

Mujer de 77 años con lumbalgia, astenia y plaquetopenia

Ada Esteban-Figuerola^{1*}, Tamara Zudaire-Fuertes², Samuel Martín-Rodríguez³,
M.^a José Larráyoz-Ilundáin⁴, Mar Mallo-Fajula⁵, Andrea Campeny-Najara¹,
Prisma M. Hernández-Pérez¹, Jesús Feliu-Sánchez¹, Pilar Herrera-Pérez¹,
Mar Hermosilla-Fernández¹, Ricardo García-Muñoz¹, Javier Larreina-Pérez¹, Giovana Farfán-Quiroga¹, Jone
Alberdi-Ballina¹, Elia Barrio-Terrazas¹, Sofía Rincón-López¹, Johelys Atencio-Matos¹ y M.^a José Nájera-Irazu¹

¹Hematología, Hospital San Pedro, Logroño; ²Anatomía Patológica, Hospital San Pedro, Logroño; ³Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño;
⁴CIMA LAB Diagnostics, Pamplona; ⁵Institut d'Investigació contra la Leucemia Josep Carreras, Barcelona. España

Caso presentado en el simposio del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH) en el LXVI Congreso Nacional SEHH-XL Congreso Nacional SETH

Caso clínico

Motivo de consulta

Mujer de 77 años derivada por lumbalgia irradiada a la extremidad inferior izquierda de un mes y medio de evolución, astenia con pérdida de 3 kg de peso y sensación de inestabilidad.

Historia clínica

La paciente era exfumadora, dislipidémica, presentaba múltiples hernias discales y sufría cefaleas y alteración de la memoria en el contexto de un síndrome depresivo. Intervenida de hernia inguinal y cataratas, se encontraba en seguimiento en otro centro por un tumor mucinoso pancreático estable clínicamente. Como antecedentes familiares destaca una hermana fallecida por carcinoma pancreático y una hija fallecida por leucemia aguda (subtipo desconocido). Tratamiento habitual: atorvastatina 20 mg/d, alprazolam 0,5 mg/d y sertralina 50 mg/d.

Exploración física

Consciente y orientada, constantes mantenidas y afebril. Murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos. Rítmica sin soplos. Abdomen anodino. Exploración neurológica normal, Glasgow 15, sin

rigidez nuchal, pares craneales normales. Movilización de las cuatro extremidades sin pérdida de fuerza ni de sensibilidad. Ausencia de edemas, sin signos de trombosis ni de lesiones cutáneas. No se palpaban adenopatías ni megalias.

Pruebas complementarias

– Analítica de sangre: en el hemograma destacan Hb 11,3 g/dl, Hto 32,5%, VCM 87,8 fl, HCM 30,5 pg, plaquetas 109 × 1000/μl, leucocitos 3,8 × 1000/μl (fórmula normal), anisocitosis sin dacriocitos, 9% metamielocitos, sin agregados plaquetarios, 1 eritroblasto en 100 leucocitos; en la bioquímica destacan FA 253 U/l (35-104), LDH 1394 U/l (120-250), ferritina 9610 ng/ml (30-300), PCR 48 mg/l (0-10) y B2M 2,8 mg/l 1,1-2,5), triptasa 285 ug/L (0-11,5). Proteinograma e inmunofijación en suero y orina: sin componentes monoclonales. Hormonas tiroideas, marcadores tumorales y vitaminas (B12, D y ácido fólico) normales. Coombs directo e indirecto y ANA negativos. Serologías negativas. Coagulación normal, fibrinógeno 590 mg/dl.

