
PACIENTE MUJER DE 37 AÑOS Y NATURAL DE RUMANIA CON LINFOCITOSIS.

Dra. María José Alcaide Martín.

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Historia Clínica:

Paciente mujer de 37 años de edad, natural de Rumania, que acude a urgencias refiriendo fiebre con tiritonas de 24 h de evolución (hasta 39 °C), junto a leve odinofagia. Niega tos con expectoración. No clínica gastrointestinal ni miccional. No cuadro constitucional. La paciente refiere haber presentado episodio similar hace un año, siendo advertida de un recuento anormal en el hemograma, sin aceptar la ampliación del estudio (no aporta informes, mala comunicación). No refiere viajes recientes. Trabaja como cuidadora infantil.

AP: No RAMC. No FRCV. Antecedentes de VHA en la infancia. CX extirpación de ganglio inguinal (no especifica detalles)

Exploración física:

TAS: 105, TAD: 58, Temperatura: 38,5°C. FC: 80 latidos pm. Aceptable estado general, bien hidratada, nutrida y perfundida, hemodinámicamente estable, eupneica en reposo. Consciente y orientada en las tres esferas. No presenta lesiones cutáneas. Cabeza y cuello: Adenopatías laterocervicales derechas móviles, dolorosas. ORL: Hipertrofia amigdalар con exudado purulento.

Torax: AC rítmica sin soplos. AP: MVC sin ruidos sobreañadidos. Abdomen: blando, depresible. Hepatomegalia 2 traveses dolorosa a la palpación, dudosa esplenomegalia. No signos de irritación peritoneal. MMII: sin alteraciones. Neurológico: Glasgow 15/15. No focalidad

Exploraciones complementarias:

Respecto al estudio analítico destacó (Tabla 1):

- Hemograma: Intensa leucocitosis con predominio de linfocitos. LUC: 4,4; proporcionado por un analizador Advia 2120 (Siemens) Figuras 1 y 2
- Bioquímica: función renal y hepática sin alteraciones destacables
- Coagulación: Disminución de la actividad de protrombina (57 %), resto de estudio sin alteraciones destacables.

Parámetros	Resultado	Unidades	Valores de referencia
Bioquímica			
Glucosa	89	mg/dL	74-106
Creatinina	0,52	mg/dL	0,60-1,10
Filtrado Glomerular (MDRD)	>60	mL/min/1,73m ²	>60
Colesterol total	128	mg/dL	<200
Urea	25	mg/dL	15-39
Urato	3,1	mg/dL	2,6-6,0
Sodio	139	mmol/L	136-145
Potasio	3,5	mmol/L	3,5-5,1
Cloro	105	mmol/L	98-107
Calcio	8	mg/dL	8,4-10,2
Fosfato	2,7	mg/dL	2,7-4,5
ASAT	20	UI/L	<40
ALAT	14	UI/L	<35
LDH	192	UI/L	100-190
Fosfatasa Alcalina	55	UI/L	45-129
GGT	5	UI/L	<38
Bilirrubina Total	0,37	mg/dL	0,20-1,00
Coagulación			
Tiempo de protrombina	15,1	seg	
Actividad de protrombina	59	%	70-120
INR	1,3		0,8-1,2
Fibrinógeno	450	mg/dL	150-450
Tiempo parcial de tromboplastina activada	27	seg	28-40
Ratio de cefalina	1,04		0,8-1,2
Bioquímica Anemias			
Hierro	10	µg/dL	50-170
Transferrina	153	mg/dL	250-380
Capacidad Total de Transporte de Hierro	216	µg/dL	274-497
Índice de Saturación de Transferrina	5	%	15-50
Ferritina	91	ng/dL	10-120
Vitamina B12	253	pg/dL	211-911
Folato sérico	9,2	ng/mL	>5,4

Tabla 1: Resultados analíticos.

