

Cuadro constitucional, pancitopenia, infección crónica por virus de la hepatitis C y adenopatías, en varón de 49 años

Carolina de Bonis¹, Silvia Martín-Batista¹, Beatriz Soria¹, Taida Martín-Santos¹, Alejandro Martín-Martín¹, Sunil Lakhwani¹, Sandra Afonso¹, Beatriz Esquivel¹, Bernardo Javier González-González¹, Miguel Teodoro Hernández-García¹, Isabel Granada², Francesc Solé², José María Raya¹

¹ Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife; ² Hospital Germans Trias i Pujol. Institut Català d'Oncologia. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Barcelona

► Motivo de consulta

Síndrome constitucional, lesiones cutáneas generalizadas y pancitopenia.

tías laterocervicales bilaterales. Hepatomegalia de 5 cm dolorosa. Edemas en miembros inferiores (MM.II.) +/+++. Cicatriz en miembro inferior derecho (MID). Hiperalgesia en MM.III. en zona distal y pie cavo.

► Historia clínica

Paciente varón de 49 años con antecedentes patológicos (AP) de síndrome de Sudeck (distrofia simpática refleja o síndrome regional doloroso complejo) y depresión. A raíz del diagnóstico de infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) ingresa en abril de 2016 en el Servicio de Medicina Interna para estudio de cuadro constitucional de 2 meses de evolución acompañado de lesiones cutáneas generalizadas y pancitopenia (leucocitos $3,7 \times 10^9/L$, hemoglobina -Hb- 72 g/L y plaquetas $27 \times 10^9/L$). Durante el ingreso, la biopsia cutánea es informada de síndrome de Sweet (dermatosis neutrofilica febril aguda), que en principio se asoció a una probable reacción autoinmune desencadenada por el propio VHC. Se instauró tratamiento con doble terapia antivírica (sofosbuvir + daclatasvir) y corticoides sistémicos, con desaparición de las lesiones cutáneas y elevación de la cifra de plaquetas. Dada la escasa mejoría clínica y analítica, asociándose además un cuadro poliadenopático, solicitan valoración al Servicio de Hematología.

► Exploración física

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1. Palidez cutáneo-mucosa. Varias pequeñas adenopa-

► Pruebas analíticas

- Hemograma: leucocitos de $3,7 \times 10^9/L$ (neutrófilos de $1,3 \times 10^9/L$, linfocitos de $2,3 \times 10^9/L$, monocitos de $0,5 \times 10^9/L$), Hb de 84 g/L, volumen corpuscular medio (VCM) de 111 fL, plaquetas $22 \times 10^9/L$.
- Reticulocitos: 1,7% (absolutos: $40,7 \times 10^9/L$; IPR: 0,5).
- Test de Coombs directo positivo: IgG +, C3d negativo.
- Actividad de protrombina: 53%; cociente internacional normalizado (INR): 1,46; tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa): 37,3 segundos (ratio: 1,24).
- Bioquímica: albúmina de 3,4 g/dL, LDH de 354 U/L, GGT de 71 U/L. Resto: normal.
- BCR-ABL: no se detecta.

► Pruebas de imagen

- Resonancia magnética hepática: hígado heterogéneo de forma difusa, sugestivo de hepatopatía crónica-cirrosis hepática. Tras la administración de contraste en secuencia dinámica no se evidencian áreas de realce patológico, no evidenciando lesiones focales hepáticas.
- Tomografía axial computarizada (TAC) de cuerpo completo (datos destacables): hepatoesplenome-

galia homogénea con bazo de 13,3 cm de diámetro transversal máximo. Dilatación de vías biliares principales, colédoco, cístico, vesícula biliar y Wirsung. Múltiples ganglios laterocervicales. Adenomegalias mediastínicas e hiliares derechas. Enfisema. Nódulo milimétrico en vértice pulmonar derecho. Múltiples adenomegalias celiacas mesentéricas retroperitoneales y pélvicas.

