

Síndrome leucoeritroblástico en paciente con mieloma

L. Segura¹, L. Muñoz¹, G. Perea¹, R. Orellana², N. Combalia², J.A. Soler³

¹ Servicio de Laboratorio; ² Servicio de Patología; ³ Servicio de Hematología Clínica. Parc Taulí Hospital Universitari. Sabadell, Barcelona

► Motivo de consulta

Se trata de un paciente de 72 años que acude a urgencias por cuadro de 1 mes de evolución de fiebre con expectoración mucopurulenta y cuadro constitucional con pérdida de 7 kg de peso.

► Antecedentes

- Neoplasia de próstata diagnosticada en 2009, tratada con hormonoterapia y libre de enfermedad.
- Neoplasia pulmonar en estadio I diagnosticada en 2010, intervenida y libre de enfermedad.
- Mieloma múltiple IgG kappa en estadio IIIa, diagnosticado en 2007. Al diagnóstico presentaba múltiples lesiones óseas líticas en pelvis, sacro, femorales bilaterales y vertebrales (D11, D12, L1 y L2), así como un plasmocitoma sacro. El mielograma mostró infiltración del 47% de células plasmáticas atípicas, con citogenética normal y componente monoclonal sérico de 38 g/L. Realizó tratamiento quimioterápico según el esquema vincristina, carmustina, melfalán, ciclofosfamida y prednisona, alternando con vincristina, carmustina, doxorubicina y dexametasona con buena tolerancia, presentando una respuesta completa. Asimismo, recibió radioterapia local (50-60 Gy) sobre el plasmocitoma y trasplante autólogo de sangre periférica en 2008.

Mantuvo respuesta completa hasta 2013, momento en el que se objetivó progresión del mieloma, por la que recibió tratamiento con bortezomib/dexametasona, logrando respuesta completa estricta.

A partir de abril de 2016, por pérdida de peso, dolores óseos múltiples y ante la sospecha de nueva pro-

gresión de la enfermedad, se realizó aspirado medular y resonancia magnética nuclear de cuerpo entero que no mostraron signos de actividad del mieloma.

► Exploración

Destacaba fiebre de 39,8°C y leve insuficiencia respiratoria con saturación de oxígeno del 93% con FiO₂ de 0,26. En auscultación cardiopulmonar destacaban crepitantes en base derecha y en la exploración abdominal presentaba palpación dolorosa en hipocondrio derecho, objetivándose una discreta hepatomegalia.

► Pruebas complementarias

- Hemograma. Hemoglobina: 85 g/L; plaquetas: 94 × 10⁹/L; leucocitos: 59,23 × 10⁹/L (neutrófilos: 53,07 × 10⁹/L; linfocitos: 0,77 × 10⁹/L; eosinófilos: 0,77 × 10⁹/L; basófilos 0 × 10⁹/L; monocitos: *0 × 10⁹/L). En revisión de sangre periférica se observaba, además de la presencia de 46 eritroblastos en 100 leucocitos, una intensa dismorfia de la serie roja, con anisopoiquilocitosis, alteraciones de la hemoglobinización, punteado basófilo grueso y elementos con anillos de Cabot. El resto de las series hematopoyéticas no mostraban alteraciones morfológicas significativas (Figuras 1 y 2).

- Bioquímica elemental. Discreta elevación de enzimas hepáticas, función renal e ionograma sin alteraciones.

- Coagulación. Tiempo de protrombina: 1,49 ratio; fibrinógeno: 1,65 g/L; dímero-D: 1.769 ng/mL.