REC			
LEU	H	49,04	* x10 ³ /μL
HEM		4,30	x10 ⁹ /μL
HGB		12,8	g/dL
HGB Corpuscular		12,8	g/dL
HCT		38,1	%
VCM		88,7	fL
HCM		29,9	pg
CHCM		33,7	g/dL
MCHC		33,5	g/dL
HC		29,6	pg
IDM		13,0	%
IDHb		2,44	g/dL
PLQ		224	x10 ³ /μL
VPM		6,9	fL
IDP		48,1	%
PCT		0,16	%

Rutina Fórmula LEU			
	%		#
LEU		H	49,04 * x10 ³
Neut	7,1 *		3,48 * x10 ³
Linf.	85,8 *	H	42,08 * x10 ³
Mono	1,1 *		0,53 * x10 ³
Eos	0,3 *		0,17 * x10 ³
Baso	1,3 *	H	0,63 * x10 ³
LUC	4,4 *		2,14 * x10 ³
HEM N			* x10 ⁹
IL			1,98 *
IAPM			-2,5
LEUP		H	45,77 x10 ³

CMP	
CMP	27,2 g/dL

Figura 1: Resultados proporcionados por el autoanalizador hematológico Advia 2120 (Siemens).

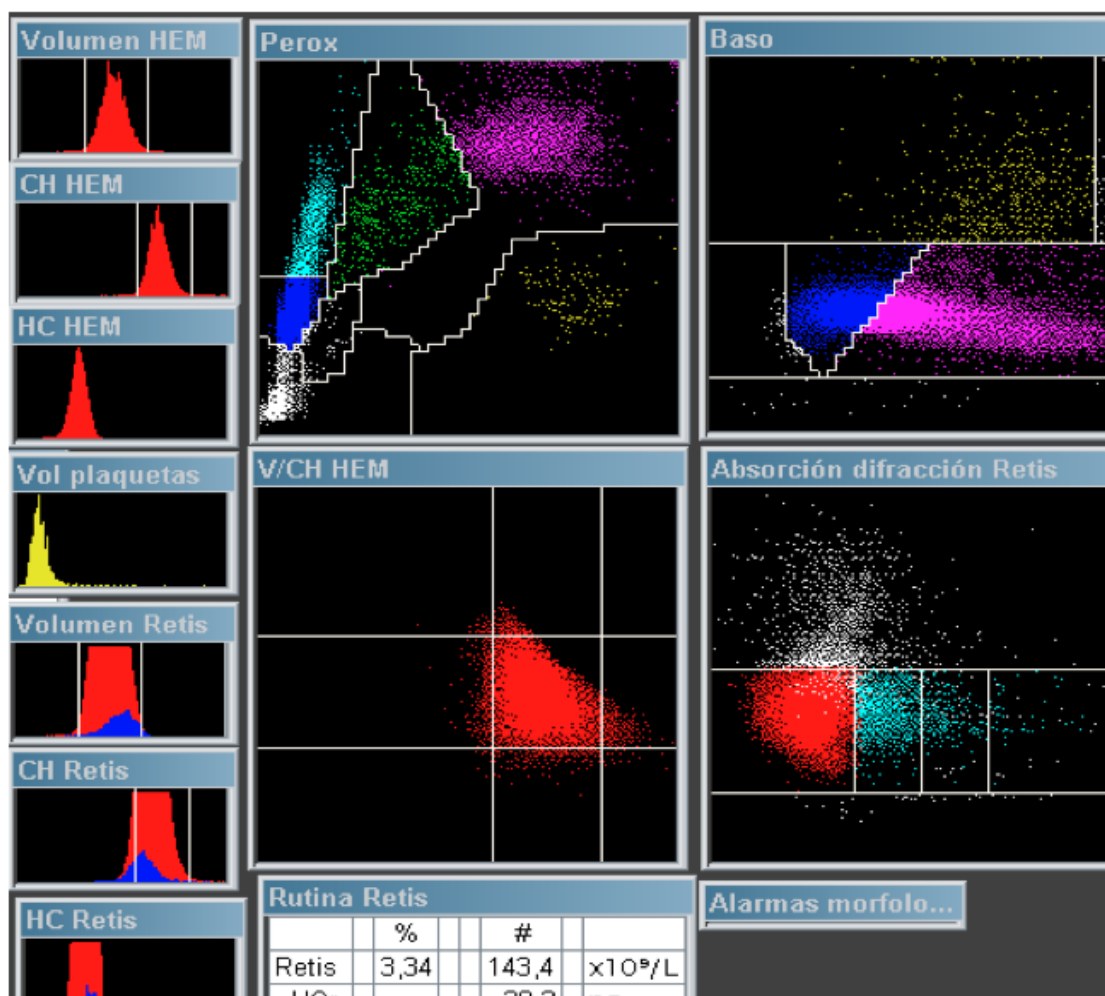


Figura 2: Escategrama proporcionado por al autoanalizador hematológico Advia 2120 (Siemens).

