

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS.

Eduardo Arellano Rodrigo.

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic, IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Cuando William Dameshek describió el concepto de enfermedades mieloproliferativas en 1951 incluía a la leucemia mieloide crónica (LMC), la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP) como integrantes del mismo grupo nosológico. El descubrimiento por Nowell y Hungerford del cromosoma Filadelfia en 1960 confirió una personalidad especial a la LMC dentro de este grupo, pasándose a denominar a partir de entonces al resto de entidades síndromes mieloproliferativos crónicos con cromosoma Filadelfia negativo. El descubrimiento en 2005 de la mutación V617F del gen Janus cinasa de tipo 2 (*JAK2*) en el 95 % de los pacientes con PV y en la mitad de los casos de TE y MFP ha supuesto un importante avance en el conocimiento de la patogenia molecular y ha facilitado el diagnóstico de estos síndromes. En la clasificación del 2008 de la OMS estas entidades, que comparten ciertas características clínicas y biológicas, reciben el nombre de neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas (Tabla 1). Se trata de proliferaciones clonales cuyo origen reside en una célula madre pluripotencial de la hemopoyesis que causa una producción excesiva de células mieloides maduras (esto es granulocitosis, eritrocitosis o trombocitosis en sangre periférica) en ausencia de diseritropoyesis, displasia granulocítica o monocitosis. En el presente tema desarrollaremos sucintamente las neoplasias mieloproliferativas más frecuentes en nuestro medio, tales como la LMC, la PV, la TE y la MFP, poniendo especial énfasis en el diagnóstico diferencial entre entidades. Finalmente, puntualizaremos ciertos detalles de otras neoplasias mieloproliferativas más infrecuentes tales como, la leucemia neutrofílica crónica, síndrome hipereosinofílico, leucemia eosinofílica crónica y mastocitosis.

Leucemia mieloide crónica, BCR-ABL1 positiva
Leucemia neutrofilica crónica
Policitemia vera
Trombocitemia esencial
Mielofibrosis primaria
Leucemia eosinofílica crónica
Síndrome hipereosinofílico
Mastocitosis
NMP no clasificable

Tabla 1: Clasificación de la OMS de las neoplasias mieloproliferativas (NMP).

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La LMC es la neoplasia mieloproliferativa de mayor importancia clínica debido a su frecuencia, características moleculares y tratamiento actual. Se trata de una proliferación clonal que causa una intensa proliferación de la serie granulocítica en médula ósea, sangre periférica y bazo. Una leucocitosis intensa (de todos elementos madurativos de la granulopoyesis), la presencia de esplenomegalia y una disminución marcada de la fosfatasa alcalina granulocitaria (FAG) caracterizan especialmente a esta neoplasia. Desde el punto de vista citogenético, la presencia del cromosoma Filadelfia (un cromosoma 22 anormalmente corto por pérdida de material de los brazos largos) en la mayoría de los pacientes confiere a esta entidad su principal característica. Este cromosoma derivativo procede de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 y causa la formación del oncogén *BCR-ABL1* que determina las principales características hematológicas de la LMC. No obstante, no es exclusiva de la LMC, ya que se puede observar en leucemias agudas.

La edad mediana de presentación es de 50 años, estando asintomáticos hasta en el 60 % de los casos. El resto de pacientes presentan síntomas constitucionales (sudoración, pérdida de peso y anorexia), abdominales (dolor en hipocondrio derecho por esplenomegalia) o síndrome anémico. La enfermedad tiene un curso evolutivo trifásico: una fase crónica o mielocitaria y una fase final o crisis blástica, precedida en ocasiones por una fase de aceleración. Este curso evolutivo y el pronóstico de la enfermedad se ha modificado con el uso de fármacos inhibidores de la proteína tirosinocinasa *bcr/abl*. La fase crónica se caracteriza por leucocitosis (Tabla 2) que oscila entre 50 y 200x10⁹/L en la mayoría de los casos (50 %), aunque actualmente se encuentran pacientes con leucocitosis moderada (30 %, inferior al 50x10⁹/L). Es característica una leucocitosis granulocítica de predominio maduro (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), aunque también existe una proliferación de granulocitos inmaduros en todos sus estadios madurativos con un predominio marcado de los mielocitos (mielemia) sobre los metamielocitos. La basofilia es un hallazgo constante y en menor