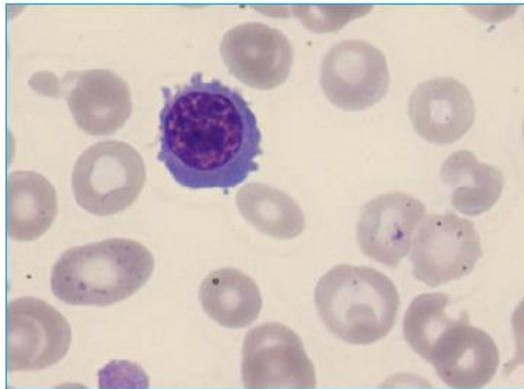


Figura 1. Presencia de eritroblastos en sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa $\times 100$).

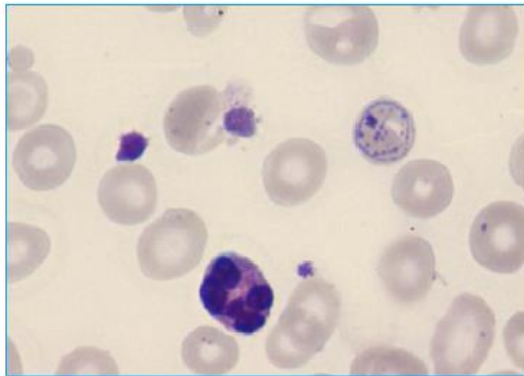


Figura 2. Dismorfia de serie eritroide, con presencia de punteado basófilo grueso y elementos con anillos de Cabot (May-Grünwald-Giemsa $\times 100$).

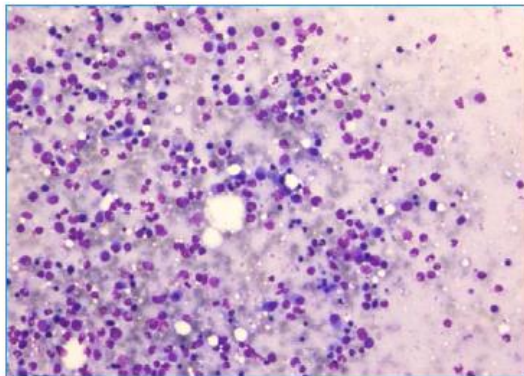


Figura 3. Impronta cilindro medular hipercelular (May-Grünwald-Giemsa $\times 100$).

- Radiología. Imagen compatible con condensación en lóbulo inferior derecho.

- Ecografía de abdomen. Hepatomegalia homogénea sin lesiones y esplenomegalia de 17 cm, discretamente heterogénea.

- Impronta de cilindro medular (el aspirado medular fue seco, motivo por el que no se pudo realizar estudio citológico completo ni inmunofenotípico y solo pudieron revisarse las extensiones de la impronta del cilindro óseo): hipercelular con infiltración por células atípicas de tamaño moderado/grande, de núcleo excéntrico y contorno ovalado, abundante citoplasma y de márgenes mal definidos, que se disponían de forma aislada o en pequeños acúmulos (Figuras 3 a 5).

- Lavado broncoalveolar. Acompañando a macrófagos alveolares se observaba infiltración por células

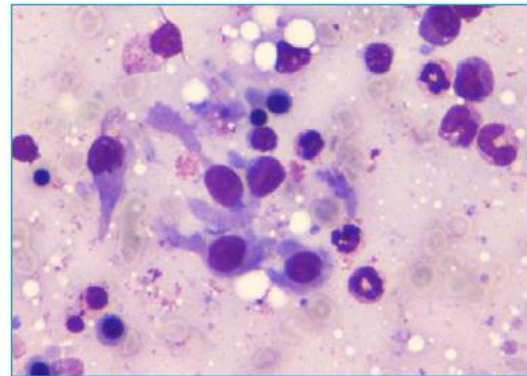


Figura 4. Infiltración medular por células atípicas, que se disponen en pequeños acúmulos o de forma aislada (May-Grünwald-Giemsa $\times 100$).