Otros estudios analíticos

Serología

Test rápido Paul-Bunell: negativo para reactivación de mononucleosis infecciosa

Serologías VCA IgM (CLIA): negativo; Anti EBNA IgG (CLIA): positivo

Amplificación genómica virus influenza: PCR influenza Positivo

VHC (ELISA): Negativo

Toxoplasma IgG (EIA): Negativo

Sarampion IgG: Positivo; IgM: Negativo

Rubeola IgG: Positivo

IgM: Negativo

VIH 1/2 AG-AC (ELISA): Negativo

Citomegalovirus

CMV IgG: Positivo

CMV IgM: Negativo

Herpes virus

VHS IgG: Positivo

VHS IgM: Negativo

Hepatitis B

HBsAg (EIA): Negativo

Anti HB Core: Negativo

Inmunología

Inmunoglobulinas: Dentro del intervalo de referencia

Proteinograma:

Alteración en la región alfa1 y región beta1 con disminución de las proteínas totales: 5,8 g/dL (VN: 6,4-8,3)

Estudio Marcadores tumorales

Beta 2 microglobulina: 3,5 mg/L (1,1-2,5)

Estudio de sangre periférica

Se observa una marcada linfocitosis con dos poblaciones diferenciadas de linfocitos, una población de linfocitos pequeños, de núcleo redondo sin nucleolos visibles, citoplasma

escaso sin granulación, y una segunda población de linfocitos de mayor tamaño, con presencia de nucleolos y escasa granulación citoplasmática. (Figuras 3-5).

Se observan además abundantes sombras nucleares de Gümprrecht (Figura 6).

Citometría de flujo: Muestra de sangre periférica que presenta linfocitosis relativa a expensas de linfocitos B patológicos, que suponen el 70,6% de los eventos y que expresan CD19+, CD5+, CD20+débil, FMC7+débil, CD79b-, CD200+, CD23+, CD10- CD103-, CD38- (0,4%LB) con Ig de Superficie + débil monoclonal *Lambda*.

Diagnóstico compatible con síndrome linfoproliferativo B con fenotipo de LLC-B (Código OMS: 9823/3)

Técnica FISH

Sonda	Resultado	Células estudiadas
Cr12	No trisomía	200
Cr13 (Rb1)	No deleción	200
CR17	No Monosomía	200
Gen p-53 (17p13.1)	No alteraciones	200
11q22.3 ATM	No alteraciones	200
Cr6q23 MYB	No alteraciones	200

