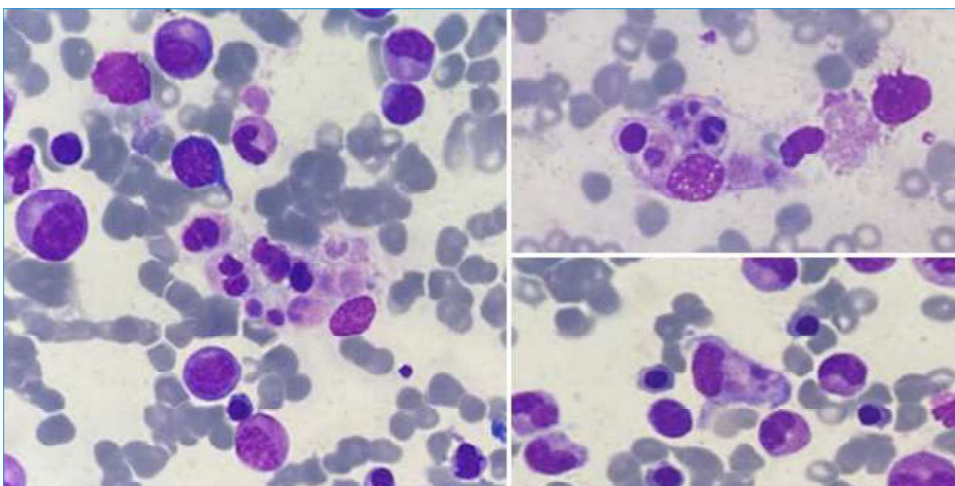


Figura 10. Médula ósea de control. Normocelular con representación de las tres líneas hematopoyéticas medulares, sin presencia de células inmaduras atípicas ni acúmulos en la celularidad dispersa. Aumento del sistema mononuclear fagocítico con imágenes de hemofagocitosis a expensas de neutrófilos y plaquetas.



PAMPLONA

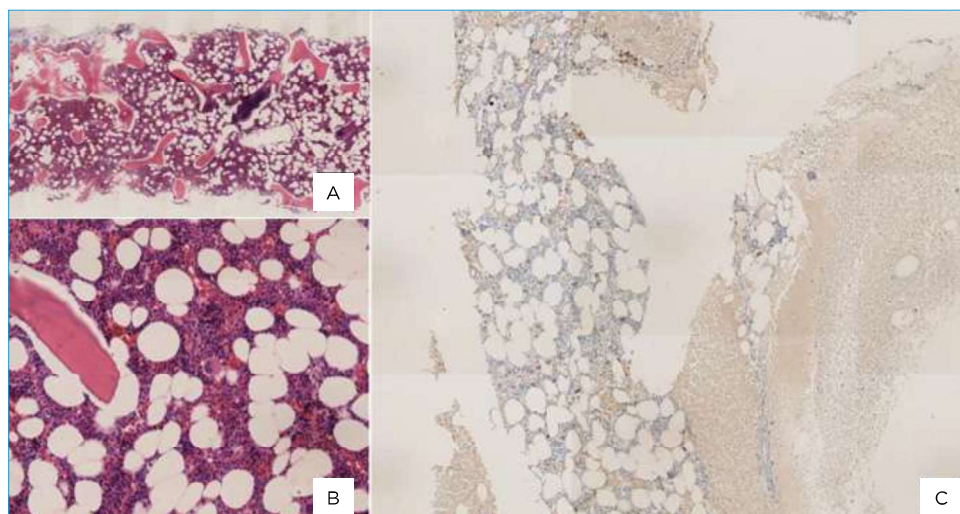


Figura 11. Biopsia de médula ósea. Normocelular con representación de las 3 líneas hematopoyéticas medulares. Megacariocitos en número acorde a la celularidad global, de morfología y localizaciones típicas. Con técnicas de inmunohistoquímica, no se observa infiltración por células linfomatosas. A: panorámica con tinción de hematoxilina-eosina (H-E); B: tinción de H-E a $\times 20$; C: inmunohistoquímica para CD3 $\times 4$.

pacientes con una historia de inmunosupresión prolongada y el 10% en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que han recibido tratamiento con tiopurinas e inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α)^(1,2). De este grupo de pacientes, el 80% de los casos ocurren tras tratamiento continuado de una duración superior a 2 años⁽³⁾.