medida, la eosinofilia. Con frecuencia se observa una oscilación periódica de la cifra de leucocitos y otros elementos formes que refleja un elevado recambio y proliferación medular. Puede observarse un aumento del tamaño celular y desgranulación de los neutrófilos, así como, hiposegmentación nuclear (pseudo-Pelger-Hüet), formas nucleares anómalas (binuclearidad, pseudoapéndices). En general, en esta fase, el porcentaje de blastos en sangre periférica es escaso.

Marcada leucocitosis granulocítica
Mielemia
Basofilia
Trombocitosis
Anemia moderada
Eritroblastos circulantes
Marcada disminución o ausencia de actividad de la FAG

Tabla 2: Principales hallazgos citológicos en sangre periférica en la LMC en fase crónica.

La leucocitosis puede acompañarse de trombocitosis (hasta en el 45 % de los casos) y con menor frecuencia, de anemia normocítica normocrómica moderada y de eritroblastos circulantes (30 %). Existe una LMC de inicio trombocitémico (plaquetas $> 1.000 \times 10^9/L$) que es poco frecuente. Se observan con cierta frecuencia alteraciones en la morfología de la serie plaquetaria, así como la presencia de megacariocitos circulantes, pero es menos evidente que en las neoplasias mieloproliferativas con cromosoma Filadelfia negativo. Otro dato importante es la marcada disminución o ausencia de actividad de la fosfatasa alcalina granulocitaria en la LMC, lo cual, es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial con otras entidades. Como puede observarse en la Tablas 3, los criterios diagnósticos de la fase de aceleración incluyen entre otros, la presencia de leucocitosis progresiva, trombocitopenia, trombocitosis o basofilia (≥ 20 %) o un recuento de blastos inferior o igual al 19 %. Por último, los criterios de crisis blástica se describen en la Tabla 4. Se trata de una leucemia aguda con fenotipo mieloide (60 %), linfoide (25 %), megacarioblástico (10 %) o eritroide (1 %) de pronóstico infausto.

Por otra parte, existe un pequeño porcentaje de pacientes (entre el 2-3 %) con un cuadro clínico y hematológico compatible con LMC, pero no presentan el cromosoma Filadelfia o el reordenamiento *BCR/ABL1*. Esta LMC cromosoma Filadelfia negativa se observa en pacientes añosos y se acompaña de una leucocitosis progresiva, anemia más importante, plaquetopenia, ausencia de basofilia e infiltración extramedular. Se asocia frecuentemente con signos displásicos de las tres series y su evolución a crisis blástica es infrecuente.

Criterios mayores

- Esplenomegalia progresiva (mayor de 10 cm)
- Blastos 10-19 % en sangre periférica o médula ósea
- Basofilia ≥ 20 %
- Plaquetopenia no atribuible al tratamiento
- Leucocitosis refractaria al tratamiento
- Anomalías citogénéticas adicionales

Criterios menores

- Fiebre o sudoración persistente e inexplicada
- Dolores óseos persistentes
- Pérdida de peso
- Anemia no atribuible al tratamiento
- Trombocitosis intensa refractaria al tratamiento
- Fibrosis medular intensa

Tabla 3: Criterios diagnósticos de la fase de aceleración de la leucemia mieloide crónica (en general, la presencia de dos o más criterios mayores o de un criterio mayor y dos o más criterios menores).

- Blastos ≥ 20 % en sangre periférica o médula ósea
- Blastos + promielocitos ≥ 30 % en sangre periférica o ≥ 50 % en médula ósea
- Infiltración blástica extramedular (ganglios, SNC, piel, pleura u otros órganos)

Tabla 4: Criterios diagnósticos de la crisis blástica de la leucemia mieloide crónica (presencia de al menos uno de los tres criterios).