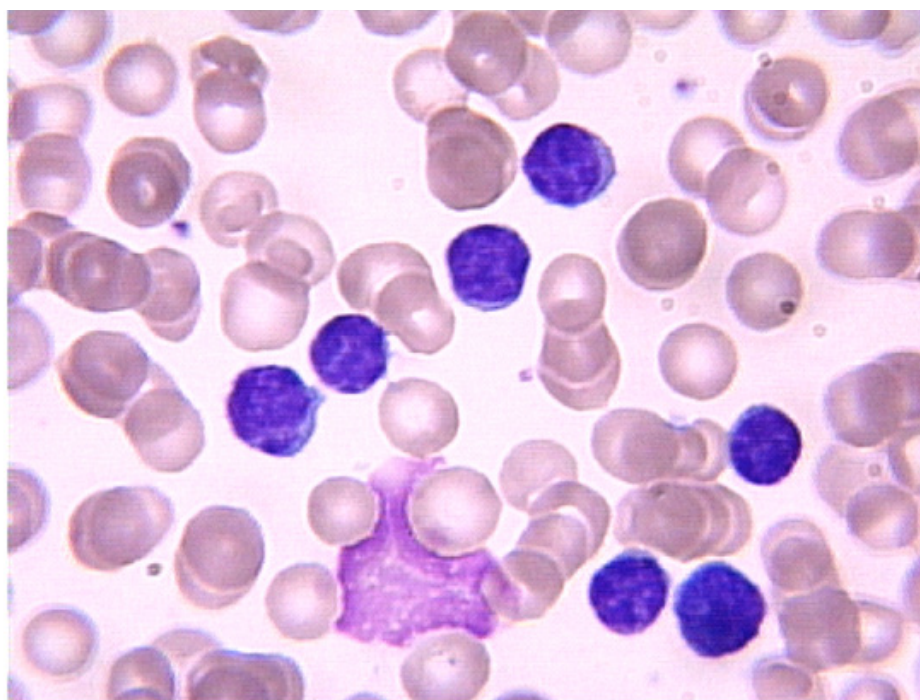


Figura 3: Estudio microscopía óptica.

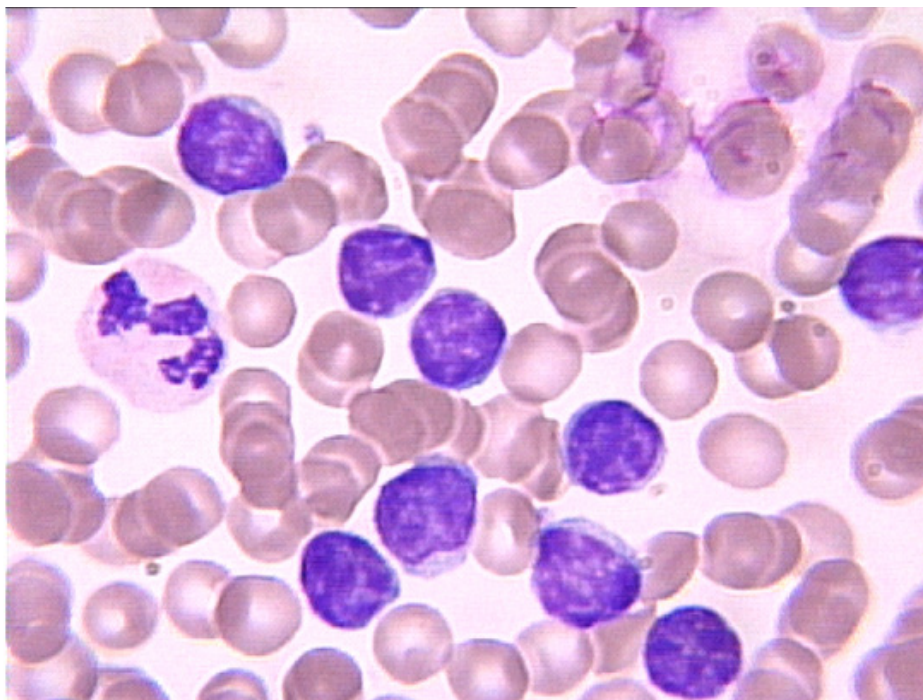


Figura 4: Estudio microscopía óptica.