Pruebas de imágenes

– Tomografía computarizada, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones: múltiples

*Correspondencia:

Ada Esteban-Figuerola
E-mail: Ada.estfig@gmail.com

Recibido: 21-08-2024

Aceptado: 28-08-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000022

Disponible en internet:

Sangre. 2024;43(Supl 2):124-130

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

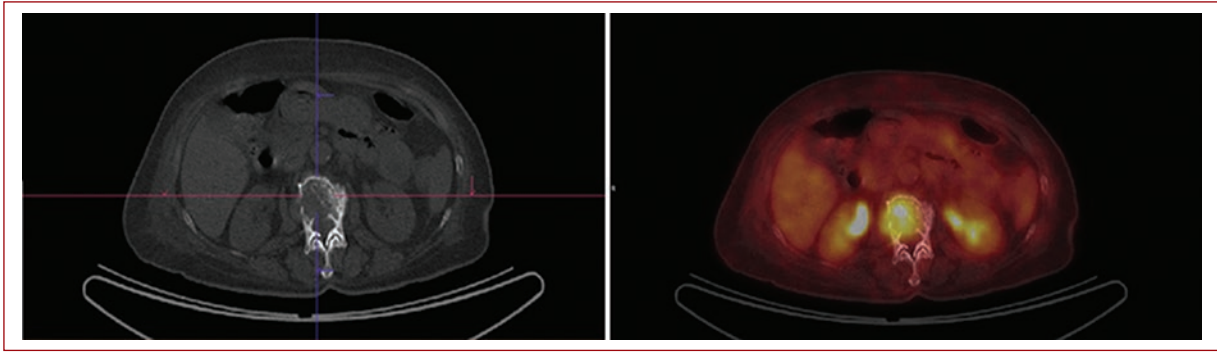


Figura 1. Tomografía por emisión de positrones que muestra una lesión lítica en L2.

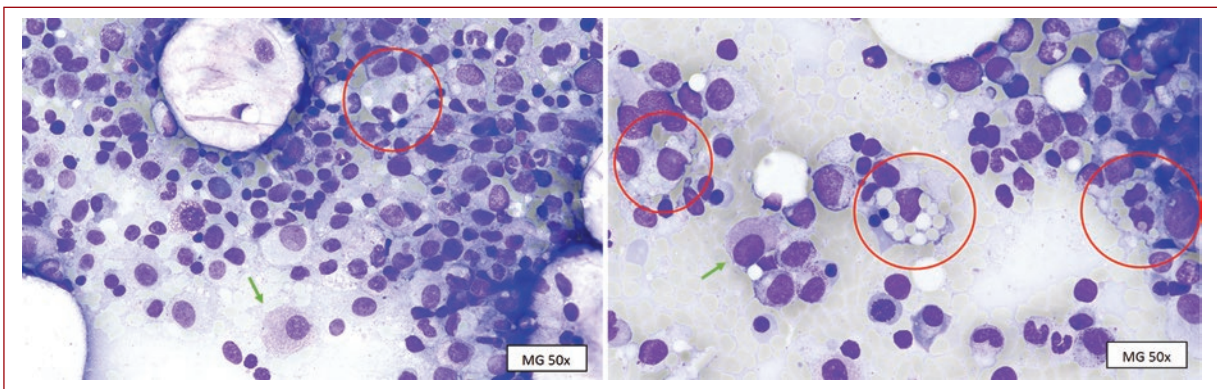


Figura 2. Hemofagocitosis (círculos rojos) y células atípicas (flechas verdes).

lesiones óseas líticas confluyentes en los cuerpos vertebrales D10-D12 y el sacro, con destrucción de L2 (SUVmax: 8) (Fig. 1). Ante estos hallazgos se planteó el diagnóstico diferencial entre metástasis de primario desconocido y enfermedad hematológica. Se realizó un estudio medular y se solicitó biopsia de la lesión vertebral en L2.

– Estudio medular 1:

- Mielograma: celularidad normal con representación correcta de las tres series mieloides, sin dishemopoyesis, ni alteraciones de la ratio mieloide: eritroide. Ausencia de infiltración linfóide. Células plasmáticas de morfología normal. Frecuentes imágenes de hemofagocitosis. Presencia de 10% de células atípicas (grandes, redondas/ovaladas, sin arcoplasma, granulación fina, ocasionales vacuolas de pequeño tamaño). Blastos 1,8% (Fig. 2).
- Inmunofenotipo: linfocitos B y células plasmáticas policlonales de fenotipo normal. Incremento de linfocitos T CD8+, reactivos.
- Cariotipo: 46,XX[20].

