

Paciente con bicitopenia y coagulopatía

E. Gamundí¹, E. Alonso¹, E. Cerezo¹, I. Carro¹, I. Granada², X. Grau²,
N. Ruiz-Xivillé², L. Zamora², M. Arnan³, E. de la Banda¹

¹ Sección de Citología Hematológica. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona;

² Laboratorio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona;

³ Servicio de Hematología Clínica. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

› Motivo de consulta

Se trata de un varón de 68 años que es remitido a urgencias por hallazgo de plaquetopenia y presencia de células blásticas en una analítica rutinaria de control.

› Historia clínica

Se trata de un paciente sin alergias medicamentosas conocidas. Hipertenso y diabético de tipo II en tratamiento farmacológico. Es remitido a urgencias de nuestro centro por hallazgo en analítica de control para la diabetes de plaquetopenia ($18 \times 10^9/L$) y un 13% de células blásticas. El paciente se encontraba asintomático.

› Exploración física

Nada a destacar.

› Pruebas complementarias

- Bioquímica: sin alteraciones a destacar.
- Hemograma. Hemoglobina: 112 g/L; volumen corpuscular medio (VCM): 86 fL; plaquetas: $19 \times 10^9/L$; leucocitos: $4,2 \times 10^9/L$ (neutrófilos: 53%; linfocitos: 28%; monocitos: 2%; células blásticas: 14%).
- Coagulación. Tiempo de protrombina: 1,45; tiempo de tromboplastina activado: 0,86; fibrinógeno: 1,15 g/L; fibrina soluble: negativa; dímero D: 20.696 µg/L.
- Frotis de sangre periférica. Blastos de gran tamaño y cromatina laxa, núcleo irregular y varios nucleolos.

Algunos presentaban granulación citoplasmática (Figuras 1 y 2).

- Aspirado de médula ósea. Hipercelular, infiltración por blastos de gran tamaño, núcleo irregular, muchas veces polilobulado o semihendido, con citoplasma amplio, basófilo e intensamente granulado (Figuras 3 a 7). Resto de las series: eritroblástica 8%, granulopoyética 4%, megacariocítica muy disminuida y de morfología conservada. *Citoquímica de los blastos*: mieloperoxidasa positiva (100%) (Figura 8), α-naftil-acetato-esterasa negativa, α-naftil-butilato-esterasa negativa.

- Citometría de flujo. Blastos cyMPO(+), cyCD3(-), cyCD79a(-); resto de marcadores: nuTdT(-), HLADR(+), CD34(-), CD117(+), CD13(+), CD33(+), CD15(+) débil, CD9(+), CD2(-).

Hibridación fluorescente *in situ* (FISH): nuc ish(PML,RARA)x6(PML con RARAx2)[30/100] (Figura 9).

- Citogenética. 92,XXYY,t(15;16)(q24;p13.3;q21)x2[5]/46,XY[15] (Figura 10).

- Biología molecular. PML-RARA positivo (isoforma bcr3; ratio: 4,66%).

› Diagnóstico

Leucemia promielocítica aguda (LPA) con PML-RARA (Organización Mundial de la Salud –OMS– 2016).

› Evolución

El paciente recibió tratamiento con ácido transretinoico (ATRA) ante la sospecha clínica de LPA debido a

la coagulopatía. Ingresó en el Servicio de Hematología Clínica y recibió tratamiento quimioterápico de inducción según el protocolo PETHEMA 2012. Alcanzó respuesta morfológica y molecular (ratio 0,0011%) y consiguió completar los 3 bloques de consolidación manteniendo la respuesta morfológica con moleculares indetectables.

Actualmente, está en curso de mantenimiento con metotrexato, mercaptopurina y ATRA. En la última revaluación, el paciente seguía presentando respuesta completa morfológica y molecular.

➤ Discusión

El hallazgo de alteraciones genéticas adicionales en la LPA (como las trisomías de los cromosomas 8 o 21) se sitúa en torno al 30% de los casos, si bien su significado pronóstico sigue siendo desconocido⁽¹⁾. La tetraploidía es una anomalía genética rara en leucemias mieloides agudas⁽²⁾. En LPA, es aún más infrecuente, con menos de 20 casos informados en la literatura y una incidencia observada del 0,75% en una retrospectiva realizada por un centro durante 10 años y 660 casos de LPA registrados⁽³⁾.