LEUCEMIA NEUTROFÍLICA CRÓNICA

La leucemia neutrofílica crónica es una neoplasia mieloproliferativa muy infrecuente que plantea el diagnóstico diferencial con la LMC. Se caracteriza por una intensa y persistente leucocitosis neutrofílica (sin mieleemia ni basofilia), hepatoesplenomegalia, gammapatía monoclonal y ausencia de cromosoma Filadelfia. Los neutrófilos presentan habitualmente una granulación tóxica y vacuolas. Al contrario que en la LMC, la actividad de la fosfatasa alcalina granulocitaria está elevada. Hay que destacar que el diagnóstico de esta entidad requiere la ausencia de disgranulopoyesis, monocitosis, además de un recuento leucocitario superior a $25 \times 10^9/L$ con más del 80 % de neutrófilos y menos del 10 % de células mieloides inmaduras. Recientemente se ha descrito una mutación en el receptor (CSF3R) del factor estimulante de colonias granulocíticas en un porcentaje elevado de casos con leucemia neutrofílica crónica, lo cual facilita su diagnóstico molecular.

POLICITEMIA VERA

La PV es una proliferación hematopoyética clonal de las tres series con un predominio marcado de la hiperplasia eritroide. En el año 2005 cinco grupos independientes demostraron de forma simultánea que la mayoría de pacientes con PV presentaba una mutación localizada en el gen de la cinasa *JAK2* del brazo corto del cromosoma 9. La mutación V617F de *JAK2* es una mutación puntual, que afecta al nucleótido 1849 y provoca un cambio de una guanina por una timidina (G>T). Por este motivo, se produce un cambio en la proteína final, en la que el aminoácido 617 (situado en el dominio pseudocinasa JH2), en lugar de ser una valina, es una fenilalanina (V617F). Como consecuencia de la mutación V617F no se produce la inhibición del dominio cinasa JH1, lo que resulta en una activación constitutiva de la proteína *JAK2* en ausencia de la unión del ligando al receptor hemopoyético. Es, por tanto, una mutación que provoca una *ganancia de función*, es decir, una activación permanente de las diferentes vías de transducción de señales dependientes de los receptores de citocinas tipo I. Estudios *in vitro* y modelos murinos han demostrado su relación con la proliferación eritroide y el crecimiento endógeno de colonias eritroides, hecho prácticamente constante en la PV. Recientemente se ha descrito que los casos de PV negativos para la mutación V617F de *JAK2* pueden presentar mutaciones en el exón 12 de *JAK2* que también tienen propiedades de ganancia de función.

Existen 2 fases claramente diferenciadas en la PV, la primera fase llamada proliferativa o policitémica con poliglobulia, y la segunda, denominada fase gastada o post-policitémica que se caracteriza por citopenias, hematopoyesis extramedular y mielofibrosis (mielofibrosis post-policitémica). La edad mediana de presentación es de 60 años con ligero predominio masculino. Es frecuente la presencia de inyección conjuntival, eritrosis, esplenomegalia junto con astenia, cefalea, adelgazamiento, prurito y gota. Las complicaciones trombóticas y hemorrágicas son las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta entidad.

Los datos más importantes del hemograma son la presencia de poliglobulia ($> 5,5 \times 10^{12}/L$ con un aumento del hematocrito ($> 0,52-0,65 L/L$) y la concentración de hemoglobina ($> 170-220 g/L$). Debido a la presencia de ferropenia latente por hiperplasia eritroide puede existir microcitosis, hipocromía o policromasia. No obstante, la morfología eritrocitaria puede ser difícil de evaluar ya que la propia viscosidad y la gran masa eritrocitaria dificulta la realización de extensiones de sangre periférica de buena calidad. Es frecuente la presencia de leucocitosis neutrofílica (75 % de los casos, cifras entre $12-25 \times 10^9/L$) con ocasional desviación a la izquierda o presencia de elementos granulocitarios inmaduros. Hasta en el 50 % de los pacientes se acompaña de trombocitosis, que en un porcentaje reducido de pacientes (10 %), alcanzan cifras superiores al millón. Se observan con frecuencia plaquetas gigantes o hipogranulares. Al contrario que en la LMC, en la PV, la actividad de la fosfatasa alcalina granulocitaria es elevada y con valores por encima de 100. En la Tabla 5 se recogen los criterios diagnósticos actuales para la PV según la OMS, que incluyen el aumento de la masa eritrocitaria, la presencia de la mutación de *JAK2* (V617F o exón 12), hiperplasia