► Pruebas complementarias hematológicas e histológicas

- Frotis sanguíneo: serie granulocítica hipogranular con algunas formas pseudo-Pelger.
- Aspirado de médula ósea (AMO): aspirado medular moderadamente hiper celular, con serie megacariocítica marcadamente aumentada y con representación de las otras series en todos sus estadios madurativos. Existe una relación mieloeritoida de 3,6:1 y destaca sobre todo la presencia de un 29% de precursores eosinófilos, displasia en las 3 líneas celulares y un 9% de blastos (Figuras 1 a 3).
- Citogenética convencional: 46, XY, inv(9). Esta última se considera un polimorfismo sin repercusión genética en la población.
- Hibridación *in situ* fluorescente (FISH): no se observan reordenamientos, delección o traslocación (según cada sonda) de *PDGFR-B*, 4q12 [*FIP1L1*], 7q31 [*D7S486*], 5q31 [*EGR1/D5S23-D5S721*], inv(16) [*CBFB/MYH11*] o *BCR/ABL*.
- Biopsia de médula ósea (BMO): médula ósea con relación celularidad/grasa muy marcadamente hiper celular con megacariocitos significativamente aumentados y displásicos (mayormente pequeños y de núcleo hipoploide), sin tendencia a disponerse en acúmulos. Existe un leve refuerzo de la trama reticulínica y una eosinofilia intersticial llamativa constituida por precursores y elementos de aspecto maduro. Con el marcador CD34 se pone de manifiesto la presencia de aproximadamente un 10% de células inmaduras (blastos). En definitiva, cuadro histopatológico sugestivo de síndrome mielodisplásico (SMD), a falta de conocer el resultado del análisis citogenético (Figuras 4 a 8).
- Biopsia ganglionar: estructura ganglionar linfática con folículos linfoides reactivos. En los senos destaca la presencia de abundantes histiocitos, junto a aumento de la vascularización, y se identifica hematopoyesis extramedular, con numerosos megacariocitos (que se tiñen con factor VIII), así como eosinófilos

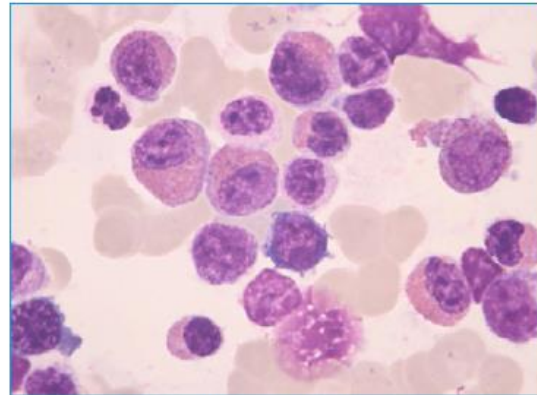


Figura 1. Aspirado de médula ósea: se aprecia aumento significativo de precursores eosinófilos y formas pseudo-Pelger (May-Grünwald-Giemsa, $\times 400$).

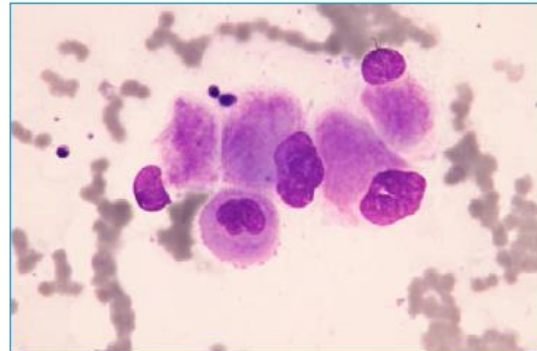


Figura 2. Aspirado de médula ósea: agregado de megacariocitos pequeños y de núcleo hipolubulado (May-Grünwald-Giemsa, $\times 200$).

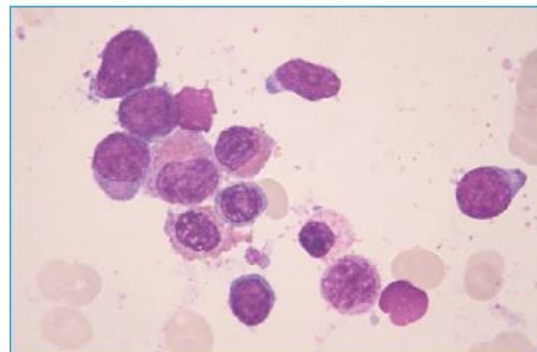


Figura 3. Aspirado de médula ósea: junto a la eosinofilia y la displasia mieloide, presencia de blastos de apariencia mieloide indiferenciada (May-Grünwald-Giemsa, $\times 400$).