La recopilación de los casos de LPA tetraploides fue realizada por Samir M en 2014⁽⁴⁾. En ella, puede verse una clara predominancia de la incidencia en varones (solo un caso es mujer), con una edad media de 44 años. En 13 casos (14 contando el nuestro), se consiguió una respuesta completa tras inducción con una terapia basada en ATRA. Solo 2 casos fallecieron durante la inducción.

De forma similar a la LPA diploide, la LPA tetraploide posee unas características morfológicas bastante distintivas que permiten sospechar su existencia frente a otros tipos de leucemias mieloides agudas. Al compararlos con los promielocitos de la LPA típica, los promielocitos tetraploides tienen un tamaño mucho más grande y unos núcleos muy irregulares, abigarrados o polilobulados. El citoplasma suele estar hipergranulado invariablemente, de forma similar al resto de los casos de LPA. Los bastones de Auer o las astillas citoplasmáticas son infrecuentes⁽⁴⁾.

Fenotípicamente, no parece haber mucha diferencia entre LPA diploides y tetraploides. La presencia de marcadores mieloides es prácticamente constante (CD13, CD33, cyMPO), mientras que la expresión de marcadores *stem* es variable (CD34, HLADR, CD117).

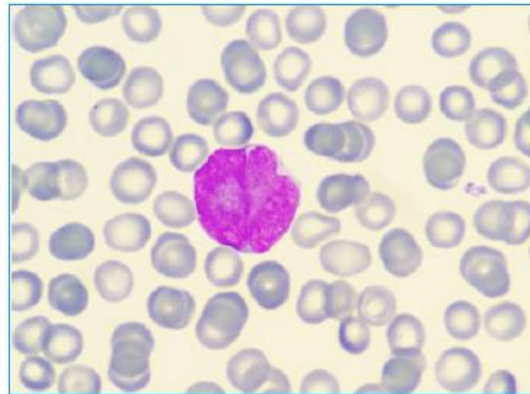


Figura 1. Frotis de sangre periférica. Blasto de gran tamaño y núcleo irregular (May-Grünwald-Giemsa).

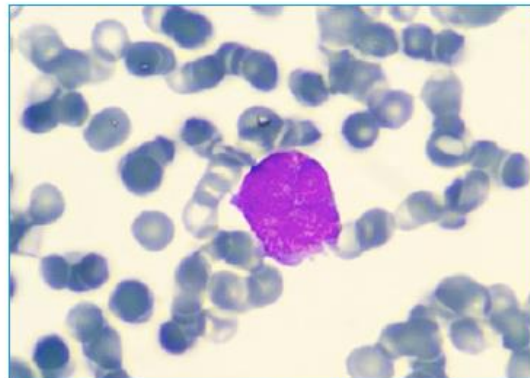


Figura 2. Frotis de sangre periférica. Blasto de gran tamaño y núcleo irregular con granulación citoplasmática (May-Grünwald-Giemsa).

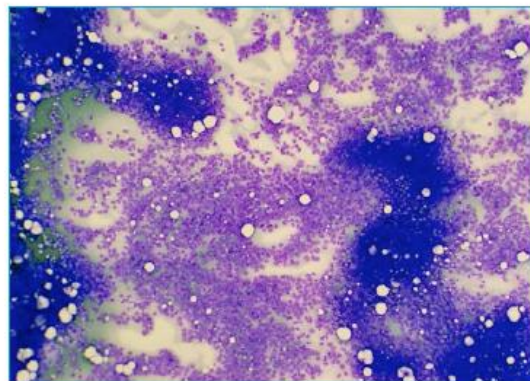


Figura 3. Frotis de médula ósea. Aspecto hipercelular y elevada infiltración blástica (May-Grünwald-Giemsa).

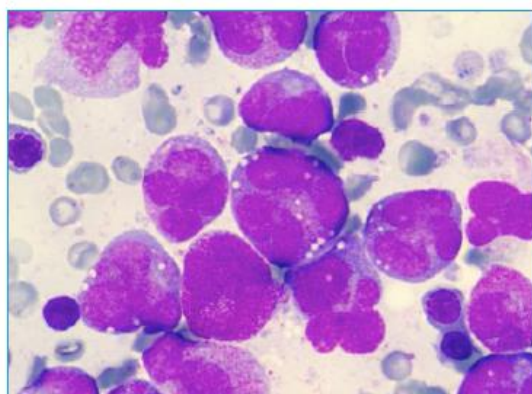


Figura 4. Frotis de médula ósea. Blastos de gran tamaño con núcleo abigarrado y citoplasma hipergranulado (May-Grünwald-Giemsa).