trilineal en la biopsia de médula ósea, eritropoyetina sérica baja o/y crecimiento endógeno de progenitores eritroides

Criterios mayores

1. Hb >185 g/L (hombres), Hb >165 g/L (mujeres)
u otra evidencia de masa eritrocitaria aumentada:
 - Hb o Hto > percentil 99 del rango de referencia para edad, sexo y altitud del lugar de referencia o
 - Hb >170 g/L (hombres), >150 g/L (mujeres) asociado a un aumento sostenido y documentado de 20 g/L con respecto a un nivel basal en ausencia de tratamiento concomitante con hierro o
 - Masa eritrocitaria > 25 % del límite superior de la normalidad medida por métodos isotópicos
2. Mutación V617F de JAK2 u otra mutación similar (p. ej. mutaciones del exón 12)

Criterios menores

1. Hiperplasia de las 3 series en la biopsia de médula ósea
2. Eritropoyetina por debajo del valor normal
3. Crecimiento endógeno de colonias eritroides de sangre periférica

Tabla 5: Criterios diagnósticos de la OMS (2008) para la PV (presencia dos criterios mayores y uno menor o el primer criterio mayor y dos criterios menores).

TROMBOCITEMIA ESENCIAL

La TE es probablemente la neoplasia mieloproliferativa con cromosoma filadelfia negativo más frecuente en nuestro medio. Se caracteriza por una trombocitosis persistente asociada a una hiperplasia megacariocítica en la médula ósea. La presencia de una mutación V617F de *JAK2* se detecta en aproximadamente la mitad de los pacientes con TE. Este descubrimiento ha tenido un gran impacto en la práctica clínica, al facilitar el diagnóstico de la TE y de las otras neoplasias mieloproliferativas. Sin embargo, dada la existencia de casos de TE sin la mutación, según los criterios diagnósticos de la OMS es necesario excluir otras neoplasias mieloides o trombocitosis secundarias y tener en cuenta asimismo los hallazgos de la biopsia de médula ósea (Tabla 6). Además, ciertas mutaciones del receptor de trombopoyetina (en el codón 515 de *MPL*), también han sido encontradas en un número reducido de pacientes con TE. La frecuencia de las mutaciones W515L/K en los pacientes con TE oscila entre el 1-4,1 % para el total y el 3,5-8,5 % para aquellos que son V617F negativos. Tras la descripción de las antedichas mutaciones, aproximadamente un 30 % de los pacientes no presentaban ninguna alteración conocida. De este modo, muy recientemente, se han descubierto las mutaciones del gen de la calreticulina (*CALR*) en aproximadamente un 20 %

de los pacientes con TE. Estas mutaciones parecen conferir una ventaja proliferativa pero los mecanismos implicados no son bien conocidos. Es previsible que en los próximos años, el hallazgo de las mutaciones de la calreticulina se incluyan en los criterios diagnósticos de la TE y MFP.

1. Trombocitosis persistente $> 450 \times 10^9/L$
2. Biopsia medular con predominio de megacariocitos maduros y de gran tamaño, sin aumento significativo de la granulopoyesis o eritropoyesis
3. No evidencia de LMC, PV, MFP, síndrome mielodisplásico u otra neoplasia mielóide según los criterios diagnósticos de la OMS
4. Mutación V617F de JAK2 u otro marcador clonal o en ausencia de ambas, la no evidencia de trombocitosis reactiva

Tabla 6: Criterios diagnósticos de la OMS (2008) para la TE (presencia de los cuatro criterios).