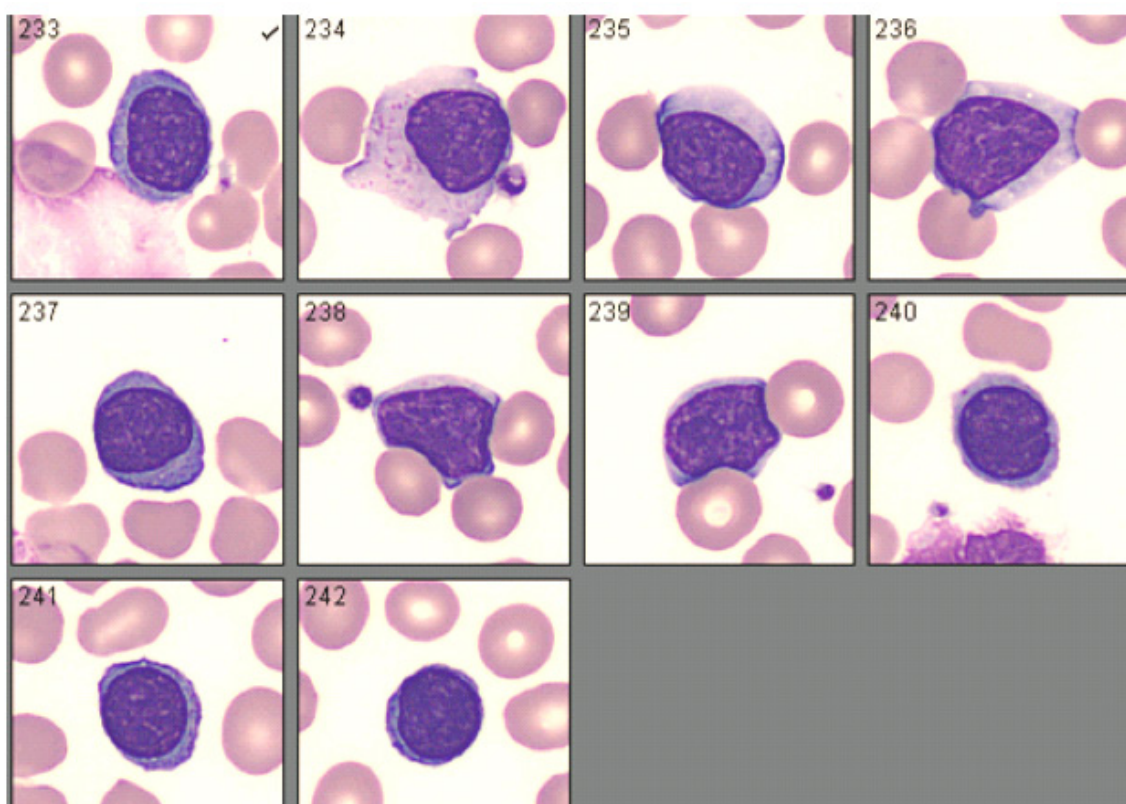


Figura 5: Imágenes CellaVision Linfocitos.