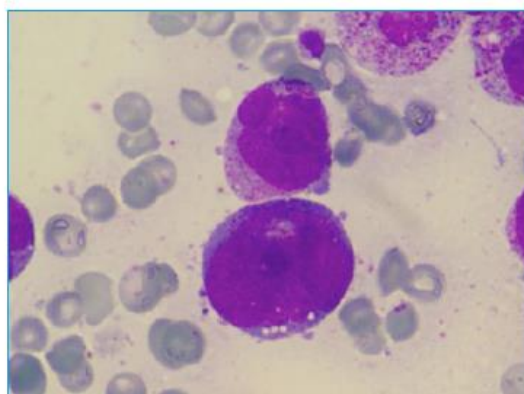


Figura 7. Frotis de médula ósea. Blastos de gran tamaño con núcleo abigarrado y citoplasma hipergranulado (May-Grünwald-Giemsa).

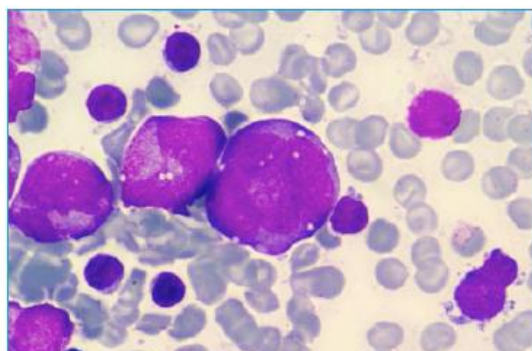


Figura 5. Frotis de médula ósea. Blastos de gran tamaño con núcleo abigarrado y citoplasma hipergranulado (May-Grünwald-Giemsa).

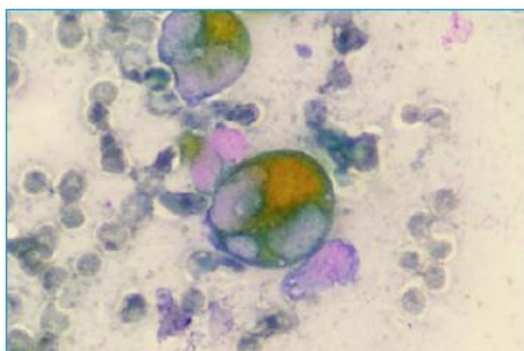


Figura 8. Frotis de médula ósea. Células blásticas mieloperoxidasa positivas (Mieloperoxidasa).

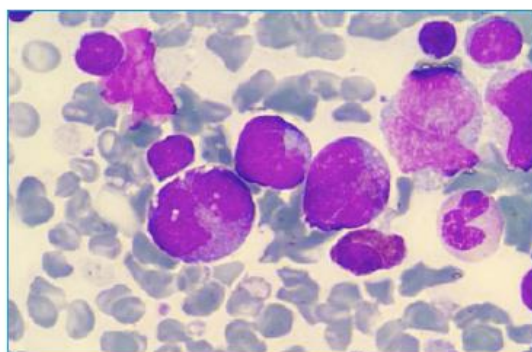


Figura 6. Frotis de médula ósea. Blastos de gran tamaño con núcleo abigarrado y citoplasma hipergranulado (May-Grünwald-Giemsa).

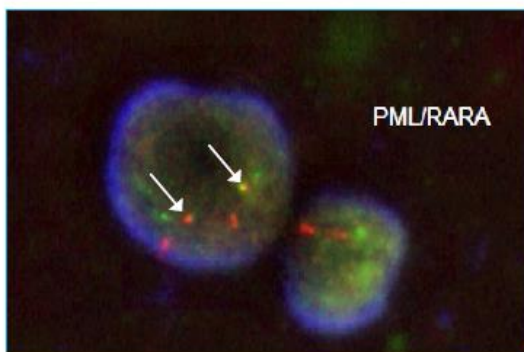


Figura 9. Imagen de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) que demuestra el reordenamiento PML-RARA (Vysis LSI PML/RARA Dual Color, Dual Fusion Translocation Probe®, Abbott). Imagen cedida por el Laboratorio de Hematología del Hospital Germans Trias i Pujol.