Este perfil clínico lo cumple el paciente que exponemos, diagnosticado de enfermedad de Crohn a los 9 años de edad y en tratamiento continuado con azatioprina desde el diagnóstico. En individuos tratados con tiopurinas se ha descrito un riesgo de desarrollo de esta neoplasia de 0,1/1.000 pacientes-años y en aquellos tratados con combinación de tiopurinas y agentes anti-TNF- α , un riesgo de 0,3/1.000 pacientes-años⁽⁴⁾.

Una reciente hipótesis postula que el desarrollo de LTHe se debe a una proliferación clonal de células T $\alpha\beta/\gamma\delta$ inducida por la regulación al alza de la vía JAK/STAT o mutaciones en genes modificadores de la cromatina como *SETD2*. Posteriormente ocurrirían eventos transformadores adicionales que incluyen el isocromosoma 7 (7q) y la trisomía 8, que pueden estar involucrados en el inicio de las manifestaciones clínicas del LTHe⁽¹⁾.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes al diagnóstico son la esplenomegalia y los síntomas B, ambos presentes en nuestro paciente, y no suele presentarse con adenopatías. El 80% de los pacientes presentan citopenias, siendo

la trombocitopenia la más frecuente^(1,2,5), la cual fue el motivo de consulta al Servicio de Hematología. La severidad de la enfermedad suele correlacionarse con el grado de las citopenias, incluso en pacientes esplenectomizados. La linfocitosis no suele ser un hallazgo habitual, pero en más del 50% de los pacientes se describe presencia de células neoplásicas en sangre periférica al diagnóstico⁽⁵⁾. Otros hallazgos analíticos frecuentes suelen ser la elevación de las enzimas hepáticas, con aumento de la LDH, $\beta 2$ -microglobulina y bilirrubina. La combinación de los hallazgos clínicos y analíticos puede sugerir la existencia de un síndrome hemofagocítico subyacente.

Respecto a los hallazgos histológicos, el LTHe inicialmente infiltra la pulpa roja del bazo, y la pulpa blanca suele quedar atrofica. Las células linfomatosas infiltran también los sinusoides hepáticos y los de la médula ósea⁽⁶⁾, y al diagnóstico esta última suele estar infiltrada⁽²⁾. A medida que la enfermedad avanza, la infiltración acaba siendo intersticial o difusa. En el caso que exponemos se describe infiltración de la médula ósea difusa, con afectación sinusoidal en determinados puntos⁽⁵⁾.

Las células neoplásicas en médula ósea con frecuencia recuerdan a linfoblastos, caracterizados por proyecciones citoplasmáticas que se asemejan a espejo de mango⁽⁵⁾, del mismo modo que se describió en la morfología del aspirado de médula ósea. En raras ocasiones, el citoplasma de las células neoplásicas puede contener



granulación fina azurófila. Pueden observarse moderados cambios displásicos en la médula ósea, que pudieran ser consecuencia de los cambios reactivos. En el 5% de los pacientes se puede observar hemofagocitosis⁽¹⁾, síndrome para cuyo diagnóstico se precisa del cumplimiento de 5 de los siguientes 9 criterios diagnósticos: a) fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$; b) esplenomegalia; c) presencia de citopenias en sangre periférica, con al menos 2 de las siguientes: hemoglobina $< 90\text{ g/L}$, plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{L}$, neutrófilos absolutos $< 1 \times 10^9/\text{L}$; d) hipertrigliceridemia (triglicéridos $> 265\text{ mg/dL}$) y/o hipofibrinogenemia (fibrinógeno $< 150\text{ mg/dL}$); e) presencia de hemofagocitosis en la médula ósea, ganglios linfáticos, bazo o hígado; f) actividad NK ausente o disminuida; g) ferritina $> 500\text{ ng/mL}$; h) CD25 soluble elevado por encima de 2 derivaciones estándar para el rango especificado por edad del paciente según el laboratorio; e i) CXCL9 elevado.