Al igual que otras entidades del mismo grupo nosológico, en la TE también existe un incremento de las complicaciones trombóticas y hemorrágicas, así como su posible evolución a mielofibrosis (mielofibrosis post-trombocitémica) o leucemia aguda. La edad mediana de presentación es en torno a los 60 años (15-20 % < 40 años) y con predominio femenino. En la actualidad, como consecuencia de la realización de hemogramas de escrutinio en la población general, una importante proporción de pacientes con TE se diagnostica antes de que la enfermedad haya producido síntomas (del 34 al 67 % según las series). La presencia de esplenomegalia es poco frecuente (< 10 %). En los pacientes sintomáticos las complicaciones vasculares incluyen, por orden de frecuencia, los síntomas funcionales por alteraciones de la microcirculación, la diátesis trombótica y la hemorrágica.

La extensión de sangre periférica muestra una trombocitosis marcada, cuya cifra suele superar las $600 \times 10^9/L$ o más. Los criterios actuales de la OMS utilizan una trombocitosis $> 450 \times 10^9/L$, lo que hace que la sospecha diagnóstica sea mayor ante trombocitosis moderadas. Hay autores que han encontrado un aumento del número de casos diagnosticados de TE debido a la utilización de este punto de corte. El estudio del frotis de sangre periférica demuestra que los pacientes con TE tienen un aumento de la heterogeneidad plaquetaria con respecto al tamaño y la granulación. Así, es frecuente la presencia de agregados plaquetarios, anisocitosis, vacuolización e hipogranularidad plaquetaria, que se acompaña de un número aumentado de plaquetas grandes. Por este motivo, estos pacientes presentan valores elevados de plaquetocrito, volumen plaquetario medio y de la amplitud de distribución del volumen plaquetario cuando se utilizan autoanalizadores. Es posible observar proplaquetas, fragmentos de citoplasma o núcleos de megacariocitos circulantes. También existen importantes alteraciones ultraestructurales que causan una disminución marcada de la densidad plaquetaria. En su mayor parte, el origen de estos hallazgos morfológicos se encuentra en las alteraciones en la ploidía, crecimiento y demarca-

ción durante la megacariopoyesis de la TE, aunque el aumento de la activación plaquetaria en la circulación periférica también puede contribuir. No obstante, en algunos pacientes se objetivan escasas alteraciones morfológicas plaquetarias.

Otros datos característicos son la normalidad de la hemoglobina y el hematocrito, así como una ocasional leucocitosis moderada con presencia de alguna forma inmadura y una FAG normal o elevada. La basofilia es discreta (< 3 %) y si es mayor hay que pensar en la LMC.

MIELOFIBROSIS PRIMARIA

La MFP constituye la neoplasia mieloproliferativa menos frecuente y se caracteriza por panmielosis, fibrosis medular difusa, hematopoyesis extramedular (fundamentalmente en hígado y bazo) y leucoeritroblastosis con anisopoiquilocitosis en sangre periférica. La MFP es una hemopatía originada en un progenitor hemopoyético clonal común a las series mielóide y linfóide en la cual la fibrosis de la médula ósea constituye un fenómeno secundario a una reacción de las células del microambiente medular no involucradas en el proceso neoplásico. Además de la proliferación clonal, en los pacientes con MFP se han registrado diversas alteraciones en el microambiente de médula ósea (aumento del número de células del estroma y las proteínas de la matriz extracelular) y en la concentración celular y extracelular de diversas citocinas que intervienen en la fibrosis, angiogénesis y osteogénesis. La presencia de la mutación V617F se da en aproximadamente en el 60 % de los casos, siendo la prevalencia de las mutaciones del gen de receptor de la trombopoyetina entre el 5 % y el 10 %. Recientemente se ha descrito la presencia de las mutaciones del gen de la *calreticulina* en el 30 % de los casos.