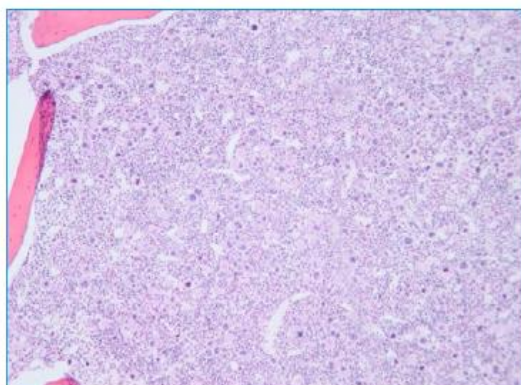


Figura 4. Biopsia de médula ósea: hiper celularidad marcada y proliferación llamativa de megacariocitos, con frecuencia pequeños y de núcleo hipobulbado (Hematoxilina-eosina, $\times 40$).

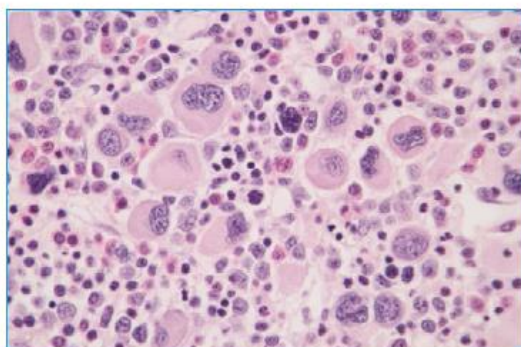


Figura 5. Biopsia de médula ósea: abundantes megacariocitos, incluidos frecuentes elementos de talla pequeña hipoploides. Algún núcleo "desnudo" de megacariocito (Hematoxilina-eosina, $\times 200$).

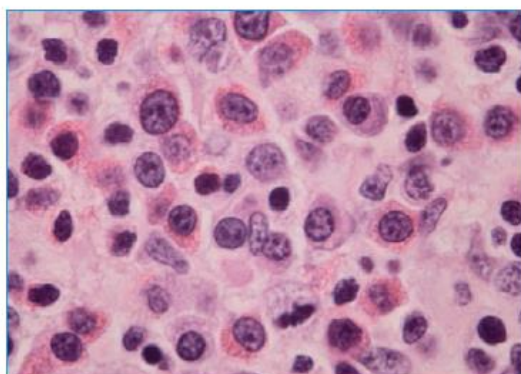


Figura 6. Biopsia de médula ósea: eosinofilia marcada de distribución intersticial (Hematoxilina-eosina, $\times 400$).

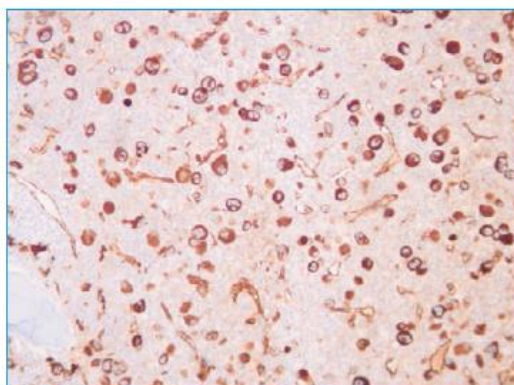


Figura 7. Biopsia de médula ósea: muy marcada proliferación de megacariocitos displásicos y aumento de la vascularización (IHQ-Factor VIII, $\times 100$).

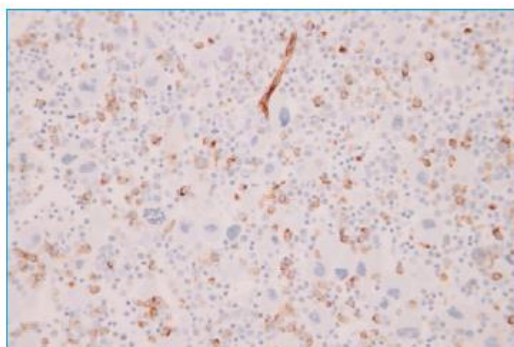


Figura 8. Biopsia de médula ósea: blastosis identificada mediante tinción inmunohistoquímica para CD34, alrededor de un 10% de la celularidad (IHQ-CD34, $\times 100$).

acompañantes (Figuras 9 a 12). Con tinción de CD3, CD20, CD15 y CD30 no se observan signos de infiltración linfomatoso. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de *TCR* e *IgH*: policlonalidad.