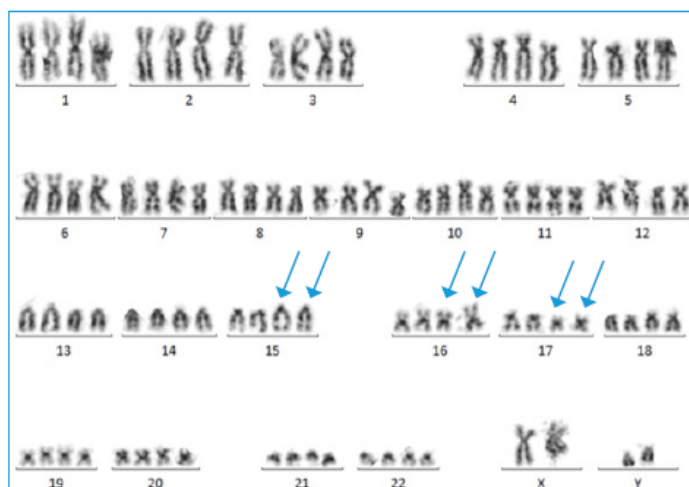


Figura 10. Cariotipo que demuestra la tetraploidía (92 cromosomas) y la doble $t(15;17)$ variante entre los cromosomas 15, 16 y 17: $t(15;16;17)(q24;p13.3;q21)$. Imagen cedida por el Laboratorio de Hematología del Hospital Germans Trias i Pujol.

Los marcadores asociados más frecuentes (CD2, CD9, CD56) presentan la misma heterogeneidad en ambas entidades⁽⁴⁾.

El pronóstico para esta patología parece seguir siendo favorable a pesar de la tetraploidía cromosómica usando un esquema terapéutico inicial basado en ATRA. Contando nuestro paciente, 14 de 16 pacientes alcanzaron remisión completa tras inducción y, de estos, solo 1 acabó falleciendo 80 meses después del diagnóstico debido a múltiples recaídas. El resto de los pacientes mantienen la respuesta completa⁽⁴⁾.

En otro estudio retrospectivo de cariotipos tetraploides en leucemias mieloides agudas en general, se pudieron extraer algunas conclusiones interesantes: aparece predominantemente en varones de edad avanzada; en la mayoría de veces, la tetraploidía va acompañada de mielodisplasia (ya sea *de novo* o con un diagnóstico previo de síndrome mielodisplásico); las alteraciones estructurales cromosómicas son frecuentes; la complejidad del cariotipo, independientemente

de la ploidía, no parece influir en la tasa de remisiones completas, pero sí afecta a la supervivencia global, siendo un marcador mucho más fiable para predecir el riesgo pronóstico que el número de cromosomas⁽⁵⁾.

► A recordar

- La LPA tetraploide parece afectar más a varones de mediana edad.
- Los rasgos morfológicos de la LPA tetraploide son característicos y permiten la sospecha de esta alteración citogenética.
- La evolución no parece ser distinta entre LPA diploides y tetraploides ya que la $t(15;17)$ sigue siendo el marcador principal de pronóstico, manteniendo buenas tasas de remisiones completas mantenidas con terapia basada en ATRA.

► Bibliografía

1. Lou Y, Hongyan T, Xingnong Y, Yungui W, Zhimei C, Wenbin Q, et al. Characteristics and prognosis analysis of additional chromosome abnormalities in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide as the front-line therapy. *Leuk Res.* 2013;37(11):1451-6.
2. Béné MC, Castoldi G, Derolf AR, Garand R, Haas T, Haeflrich T, et al. Near-tetraploid acute myeloid leukemias: an EGIS retrospective study of 25 cases. *Leukemia.* 2006;20(4):725-8.
3. Pan J, Xue Y, Qiu H, Wu Y, Wang Y, Zhang J, et al. Tetraploid clone characterized by two $t(15;17)$ in five cases of acute promyelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009;188(1):57-9.
4. Dalia SM, Homa P, Zhang L. Tetraploidy acute promyelocytic leukemia with double $t(15;17)/PML-RARA$, a case report with review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(8):5363-8.
5. Pang CS, Pettenati MJ, Pardee TS. Clinicopathological analysis of near-tetraploidy/tetraploidy acute myeloid leukaemia. *J Clin Pathol.* 2015;68(3):236-40.