Afecta habitualmente a pacientes de edad avanzada, con una edad mediana al diagnóstico de 65 años (22 % son menores de 55 años) y sin un claro predominio sexual. Aunque una tercera parte de los pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico, el resto presentan síndrome anémico (palidez, astenia, disnea), dolor abdominal (en hipocondrio izquierdo por esplenomegalia), síndrome constitucional (anorexia, sudoración y pérdida de peso), prurito, gota, trombosis y hemorragia. La esplenomegalia es el hallazgo más frecuente (90 %) seguido de la hepatomegalia (50 %).

En el momento del diagnóstico la presencia de una anemia normocítica normocrómica es el hallazgo más frecuente (hasta el 80 % de los casos), cuyo origen está relacionado con una disminución en la producción medular y la eritropoyesis ineficaz y hemólisis por hiperesplenismo fundamentalmente. La observación del frotis de sangre periférica demuestra una marcada policromasia, anisocitosis y poiquilocitosis. Es típica la presencia abundante de dacriocitos o hematíes en lágrima. Sin embargo, es frecuente objetivar esquistocitos, ovalocitos, hematíes en forma de coma y eliptocitos elongados. Estas alteraciones en la morfología eritrocitaria son fundamentales para el diagnóstico.

El 75 % de los pacientes con MFP presentan un hemograma leucoeritroblástico, esto es, la presencia de abundantes eritroblastos y células mieloides inmaduras (mielocitos y meta-

mielocitos y algún blasto) circulantes. El número de eritroblastos circulantes (de hasta el 15 %) es superior al observado en la LMC y con predominio de eritroblastos policromáticos y ortocromáticos. Puede observarse un recuento de blastos mieloides que habitualmente es inferior al 5 %. El recuento de leucocitos es variable, siendo normal en la mayoría de los casos, aunque se puede apreciar leucopenia (25 %) o leucocitosis moderada (9 %, inferior a $30 \times 10^9/L$). La actividad de la fosfatasa alcalina granulocitaria está incrementada en la mayoría de los pacientes. Ocasionalmente puede observarse basofilia pero con menor frecuencia o intensidad que en la LMC. En ocasiones, se ha descrito la presencia de granulocitos que contienen gránulos basófilos o eosinófilos en el mismo citoplasma celular. Existe trombocitosis o trombocitopenia con una frecuencia similar (aproximadamente el 25 % para cada uno). Es muy frecuente y característico las alteraciones morfológicas de las plaquetas circulantes que incluyen anisocitosis marcada (plaquetas gigantes, fragmentos), alteraciones en el contenido granular (pérdida del granulómero o plaquetas azules), así como la presencia de núcleos desnudos de megacariocitos, micromegacariocitos o megacarioblastos circulantes. Es imprescindible demostrar mediante la biopsia de médula ósea la presencia de fibrosis reticulínica, colágena u osteoesclerosis. En la Tabla 7 se enumeran los criterios diagnósticos propuestos por la OMS para esta entidad.

Criterios mayores

1. Proliferación megacariocítica con atipia (megacariocitos pequeños a grandes con proporción nucleo-citoplasmático aberrante y núcleo hiper-cromático e irregularmente lobulado) acompañada por fibrosis reticulínica y/o colágena
2. No evidencia de LMC, PV, síndrome mielodisplásico u otra neoplasia mieloides según los criterios diagnósticos de la OMS
3. Mutación V617F de JAK2 u otro marcador clonal o no evidencia de fibrosis medular reactiva

Criterios menores

1. Leucoeritroblastosis
2. Aumento de la LDH sérica
3. Anemia
4. Esplenomegalia palpable

Tabla 7: Criterios diagnósticos de la OMS (2008) para la MFP (presencia de los tres criterios mayores y dos menores).