Dado lo complejo del caso y la falta de un diagnóstico preciso, se decide realizar un nuevo AMO aproximadamente 1 mes después del primero, para envío de muestras al centro de referencia en análisis citogenéticos, observándose que:

- Citológicamente persistían las mismas características iniciales, es decir, signos dismórficos en las 3 series hematopoyéticas, más marcados en serie megacario-cítica, así como una eosinofilia llamativa.

- El estudio citogenético en el centro de referencia nos informa de un cariotipo convencional 46, XY, i(17)

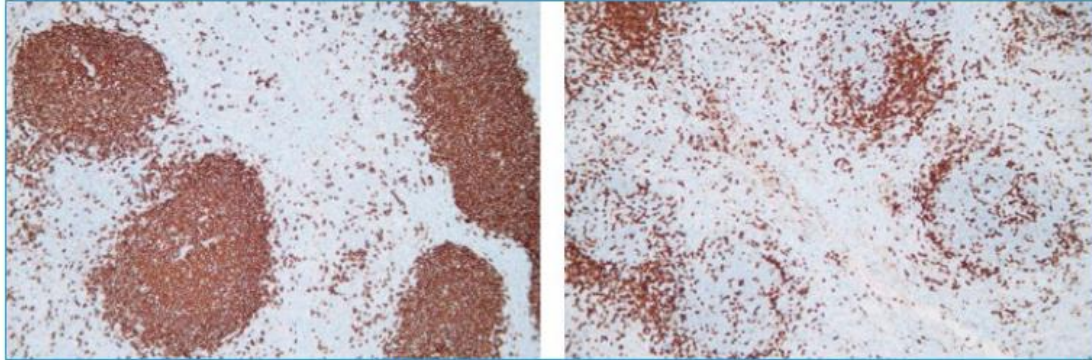


Figura 9. Biopsia ganglionar: celularidad linfoide B (izquierda) y T (derecha) identificada mediante tinciones inmunohistoquímicas (CD20 y CD3 respectivamente, $\times 100$).

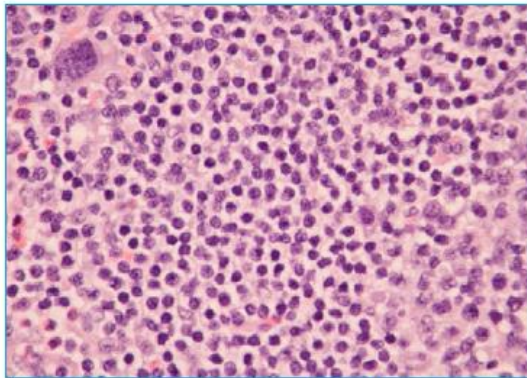


Figura 10. Biopsia ganglionar: folículo linfoide (incluido centro germinal) con megacariocito en su periferia (Hematoxilina-eosina, $\times 200$).

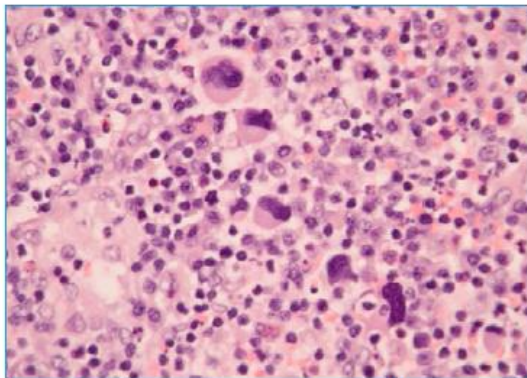


Figura 11. Biopsia ganglionar: metaplasia mieloide (megacariocitos), mostrando incluso emperipolesis (Hematoxilina-eosina, $\times 200$).