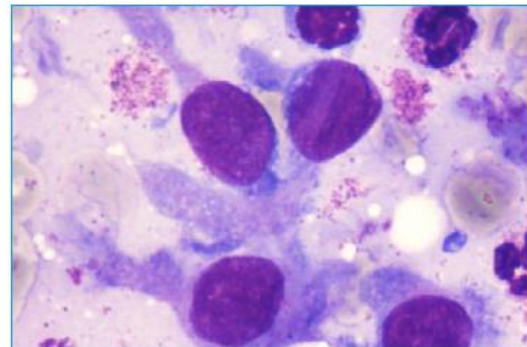


Figura 5. Células atípicas de tamaño moderado/grande, de núcleo excéntrico y contorno ovalado, abundante citoplasma y de márgenes mal definidos (May-Grünwald-Giemsa $\times 100$).

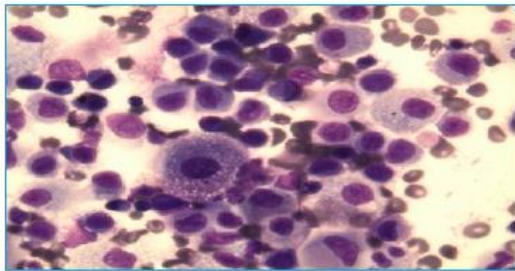


Figura 6. Lavado broncoalveolar. Se observan macrófagos alveolares acompañados por células atípicas (May-Grünwald-Giemsa $\times 60$).

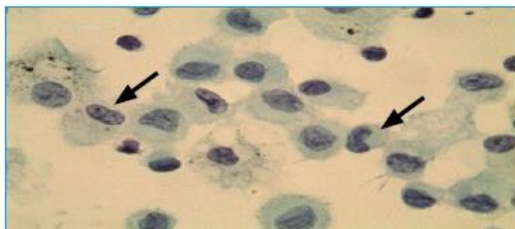


Figura 7. Células atípicas de tamaño moderado/grande con presencia ocasional de indentación nuclear y micronucleolos (flechas) (Papanicolaou $\times 100$).

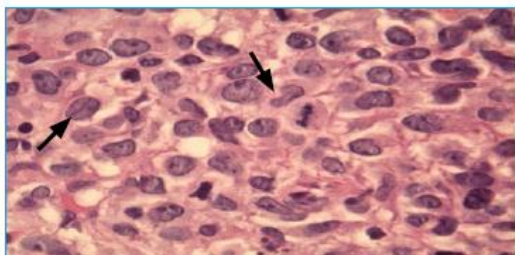


Figura 8. Biopsia de médula ósea en la que se observa infiltración por células de aspecto epitelioide, con núcleo de tamaño intermedio-grande, contorno ovalado e indentado, cromatina granular con un fino surco longitudinal (flechas) (May-Grünwald-Giemsa $\times 100$).

atípicas de las mismas características que las objetivadas en médula (Figuras 6 y 7).

- Biopsia medular: marcadamente hiper celular, a expensas de infiltración por células de aspecto epitelioide, con núcleo de tamaño intermedio-grande, contorno ovalado e indentado, cromatina granular con un fino surco longitudinal, ocasional micronucleolo y citoplasma amplio mal definido. Índice mitótico elevado. Las células se disponen formando agregados y nidos sólidos, con focos de necrosis, de disposición intersticial

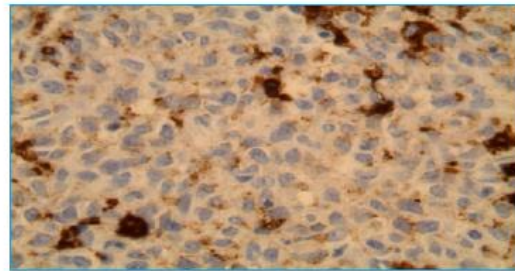


Figura 9. Biopsia de médula ósea. Se muestra infiltración por células positivas para CD68 (CD68 $\times 60$).