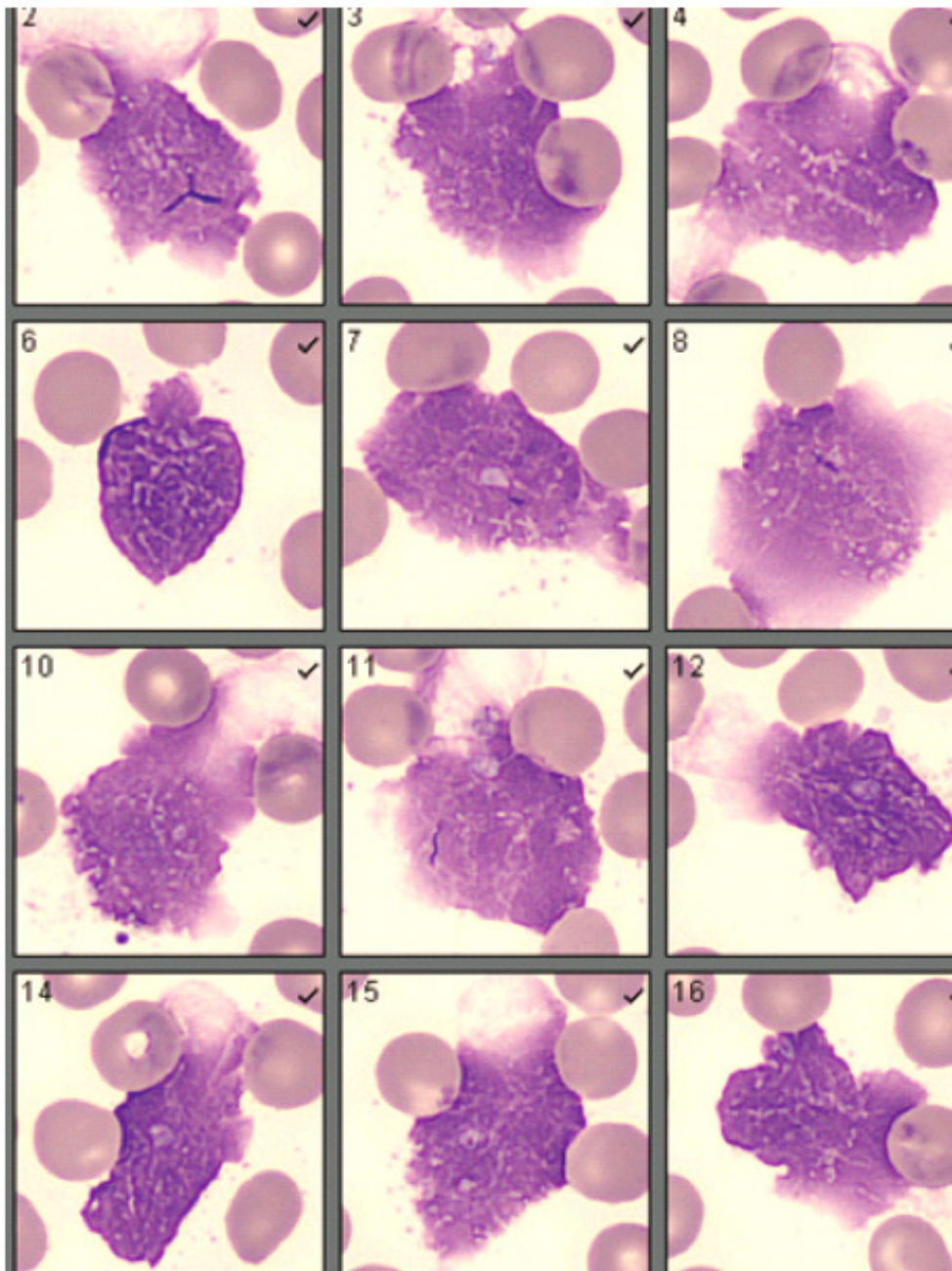


Figura 6: Imágenes CellaVision. Sombras de Gümprich.

BIBLIOGRAFÍA

Byrd JC, Flynn JM. Chronic lymphocytic leukemia. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014:1958–78.

Hoffbrand V, & Moss P. (2011). *Essential Haematology* (Vol. 39). John Wiley & Sons.

Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, & Moreno C. (2011). Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*. 2011;96(5):752-61.

Wierda WG, O'Brien S. Chronic lymphocytic leukemias. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:1973–87.

Anna Merino. *Manual de citología de sangre periférica*.. ISBN 84-88336-46-2

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. (Eds.). (2008). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC Press.

RESOLUCIÓN DEL CASO

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

La LLC es la leucemia más frecuente en los países occidentales (20-40 % del total de leucemias) siendo una enfermedad rara en países orientales. En España cada año se diagnostican alrededor de 30 nuevos casos por millón de habitantes.

Habitualmente, la LLC afecta a personas mayores de 60 años (edad mediana de 70 años) y sólo el 20 % son menores de 65 años, siendo extremadamente excepcional en niños. Es una enfermedad que progresa muy lentamente. En muchos casos las personas que padecen esta enfermedad no presentan síntomas durante años.

En más del 80 % de los pacientes la LLC se diagnostica por una analítica rutinaria, de un preoperatorio o de forma casual ya que suelen estar totalmente asintomáticos. En el resto de casos, los principales síntomas pueden ser: astenia, adenopatías periféricas e infecciones repetidas. No es extraño que haya esplenomegalia o hepatomegalia que pueden producir molestias abdominales. A diferencia de lo que ocurre en los linfomas, la fiebre, la sudoración nocturna y la pérdida de peso no son frecuentes (10 %).

Los síntomas derivados del fracaso hemoyético suelen ser tardío. En un 5 % la cifra de Hb es <11 g/dL o existe trombopenia <100 x 10⁹/L

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la LLC como una neoplasia de linfocitos B monomorfos, pequeños y redondeados a ligeramente irregulares presentes en la sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos. Hoy se sabe, que la LLC se origina a partir de linfocitos B que pueden diferir en la activación, en el estado de maduración o en el subgrupo celular.

En la LLC se pueden observar tres tipos de células: linfocitos pequeños, prolinfocitos y centroblastos. Si la cifra de prolinfocitos en sangre periférica se sitúa entre el 11-55 % del total linfocitario se habla de una *LLC en transformación prolinfocítica*. Una cifra mayor (>55 %) es diagnóstica de *leucemia prolinfocítica B*, entidad independiente de la LLC en la clasificación de la OMS de 2008.

Un dato morfológico característico es la presencia en la extensión de sangre periférica de las llamadas sombras nucleares de Gümprrecht, que se corresponden a los linfocitos destruidos.