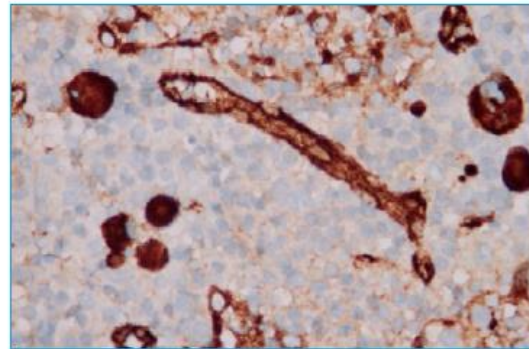


Figura 12. Biopsia ganglionar: presencia de metaplasia mieloide (megacariocitos) (IHQ-FVIII, $\times 200$).

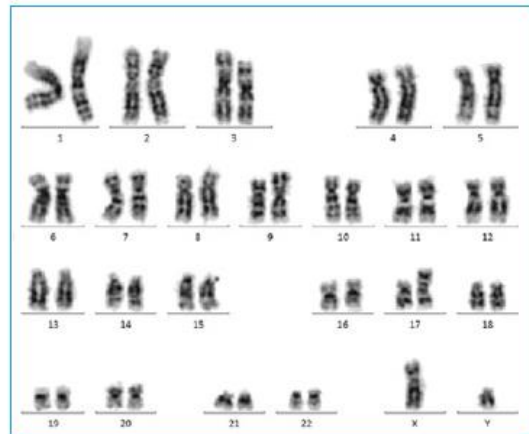


Figura 13. El estudio del cariotipo en médula ósea (cultivo de 24 h, bandas G) demostró la presencia de un isocromosoma de brazos largos del cromosoma 17.

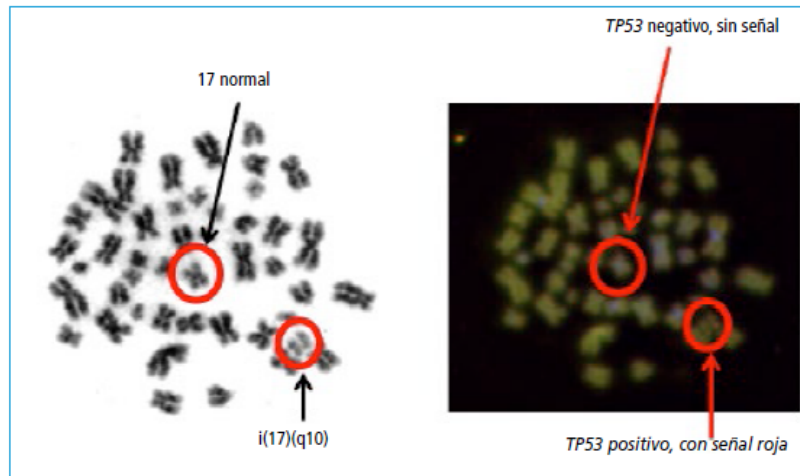


Figura 14. Metafase en bandas G e hibridación *in situ* de la misma mostrando la delección de *TP53* en el i(17)(q10).

(q10)[20]. Se analizaron 20 metafases; todas ellas presentan un cariotipo de 46 cromosomas con un isocromosoma de brazo largo del cromosoma 17 (Figura 13). Alteración clasificada como de riesgo citogenético intermedio de acuerdo al índice pronóstico internacional revisado (IPSS-R). Además, como puede observarse en la Figura 14, mediante metafase en bandas G e hibridación *in situ* de la misma se demostró la delección de *TP53* en el i(17)(q10).

› Diagnóstico

- Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa (NMD/NMP) inclasificable de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016, asociada a isocromosoma 17 aislado.
- IPSS: riesgo intermedio-2 -blastos 9%, pancitopenia, riesgo citogenético intermedio por i(17)-.
- IPSS-R: riesgo muy alto.

› Evolución

Una vez tratado de su infección por VHC y confirmada la ausencia de enfermedad (carga viral negativa), se inicia tratamiento hipometilante con 5-azacitidina y se contacta con el centro trasplantador de referencia para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) urgente. Si bien inicialmente es aceptado para alo-TPH de donante no emparentado

(el paciente no dispone de hermanos histocompatibles), una valoración más precisa de su hepatopatía crónica a raíz de una descompensación ascítica, mediante biopsia hepática transyugular y FibroScan®, demuestra el diagnóstico de cirrosis hepática, por lo que se desestima la opción del TPH.