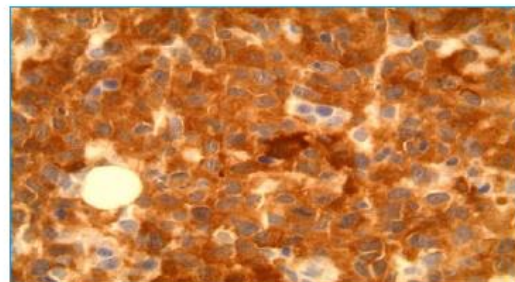


Figura 10. Biopsia de médula ósea. Se muestra infiltración por células positivas para proteína S100 (S100 $\times 60$).

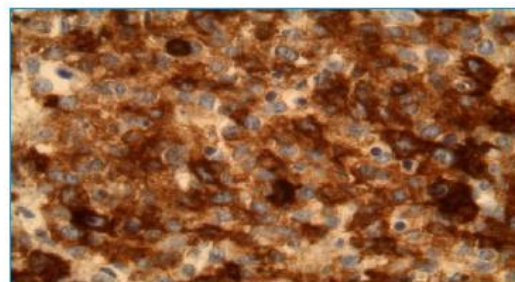


Figura 11. Biopsia de médula ósea. Se muestra infiltración por células positivas para CD1a (CD1a $\times 60$).

y paratrabecular, con presencia de ocasionales leucocitos y eosinófilos asociados. Se identifican elementos de las 3 series hematopoyéticas residuales en todos los estadios madurativos, sin evidencia de infiltración por células plasmáticas ni carcinoma (Figura 8).

- Inmunohistoquímica en médula ósea: las células que infiltraban la médula mostraron positividad intensa por CD68, CD1a y proteína S-100, y débil por CD4, bcl-2 y ocasional positividad por p53. Negatividad para CAM5.2, PSA, TTF-1, CD20, CD79a, CD3, CD138,

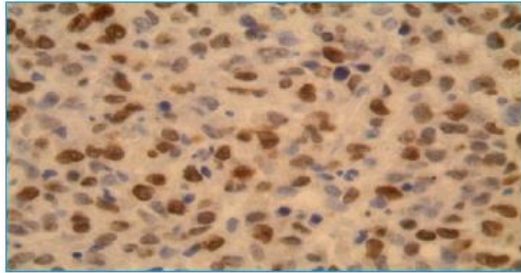


Figura 12. Biopsia de medula ósea. Se muestra elevado índice Ki67, del 60% (Ki67 x 60).

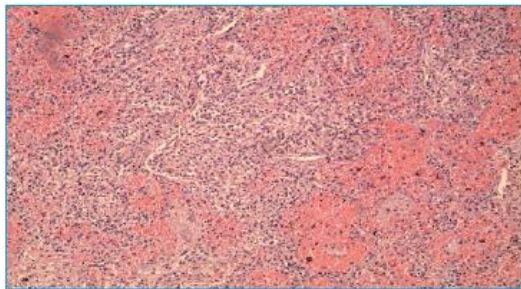


Figura 13. Necropsia pulmonar. Infiltración de espacios alveolares por células de Langerhans (Hematoxilina-Eosina x 10).

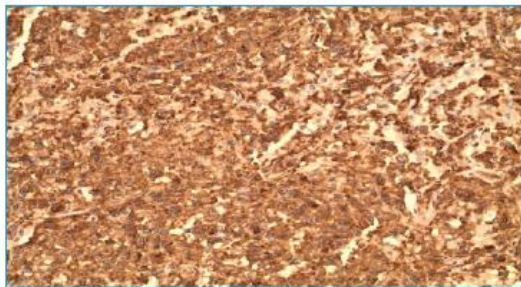


Figura 14. Necropsia pulmonar. Infiltración de espacios alveolares por células de Langerhans, positivas para CD1a (CD1a x 20).

CD30, CD34 y c-Kit. El índice proliferativo Ki67 fue del 60% (Figuras 9 a 12).