Respecto al inmunofenotipo, las células son positivas para CD2, CD3 y CD7, y son negativas para CD1a, CD5 CD10, antígenos de células B y TdT. La mayoría de los casos son CD4 negativos y CD8 negativos, pero una pequeña subpoblación suele ser CD8+. CD56 suele expresarse en dos tercios de los casos, pueden o no expresar CD16 y habitualmente CD57 suele ser negativo. La mayoría de las veces las células linfomatosas suelen ser positivas para TIA-1 y granzima M, y negativas para perforina y granzima B, apoyando un inmunofenotipo de célula T citotóxica no activada. Sin embargo, en un 40% de los casos se ha descrito positividad para la expresión de granzima B^(2,5). Las células suelen presentar aberrancias fenotípicas típicas como la pérdida de CD5 y/o de CD7, así como reactividad a múltiples receptores KIR y positividad débil a CD94, descritas en nuestro paciente.

La mayoría de los casos de LTHE derivan de células T $\gamma\delta$, pero un 20% expresan TCR $\alpha\beta$. Los pacientes con LTHE que expresan $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$ comparten los mismos hallazgos clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos y citogenéticos, pero los que expresan $\alpha\beta$ parecen tener un peor pronóstico. Existen raros casos de LTHE negativos tanto para TCR $\alpha\beta$ como para TCR $\gamma\delta$ ^(1,5).

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes descritas al diagnóstico en el LTHE son el

isocromosoma 7 [i(7q)] presente en 25-68% de los casos^(1,2), y la trisomía 8, presente en un 8-53% de los casos. Se ha descrito relación dosis dependiente con el tratamiento con tiopurinas y la aparición de alteraciones citogenéticas, específicamente con el isocromosoma 7⁽³⁾. Otras alteraciones citogenéticas descritas, con una frecuencia mucho menor, son la pérdida del cromosoma Y, del cromosoma 21, delecciones de 11q o pérdidas intersticiales de 2q. Los hallazgos citogenéticos, aunque no son específicos, suelen apoyar mucho el diagnóstico de LTHE⁽⁵⁾.

Por lo que respecta al perfil molecular de esta neoplasia, se han descrito mutaciones en genes modificadores de la cromatina como *STED2*, *INO80* y *ARID1B* en el 62% de los casos. También se han descrito mutaciones en *STAT5B* (31%), *STAT3* (9%) y *PIK3CD* (9%), para los que existen terapias dirigidas. Mutaciones que ocurren frecuentemente en otros linfomas T en genes como *RHOA*, *CD28* y *CCR4* están prácticamente ausentes en este linfoma^(1,7).

En cuanto al diagnóstico diferencial, principalmente debe realizarse con la leucemia de linfocitos T grandes granulares y con la leucemia agresiva de células NK. Respecto a la leucemia de linfocitos T grandes granulares, esta distinción puede ser particularmente problemática por inmunofenotipo en los casos de LTHE que expresan TCR $\alpha\beta$, como nuestro caso, pero el perfil clínico es muy diferente. La leucemia de linfocitos T grandes granulares suele afectar a pacientes ancianos con antecedentes de enfermedades autoinmunes y suele presentar un curso clínico indolente⁽⁵⁾. A diferencia de las células del LTHE, las células de la leucemia T de linfocitos grandes granulares suelen ser células citotóxicas efectoras de memoria^(1,5).

La leucemia agresiva de células NK presenta un curso clínico fulminante. El perfil inmunofenotípico es similar al LTHE, CD2+, CD5-, CD56+, CD4-/CD8- y positividad para las proteínas asociadas a gránulos citotóxicos. La citometría de flujo puede detectar CD3 de superficie y TCR de superficie en el LTHE, para los cuales la leucemia de células NK es característicamente negativa. Los estudios moleculares son también útiles para diferenciar ambas entidades, detectando reordenamientos de TCR mediante PCR



PAMPLONA

en el LTHE. Las células NK leucémicas suelen presentar típicamente el genoma del VEB integrado; en contraste con ello, en los pacientes con LTHE en los que se detecta VEB, este suele encontrarse habitualmente integrado en las células B del microambiente tumoral⁽⁵⁾.