El paciente recibió un total de 7 ciclos de 5-azacitidina, a pesar de lo cual no se observó mejoría de las citopenias, presentando elevados requerimientos transfusionales de concentrados de hemáties y plaquetas, todo lo cual obligaba a mantenerlo en régimen de hospitalización. A partir del ciclo 7, comenzó con múltiples complicaciones (fiebre neutropénica, descompensación ascítico-edematosa, hemorragias digestivas alta y baja), falleciendo finalmente en su domicilio a principios de abril de 2017, justo 1 año después del diagnóstico.

› Discusión

Recordemos que un isocromosoma es un cromosoma anormal en el que se ha perdido un brazo y el otro se ha duplicado de manera espejular, dando lugar a una monosomía parcial debida al brazo perdido y a una trisomía parcial debida al brazo duplicado. El isocromosoma 17 es una alteración citogenética frecuente en las enfermedades hematológicas malignas y habitualmente la encontramos dentro de los cariotipos complejos. Pero el isocromosoma 17 como alteración citogenética única solo está publicada en algún

caso aislado o en pequeñas series de casos, a pesar de lo cual algunos autores consideran que se trata de una enfermedad con entidad propia, dadas sus características clínicas, morfológicas y pronósticas, bien en el contexto de una leucemia aguda *de novo* o de una NMD/NMP^(1,2). En la clasificación de la OMS, las neoplasias mieloides con isocromosoma 17 se incluyen dentro del grupo de NMD/NMP⁽³⁾. La serie más amplia de neoplasias mieloides (leucemia mieloide aguda -LAM- y NMD/NMP) con isocromosoma 17q como única alteración citogenética incluye 29 casos y se publicó el año pasado⁽⁴⁾.

Hace más de 20 años, F. Solé *et al.*, a partir de la descripción de 4 casos, apuntaban ya esta posibilidad de individualizar a estos pacientes con SMD e isocromosoma 17 como toda anomalía citogenética en una entidad única con características a caballo entre SMD y enfermedades mieloproliferativas crónicas⁽⁵⁾. Su incidencia es ciertamente muy baja, con solo 4 casos en una serie de 383 pacientes con SMD (alrededor de un 1%). Las principales características morfológicas descritas en médula ósea (hipercelularidad, displasia granulocítica, prominente eosinofilia y un aumento marcado de megacariocitos pequeños y displásicos) son las recogidas en nuestro caso y en la mayoría de los casos comunicados^(6,7). Y, desde un punto de vista clínico, no es infrecuente la presencia de síntomas constitucionales (síntomas B), esplenomegalia, elevación de LDH y beta-2 microglobulina, y una elevada tasa de transformación leucémica en los casos mielodisplásicos/mieloproliferativos⁽⁷⁾.

Cuando el cuadro incluye características de NMD/NMP, la médula ósea suele ser hipercelular, con hiperplasia llamativa de serie megacariocítica, y también se ha descrito fibrosis colágena y reticulínica (ausentes estas últimas en nuestro paciente). La presencia de disgranulopoyesis (pseudo-Pelger, citoplasma hipogranular) y dismegacariopoyesis marcada (formas pequeñas de núcleo hipolubulado y, en menor medida, micromegacariocitos), a la vez que diseritropoyesis leve, es constante y resulta también frecuente la existencia de blastosis inferior al 20%, con una media del 8-9%. En sangre periférica se observa más frecuentemente leucocitosis (ocasionalmente acompañada de eosinofilia y/o basofilia) y displasia granulocítica (en especial neutrófilos pelgeroides), una discreta blastosis, moderada anisopoiquilocitosis y serie plaquetaria displásica. Suele existir esplenomegalia, pero hasta donde conocemos, no se ha comunicado la presen-

cia de adenomegalias en múltiples territorios (como ocurre en nuestro paciente) con histopatología de metaplasia mieloide, como ocurrió en nuestro paciente.