El diagnóstico se basa en la presencia de un cuadro clínico compatible (linfocitosis periférica con o sin adenopatías) y en la demostración del origen clonal de los linfocitos de sangre periférica mediante el estudio inmunofenotípico realizado por citometría de flujo (CMF). Además del antígeno pan-b CD19, característicamente los linfocitos leucémicos de la LLC expresan los antígenos CD5 (antígeno pan-T) y CD23 y expresan débilmente las in-

munoglobulinas de superficie con restricción de cadena ligera (K o L) como marcador de monoclonalidad.

El diagnóstico de LLC requiere la presencia de una linfocitosis B clonal igual o superior a $5 \times 10^9/L$ con morfología y fenotipo compatibles, mantenida al menos 3 meses. La realización de una biopsia de médula ósea no es necesaria para establecer el diagnóstico, aunque la infiltración difusa es un signo de mal pronóstico.

Si el paciente presenta linfocitosis $< 5 \times 10^9/L$, está asintomático y no manifiesta citopenias, ni organomegalias, el cuadro se denomina linfocitosis B monoclonal. Es una entidad muy frecuente (5-10 % de adultos sanos), y puede evolucionar a una LLC (incidencia anual del 1 %).

Clasificación por etapas de la leucemia linfocítica crónica

Un sistema de estadificación es una manera estandarizada utilizada por los especialistas en el tratamiento del cáncer para informar en forma resumida cuánto se ha propagado un cáncer. Existen dos sistemas diferentes para clasificar por etapas la CLL:

- **Sistema de Rai:** se usa con más frecuencia en Estados Unidos
- **Sistema Binet:** se usa más ampliamente en Europa

Sistema de clasificación de Rai

Este sistema divide la CLL en cinco etapas:

- **Etapas Rai 0:** linfocitosis sin agrandamiento de los ganglios linfáticos, el bazo, o el hígado, y con recuentos de glóbulos rojos y plaquetas casi normales.
- **Etapas Rai I:** linfocitosis y ganglios linfáticos agrandados. El bazo y el hígado no se han agrandado y los recuentos de glóbulos rojos y plaquetas son casi normales.
- **Etapas Rai II:** linfocitosis más bazo agrandado (y posiblemente hígado agrandado), con o sin aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Los recuentos de glóbulos rojos y de plaquetas son casi normales.
- **Etapas Rai III:** linfocitosis más anemia (muy pocos glóbulos rojos), con o sin agrandamiento de los ganglios linfáticos, bazo o hígado. El recuento de plaquetas es casi normal.
- **Etapas Rai IV:** linfocitosis más trombocitopenia (muy pocas plaquetas), con o sin anemia, agrandamiento de los ganglios linfáticos, bazo o hígado.

Los clínicos separan las etapas Rai en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, al momento de determinar las opciones de tratamiento.

- La etapa 0 se considera de bajo riesgo.
- Las etapas I y II se consideran de riesgo intermedio.
- Las etapas III y IV se consideran de alto riesgo.

Sistema de clasificación de Binet

En el sistema de clasificación Binet, la LLC se clasifica por el número de los diferentes territorios de tejido linfático afectados (ganglios linfáticos del cuello, de la ingle, de las axilas, bazo e hígado) y si el paciente tiene o no anemia (muy pocos glóbulos rojos) o trombocitopenia (muy pocas plaquetas).

- **Etapas A de Binet:** menos de tres áreas de tejido linfático están agrandadas, no se observa anemia ni trombocitopenia.
- **Etapas B de Binet:** tres o más áreas de tejido linfático están agrandadas, no se observa anemia ni trombocitopenia.
- **Etapas C de Binet:** se observa anemia, trombocitopenia o ambas.

Factores pronósticos de la leucemia linfocítica crónica

Además de su estadio, existen otros factores que pueden ayudar a determinar el pronóstico de un paciente y que se tienen en cuenta cuando se trata de encontrar opciones de tratamiento posibles.

El 5-10 % de los pacientes con LLC sufren una evolución a una variedad agresiva de linfoma, denominada *Síndrome de Richter*, que requiere de tratamiento quimioterápico intensivo.

Un porcentaje pequeño de pacientes (5 %) presentan (antes o después del diagnóstico de LLC) segundas neoplasias (piel, tracto digestivo y pulmón).