En ocasiones el LTHE puede recordar a la leucemia aguda linfoblástica T (LAL-T) cuando se encuentran células leucémicas en la sangre periférica. Todos los casos de LTHE son negativos para CD34, a diferencia de LAL-T. Un meticoloso análisis de la citometría de flujo y de los marcados inmunohistoquímicos debería establecer el diagnóstico correcto⁽⁵⁾.

Otra entidad que se podría plantear dentro del diagnóstico diferencial es el linfoma T asociado a enteropatía (EATL). Este linfoma se desarrolla en pacientes con antecedente de enfermedad celíaca y suele afectar a varones de entre 60 y 70 años^(2,5). Suele presentar una clínica totalmente diferente a la expuesta, que nos permitiría descartarlo. Habitualmente, suele desarrollarse en íleon o yeyuno, y típicamente muestra afectación multifocal de la mucosa con ulceración y los pacientes típicamente debutan con dolor abdominal, diarreas y perforación del intestino delgado.

El LTHE presenta un curso clínico agresivo, con una supervivencia global del 7% a los 5 años. Algunos estudios han descrito que el efecto injerto contra linfoma del alotrasplante parece poder conferir supervivencias más prolongadas en este linfoma⁽⁸⁾. En una revisión sistemática llevada a cabo por Rashidi y Cashen en 2015⁽⁹⁾, se describen remisiones completas en aquellos pacientes que consiguen atravesar la barrera del año y medio desde el trasplante alogénico.

+ PARA RECORDAR

- LNH-T hepatoesplénico es una entidad rara y poco frecuente, de afectación extranodal, de curso agresivo y con baja supervivencia. Las escasas remisiones completas descritas han sido en pacientes sometidos a alotrasplante que han atravesado la barrera del año y medio postrasplante.

- La inmunosupresión prolongada es un reconocido factor de riesgo para el desarrollo de este linfoma, especialmente en los pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento activo. La esplenomegalia, la hepatomegalia, la trombocitopenia y la leucopenia son hallazgos infrecuentes de esta enfermedad intestinal y su presencia requiere de un estudio exhaustivo, considerando siempre la posibilidad de la existencia de un proceso maligno subyacente.
- Es necesaria la correcta caracterización de estos casos, para lo cual es fundamental un diagnóstico integrado (datos clínico-analíticos, hallazgos citológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares).

+ BIBLIOGRAFÍA

1. Yabe M, Miranda RM, Medeiros LJ. Hepatosplenic T-cell Lymphoma: a review of clinicopathologic features, pathogenesis, and prognostic factors. *Human Pathology*. 2018;74:5-16.
2. 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 Edition. Lyon: World Health Organization; 2017.
3. Carvão J, Magno Pereira V, Jacinto F, Sousa Andrade C, Jasmins L. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma: A Rare Complication of Monotherapy with Thiopurines in Crohn's Disease. *GE Port J Gastroenterol*. 2019 Jul;26(4):279-84.
4. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al.; ECCO. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. 2015 Nov;9(11):945-65.
5. Shi Y, Wang E. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma: A Clinicopathologic Review With an Emphasis on Diagnostic Differentiation From Other T-Cell/Natural Killer-Cell Neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 Sep;139(9):1173-80.
6. Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5.^a edición. Madrid: Acción Médica, S. A., y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.
7. McKinney M, Moffitt AB, Gaulard P, Travert M, De Leval L, Nicolae A, et al. The Genetic Basis of Hep-



PAMPLONA

atosplenic T-cell Lymphoma. Cancer Discov. 2017 Apr;7(4):369-79.

8. Tanase A, Schmitz N, Stein H, Boumendil A, Finel H, Castagna L, et al.; Lymphoma Working Party of the EBMT. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic

T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. Leukemia. 2015 Mar;29(3):686-8.

9. Rashidi A, Cashen AF. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in hepatosplenic T-cell lymphoma. Blood Cancer J. 2015 Jun 5;5(6):e318.