Desde un punto de vista molecular, y a pesar del escaso número de pacientes analizados dada su rareza, se han descrito mutaciones en *SRSF2* (55%), *SETBP1* (59%), *ASXL1* (55%) y *NRAS* (31%), mientras que en *TET2*, *TP53*, *JAK2* o *FLT3* son raras, y no se han comunicado mutaciones en *NPM1*, *KIT* o *CEBPA*⁽⁴⁾. Al contrario de lo referido en la literatura, en la que no se encuentra o solo muy excepcionalmente la delección de *TP53* en el i(17)(q10), nuestro caso sí la presentaba; en SMD, resulta conocido que la presencia de esta delección se ha asociado con un curso más agresivo de la enfermedad. Por otra parte, la observación de que el isocromosoma 17 se relaciona con patología mieloide apunta la posibilidad de que 2 genes localizados en el cromosoma 17 puedan estar implicados en la patogenia y en las características biológicas de la enfermedad: el gen del factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), que se localiza en 17q11-q20, y el gen de la mieloperoxidasa, localizado en 17q21-q24.

En general, se considera que se trata de una hemopatía maligna de muy mal pronóstico a corto o medio plazo. Así, en otra serie de 22 pacientes, la mediana de supervivencia global para aquellos con LAM *de novo* fue de 14,5 meses, frente a los 11 meses de los pacientes con diagnóstico de NMD/NMP⁽⁷⁾.

En nuestra opinión, las características clínicas, morfológicas, citogenéticas y pronósticas de esta enfermedad deben hacer considerar que se pueda separar desde un punto de vista nosológico como una entidad única.

► Para recordar

- El isocromosoma 17 es una alteración citogenética frecuente en las enfermedades hematológicas malignas y habitualmente la encontramos dentro de los cariotipos complejos. Sin embargo, y aunque existen todavía escasas publicaciones, el isocromosoma 17 como alteración citogenética única puede observarse en casos de LAM *de novo*, SMD o NMD/NMP.

- Desde un punto de vista molecular, se han descrito mutaciones en *SRSF2*, *SETBP1*, *ASXL1* y *NRAS*, mientras que en *TET2*, *TP53*, *JAK2* o *FLT3* son raras, y, hasta donde sabemos, no se han comunicado mutaciones en *NPM1*, *KIT* o *CEBPA*.

- Se trata de una hemopatía maligna de muy mal pronóstico a corto o medio plazo, no siendo eficaces los tratamientos habituales para SMD de alto riesgo.

- En nuestra opinión y en consonancia con otros autores, las características clínicas, morfológicas, citogenéticas y pronósticas de esta enfermedad deben hacer considerar que se puede separar desde un punto de vista nosológico como una entidad única.

► Bibliografía

1. McClure RF, Dewald GW, Hoyer JD, Hanson CA. Isolated isochromosome 17q: a distinct type of mixed myeloproliferative disorder/myelodysplastic syndrome with an aggressive clinical course. *Br J Haematol.* 1999;106:445-54.
2. Feitosa-Pinheiro R, Chauffaille ML. Isochromosome 17q in MDS: a marker of a distinct entity. *Cancer Gen Cytogen.* 2006;166:189-90.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127:2391-405.
4. Kanagal-Shamanna R, Luthra R, Yin CC, Patel KP, Takahashi K, Lu X, et al. Myeloid neoplasms with isolated isochromosome 17q demonstrate a high frequency of mutations in SETB, SRSF2, ASXL1 y NRAS. *Oncotarget.* 2016;7:14251-8.
5. Solé F, Torrabadella M, Granada I, Florensa L, Vallespi T, Ribera JM, et al. Isochromosome 17q as a sole anomaly: a distinct myelodysplastic syndrome entity? *Leuk Res.* 1993;17:717-20.
6. Visconte V, Tabarrok A, Zhang L, Hasrouni E, Gerace C, Frum R, et al. Clinicopathologic and molecular characterization of myeloid neoplasms harboring isochromosome 17(q10). *Am J Haematol.* 2014;89:862.
7. Kanagal-Shamanna R, Bueso-Ramos CE, Barkoh B, Lu G, Wang S, García-Manero G, et al. Myeloid neoplasms with isolated isochromosome 17q represent a clinicopathologic entity associated with myelodysplastic/myeloproliferative features, a high risk of leukemic transformation, and wild-type TP53. *Cancer.* 2012;118:2879-88.