Factores de pronóstico adversos

- Patrón difuso de afección de la médula ósea (reemplazo más extendido de la médula normal por las células leucémicas)
- Edad avanzada y sexo masculino
- Alteraciones citogenéticas determinadas mediante FISH: pérdida de cromosoma 11q, 17p
- Elevación de los valores séricos de como beta-2-microglobulina, lactatodeshidrogenasa, timidincinasa y de CD23 soluble
- Recuentos linfocitarios elevados ($>30 \times 10^9/L$), tiempo de duplicación de linfocitos de menos de 6 meses o un aumento de la cifra de linfocitos $> 50 \%$ en dos meses
- Mayor fracción de prolinfocitos en sangre periférica
- Alta proporción de células de CLL que contienen ZAP-70 (más de 20 %) o CD38 (más de 30 %)
- Estado mutacional de los genes V_H , región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas

Factores de pronóstico favorables

- Patrón no difuso (nodular o intersticial) de afección de la médula ósea

- Pérdida de parte del cromosoma 13 (sin otras anormalidades en los cromosomas)
- Baja proporción de células de LLC que contienen ZAP-70 (20 % o menos) o CD38 (30 % o menos)
- Células de LLC con un gen mutado de la IGV_H

Tratamiento y evolución

Los pacientes con una LLC en fase inicial no suelen requerir tratamiento durante años y pueden llevar una vida normal, excepto por los controles periódicos a los que están obligados para controlar si la enfermedad progresa o se mantiene estable.

Los criterios para iniciar tratamiento son la presencia de:

- Síntomas sistémicos muy evidentes (fiebre, sudoración, pérdida de peso).
- Adenopatías o esplenomegalia de gran tamaño que causen molestias al paciente.
- Infecciones de repetición.
- Aumento progresivo de la anemia y/o trombocitopenia
- Tiempo de duplicación de los linfocitos muy rápido (menos de 12 meses)

Los recuentos muy elevados de linfocitos no son, por si solos, criterio para iniciar el tratamiento

Estos pacientes deberán recibir tratamiento con alguno de los múltiples esquemas quimioterápicos empleados en la actualidad basados en su mayoría en un agente de gran efectividad denominado fludarabina, análogo de las purinas, que se asocia a otros agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, mitoxantrona, clorambucilo, bendamustina, etc.) o a un agente bioterápico como el Rituximab.

Los agentes bioterápicos atacan de manera específica las células leucémicas sin dañar prácticamente las células sanas mediante el empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos hacia receptores celulares específicos de la célula neoplásica. Los más empleados en la LLC son el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab). El anticuerpo anti-CD52 (Alemtuzumab) que se suele reservar para las recidivas de la enfermedad.

Estas quimioterapias además de ser bastante bien toleradas, son tan efectivas que, en ocasiones, permiten alcanzar una remisión molecular de la enfermedad. A pesar de ello, ninguno de estos tratamientos permite la curación de la LLC, si bien las remisiones alcanzadas pueden mantenerse durante años.

A diferencia de otras leucemias, la LLC no se suele tratar con un trasplante de progenitores hematopoyéticos debido a la avanzada edad de la mayoría de los pacientes. Con todo, los pacientes jóvenes con una LLC agresiva pueden beneficiarse de esta medida terapéutica si disponen de un donante histocompatible, al ser ésta la única terapéutica que permite curar la enfermedad. En la actualidad se están empezando a tratar, con resultados espe-

ranzadores, pacientes de mayor edad que disponen de donante compatible con los denominados trasplantes de intensidad reducida.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, si bien se empleó durante años con la finalidad de prolongar la duración de la remisión, **ha sido prácticamente abandonado por no ser nunca curativo y la disponibilidad de los nuevos esquemas terapéuticos antes mencionados.**

Los pacientes que han sufrido una transformación a Síndrome de Richter deben ser tratados como un linfoma agresivo

GRUPO DE TRABAJO DE BIOLOGIA HEMATOLÓGICA

Anna Merino (*Presidenta*), M^a José Alcaide, Eduardo Arellano, Laura Bigorra, Gabriela Gutiérrez, Cristian Morales, M^a Elena Redin, Maite Serrando, Salvador Orient, María Sanz de Pedro, Xavier Tejedor, Eloisa Urrechaga, Teresa Villalba.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Junio 2016 (recibido para publicación Abril 2016).