- Biología molecular. Pirosecuenciación con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de exones 11 (codones 464-466 y 469) y 15 (codón 600), del gen *BRAF* en material de lavado broncoalveolar y biopsia medular: negativa.

- Análisis de clonalidad de cadena pesada de las inmunoglobulinas (reordenamiento VDJ con estudio FR1, FR2 y FR3) en material de biopsia medular: no in-

formativo, en la muestra no se obtiene ADN en cantidad o de calidad suficiente para realizar el análisis.

- Análisis de clonalidad de cadena pesada de las inmunoglobulinas (reordenamiento VDJ con estudio FR1, FR2 y FR3) en material de aspirado medular en muestra recuperada del año 2007, cuando se diagnosticó de mieloma múltiple: positivo.

En el momento actual, pendiente de realizar el estudio en el material de la impronta medular.

➤ Evolución

El paciente ingresó en la planta de medicina interna para completar el tratamiento y el estudio del cuadro leucoeritroblástico asociado a síndrome tóxico. A pesar de iniciarse tratamiento antibiótico ajustado a antibiograma para tratar la infección pulmonar, presentó a partir del duodécimo día de ingreso una evolución rápidamente tórpida con aparición de fracaso multiorgánico e ingreso en la unidad de críticos el mismo día. En ese momento, se recogieron muestras de lavado broncoalveolar y biopsia de médula ósea, sin obtener material en el aspirado, por lo que en ese momento no se pudieron realizar pruebas de citometría ni citogenética.

➤ Diagnóstico

Con los resultados del estudio medular y junto a la agresividad del cuadro clínico, el paciente fue diagnosticado de sarcoma de células de Langerhans.

➤ Tratamiento

Se inició el día +18 del ingreso tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg y quimioterapia con citarabina (ara-C) que, por deterioro de la función renal, fue ajustado a dosis de 100 mg/m²/día, así como profilaxis con vitamina B₆, colirio de dexametasona y soporte con factores de estimulación de colonias granulopoyéticas. Por aparición de severa lisis tumoral se iniciaron también agentes urolítics.

A pesar del tratamiento quimioterápico, el paciente fue *exitus* en el día +19 del ingreso, autorizándose la autopsia clínica que informó de infiltración multi-sistémica, observándose células de Langerhans en

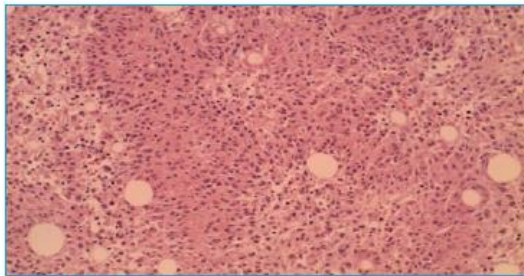


Figura 15. Necropsia de cuerpo vertebral. Infiltración por células de Langerhans (Hematoxilina-Eosina $\times 10$).

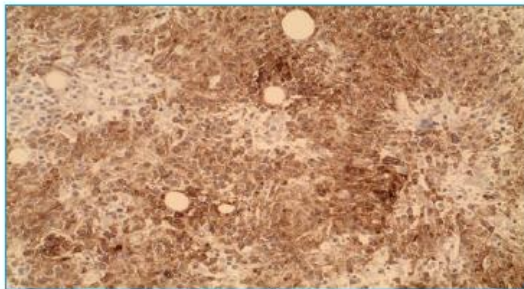


Figura 16. Necropsia de cuerpo vertebral. Infiltración por células de Langerhans, positivas para CD1a (CD1a $\times 20$).