Para finalizar citar que es muy importante integrar los datos clínicos, los hallazgos de sangre periférica y de la biopsia de médula ósea, así como ciertos parámetros citogenéticos o moleculares para hacer un buen diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas. Por regla general, dada la importancia de su tratamiento, siempre hay que descartar la

LMC gracias a la determinación del cromosoma Ph o su correspondiente reordenamiento *BCR/ABL1* antes de diagnosticar el resto de entidades. En la Tabla 8 se ofrece un resumen de las principales características de las neoplasias mieloproliferativas en un intento de hacer un diagnóstico diferencial adecuado. Actualmente se está realizando una revisión de la clasificación de la OMS para incluir nuevos hallazgos moleculares en este grupo de enfermedades.

Variable	LMC	PV	TE	MFP
Sangre periférica	Leucocitosis granulocítica Mielemia Basofilia Trombocitosis	Poliglobulia ↑ Hb y Hto Leucocitosis neutrófilica Trombocitosis	Trombocitosis	Anemia Leucoeritroblastosis Dacriocitos
FAG	Ausente o disminuidas	Elevada	Normal o Elevada	Elevada
LDH	Elevada (80 %)	Elevada	Normal o Elevada	Elevada (80 %)
Esplenomegalia	50 %	30-60 %	< 10 %	90 % Masiva 10 %
Hiperplasia en médula ósea	Granulocítica	Eritroide Panmieloide	Megacarocítica	Megacarocítica
Megacariocitos	Pequeño tamaño Hipolobulados Hipoploides	Pleomorfismo: maduros grandes y pequeños	Maduros grandes Hiperlobulados	Maduración anormal Núcleos hipercromáticos irregulares
Fibrosis medular	No Reticulínica	No	No	Reticulínica Colágena
Cromosoma Ph	95 %	No	No	No
BCR/ABL1	99 %	No	No	No
V617F de <i>JAK2</i>	No	96 %	65 %	60 %
Exón 12 de <i>JAK2</i>	No	4 %	No	No
Calreticulina	No	No	20 %	30 %
Gen <i>MPL</i>	No	No	W515L/K, S505N (5%)	W515L/K (5-10%)

Tabla 8: Diagnóstico diferencial de las neoplasias mieloproliferativas más frecuentes basado en los hallazgos clínicos, moleculares, de sangre periférica y de la biopsia de médula ósea .

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO Y LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÓNICA

Las neoplasias mieloproliferativas con una proliferación primaria de eosinófilos son infrecuentes en la práctica. Fundamentalmente, hay que descartar las causas secundarias (parasitosis, alergia, neoplasias sólidas y enfermedades infecciosas), para centrarse más adelante en las causas primarias. De este modo, la LMC se asocia a eosinofilia, así como ciertos linfomas T y leucemias agudas con alteraciones en el cromosoma 16. La actual clasificación de la OMS incluye a las neoplasias mieloproliferativas con proliferación de eosinófilos propiamente dichas (Tabla 1), tales como la leucemia eosinofílica crónica y síndrome hipereosinofílico y un grupo a parte denominado neoplasias mieloides asociadas con eosinofilia y reordenamiento en PDGFRA, PDGFRDB o FGFR1 (receptor del factor de crecimiento fibroblástico). En concreto, las eosinofilias con reordenamiento PDGFR son extremadamente sensibles al tratamiento con inhibidores de las tirosincinasas.

En ausencia de estos marcadores moleculares con una eosinofilia mantenida superior a $1,5 \times 10^9/L$, se deben considerar al síndrome hipereosinofílico o a la leucemia eosinofílica crónica. En el síndrome hipereosinofílico es típica la presencia de afectación orgánica producida por las proteínas liberadas de los gránulos eosinófilos. Así, es frecuente la afectación endocárdica, valvular, cutánea, neutropática y pulmonar por infiltración. La extensión de sangre periférica muestra una intensa eosinofilia de predominio maduro y frecuentemente anemia y plaquetopenia. Es frecuente la aparición de hipo o hipersegmentación nuclear, así como presentar vacuolas citoplasmáticas o hipogranulación. Se puede acompañar de neutrofilia discreta con algún elemento inmaduro. Por otra parte, la leucemia eosinofílica crónica se asocia a un recuento superior al 2 % de blastos en sangre periférica o al 5 % en médula ósea junto a alteraciones citogenéticas (alteraciones de los cromosomas 3, 5, 8 ó 17).