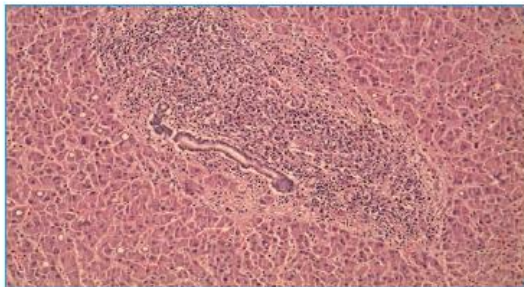


Figura 17. Necropsia hepática. Infiltración de espacios portas por células de Langerhans (Hematoxilina-Eosina $\times 10$).

pulmón, ganglio, hígado, cuerpos vertebrales y bazo (Figuras 13 a 20).

➤ Discusión

Las neoplasias de las células dendríticas son muy poco frecuentes, ya que representan menos del 1% de los tumores primarios de los ganglios y de los tejidos blandos. La clasificación de la Organización Mundial

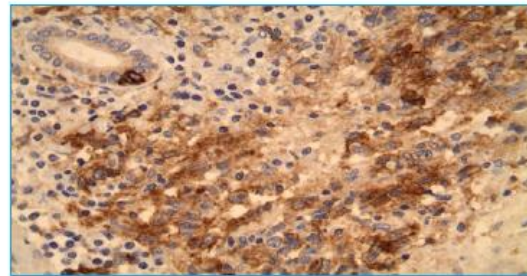


Figura 18. Necropsia hepática. Infiltración de espacios portas por células de Langerhans, positivas para CD1a (CD1a $\times 20$).



Figura 19. Necropsia esplénica. Infiltración de pulpa roja por células de Langerhans (Hematoxilina-Eosina $\times 10$).

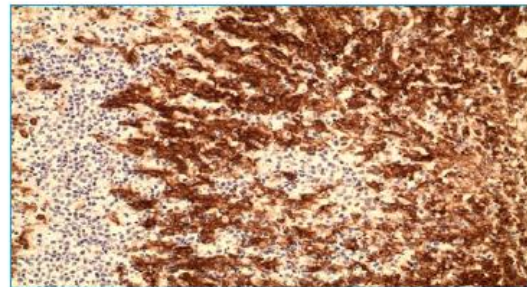


Figura 20. Necropsia esplénica. Infiltración de pulpa roja por células de Langerhans, positivas para CD1a (tinción CD1a $\times 20$).

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias de células dendríticas según la Organización Mundial de la Salud 2008

• Sarcoma histiocítico
• Tumores derivados de células de Langerhans
– Histiocitosis de células de Langerhans
– Sarcoma de células de Langerhans
• Sarcoma de células dendríticas interdigitantes
• Sarcoma de células dendríticas foliculares
• Otros: tumor de célula fibroblástica reticular, tumor de célula dendrítica indeterminada
• Xantogranuloma diseminado juvenil

Tabla 2. Marcadores inmunohistoquímicos en las principales neoplasias de células dendríticas

Marcador	Sarcoma histiocítico	Histiocitosis y sarcoma de células de Langerhans	Sarcoma de células dendríticas interdigitantes	Sarcoma de células dendríticas foliculares
CD1a	–	+	–	–
S-100	–	+	+	+/-
CD207 (langerina)	–	+	–	–
CD21	–	–	–	+
CD35	–	–	–	+
CD68	+	+/-	+/-	+/-
Lisozima	+	+/-	–	–

de la Salud (OMS) de 2008 las divide según se muestra en la [Tabla 1](#). El diagnóstico de estas entidades no se puede dilucidar únicamente de la información clínica, como ocurre en la mayoría del diagnóstico en hematopatología. Microscópicamente, estos tumores abarcan un amplio espectro de características histológicas, con patrones epitelioides, fusocelulares, de células redondas indiferenciadas o con elevado acompañamiento inflamatorio que enmascara la población tumoral; es por esto que la inmunohistoquímica es esencial en su diagnóstico ([Tabla 2](#)).