MASTOCITOSIS

Se trata de una proliferación anormal de mastocitos o células cebadas en diversos órganos, tales como la piel, médula ósea, hígado y bazo. Una de las causas de esta proliferación es secundaria a neoplasia mieloproliferativa, síndromes mielodisplásicos, leucemias agudas o linfomas. Las formas primarias son infrecuentes y tienen una variada expresión fenotípica y clínica. Existen formas localizadas en piel (mastocitoma solitario, urticaria pigmentosa), generalizadas o sistémicas y finalmente la leucemia de células cebadas (> 10 % de células cebadas en sangre). La clínica viene derivada de la infiltración mastocitaria y por la liberación del contenido granular y citocinas de estas células. De este modo es frecuente la aparición de urticaria, anafilaxia, osteoporosis y diarrea. En las formas sistémicas es habitual la presencia de leucocitosis con ocasional eosinofilia. Desde el punto de vista morfológico, el mastocito atípico presenta un volumen más elevado con un citoplasma amplio fusiforme de contenido hipogranular y núcleos lobulados con nucleolos patentes. Aunque en un porcentaje pequeño pueden aparecer mastocitos en sangre periférica. El estudio de mé-

dula ósea es el tejido que ofrece una mayor rentabilidad diagnóstica para la mastocitosis sistémica. El diagnóstico mastocitosis sistémica (OMS 2008) requiere la presencia de una infiltración por agregados de células cebadas atípicas con expresión anormal de CD25 o la existencia de la mutación D816F con ganancia de función de c-KIT.

BIBLIOGRAFÍA

Ahmed A, Chang CC. Chronic idiopathic myelofibrosis. Clinicopathologic features, pathogenesis and prognosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130: 1133-1143.

Cao M, Olsen RJ, Zu Y. Polycythemia vera. New clinicopathologic perspectives. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130: 1126-1132.

Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006; 355: 2452-66.

Cervantes F. Síndromes mieloproliferativos crónicos. XXII Lección conmemorativa Antonio Raichs. LI Reunión Nacional de la AEHH, Barcelona, 12-14 de Noviembre de 2009. *Haematologica* 2009; 94 (Extra 1): 73-77.

Guglielmelli P, Nangalia J, Green AR, Vannucchi AM. CALR mutations in myeloproliferative neoplasms: Hidden behind the reticulum. *Am J Hematol* 2014; 89: 453-56.

Klco JM, Vij R, Kreisel FH, Hassan A, Frater JL. Molecular pathology of myeloproliferative neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 602-615.

Leblond PF, Weed RI. The peripheral blood in polycythaemia vera and myelofibrosis. *Clin Haematol* 1975; 4: 353-371.

Merino A. Síndromes mieloproliferativos crónicos. En: Merino A. Manual de Citología de Sangre Periférica. Ed Acción Médica: Madrid, 2005: 143-156.

Sanchez S, Ewton A. Essential thrombocythemia. A review of diagnostic and pathologic features. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130: 1144-1150.

Sanz M, Carreras E (Ed). Manual práctico de Hematología Clínica. Ed Escofet Zamora: Molins de Rei, 2008.

Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, Castillo Cofiño R, Woessner Casas S. Hematología Clínica. Ed Elsevier, Madrid, 2002.

Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and Management. *Am J Hematol* 2015; 90: 162-73.

Tefferi A, Elliott M, Pardanani A. Chronic neutrophilic leukemia: novel mutations and their impact on clinical practice. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 171-6

Tefferi A, Pardanani A. CALR mutations and a new diagnostic algorithm for MPN. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 125-6.

Tefferi A, Skoda R, Vardiman JW. Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics. *Nature Rev* 2009; 6: 627–637.

Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22: 14–22.

Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. V Edición, Ed Acción Médica: Madrid, 2006.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

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

ISSN 1887-6463 – Noviembre 2015 (recibido para publicación Abril 2015).