Dentro de las neoplasias de células de Langerhans se diferencian 2 entidades, la histiocitosis y el sarcoma. La histiocitosis puede abarcar múltiples formas de presentación, aunque predominan las presentaciones benignas, a diferencia del sarcoma, donde la afectación siempre es multiorgánica con evolución tórpida y mortalidad superior al 50% de los casos a pesar de tratamiento quimioterápico instaurado. Citológicamente, las diferencias entre estas 2 entidades son el grado de atípica de estas células en el sarcoma, no siempre presente, y sobre todo su elevado índice mitótico. Por el contrario, ambas comparten las mismas características inmunohistoquímicas y de ultraestructura.

A nivel molecular, aproximadamente un 38-57% de las neoplasias de células dendríticas presentan la mutación *BRAFV600E*. En nuestro caso, tanto en la biopsia medular como en el lavado broncoalveolar la detección fue negativa. Otras alteraciones moleculares que se han asociado a estas entidades pero con menor frecuencia son las mutaciones de *MAP3K1*, *ARAF*, *ERBB3* y *PI3KCA*.

Otro dato molecular interesante es la presencia de reordenamientos de los genes de receptores de células B y T en las neoplasias dendríticas. Esta alteración

molecular se ha detectado tanto en casos esporádicos de neoplasias de células dendríticas, como en pacientes que presentaban estas neoplasias junto con otras enfermedades hematológicas, especialmente síndromes linfoproliferativos B crónicos. En los casos asociados se ha podido demostrar que las 2 hemopatías presentaban el mismo pico clonal en el reordenamiento de células B. Para explicar esta asociación actualmente se postulan 2 hipótesis: o bien las 2 neoplasias proceden de un mismo precursor inmaduro o bien una neoplasia ocurre a partir de la transdiferenciación de la otra. Cabe recordar que nuestro paciente tenía el antecedente de mieloma múltiple previo. En la revisión de la literatura no hemos encontrado ningún caso descrito de asociación entre estas 2 enfermedades hematológicas. Hemos estudiado el reordenamiento clonal del mieloma y actualmente estamos pendientes de poder realizar el estudio en la impronta medular, ya que no se dispone de ningún otro material viable. La detección de la misma clonalidad en las 2 enfermedades en este paciente podría sugerir la posible transdiferenciación de la célula mielomatosa en célula de Langerhans.

► A recordar

- Las neoplasias de células dendríticas incluyen entidades muy poco frecuentes y para su diagnóstico es imprescindible la integración de la información clínica, citomorfológica e inmunohistoquímica.
- El sarcoma de células de Langerhans es una neoplasia agresiva, de afectación multisistémica, con elevado índice mitótico y elevada mortalidad.
- Estas entidades pueden asociarse a síndromes linfoproliferativos B. En dichos casos, la presencia del

mismo pico clonal en el reordenamiento de las células B ha dado lugar a la hipótesis de que ambas neoplasias puedan originarse de un mismo precursor inmaduro o bien tratarse de una transdiferenciación de una neoplasia a otra.

► Bibliografía

- Haipeng S, Xi L, Raffeld M. Clonally related Histiocytic/dendritic cell sarcoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a study of 7 cases. *Mod Pathol*. 2011;24(11):1421-32.
- Huang W, Qiu T, Zeng L, Zheng B, Ying J, Feng X. High frequency of clonal IG and T-cell receptor gene rearrangements in histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Oncotarget*. 2016;7:78355-62.
- Ratei R, Hummel M, Anagnostopoulos I, Jöhne D, Arnold R, Dörken B, et al. Common clonal origin of an acute B-lymphoblastic leukemia and a Langerhans' cell sarcoma: evidence for hematopoietic plasticity. *Haematologica*. 2010;95:1461-6.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (eds.). *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2008.
- West DS, Dogan A, Quint PS, Tricker-Klar ML, Porcher JC, Ketterling RP, et al. Clonally related follicular lymphomas and Langerhans cell neoplasms: expanding the spectrum of transdifferentiation. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:978-86.