- Biopsia de médula ósea: compatible con histiocitosis hemofagocítica. Ausencia de fibrosis.
- Biopsia de lesión vertebral: proliferación neoplásica difusa y polimorfa constituida por una celularidad de pequeño a mediano tamaño con presencia salpicada de células grandes con marcada atipia nuclear. Dispersas figuras de mitosis. Inmunohistoquímica: positivo para: CD45, CD68, CD117, CD43 y triptasa. Negativo: CD34, MPO, CD2, CD25 y CD30 (Fig. 3).

Diagnóstico 1: sarcoma mastocítico con histiocitosis hemofagocítica asociada. Ante este diagnóstico se realizó un segundo estudio medular, al mes del anterior.

– Estudio medular 2:

- Mielograma: celularidad aumentada con representación de las tres series mieloides con disminución de las series eritroide y megacariocítica sin dishemopoyesis. Blastos 1,8%. Frecuentes macrófagos con imágenes de hemofagocitosis. Infiltración difusa por un 24% de células atípicas de núcleo ovoide, multinucleadas, de redondas a fusiformes, con granulación fina y pequeñas

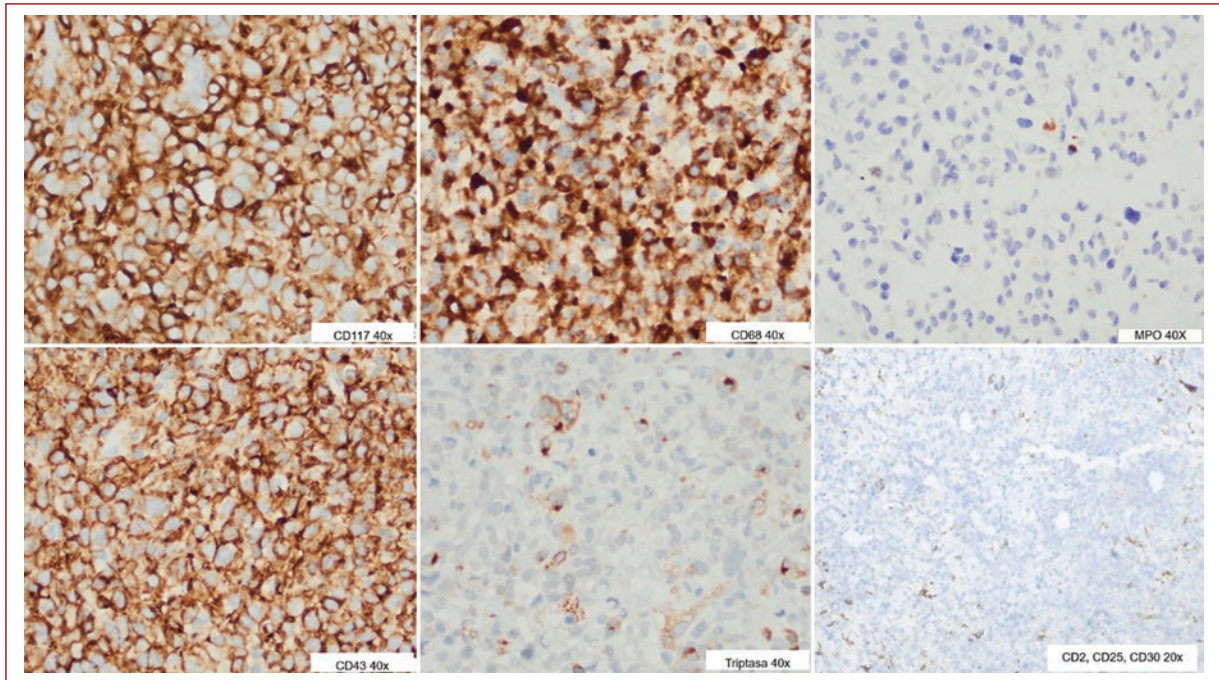


Figura 3. Biopsia de la lesión vertebral. Inmunohistoquímica.

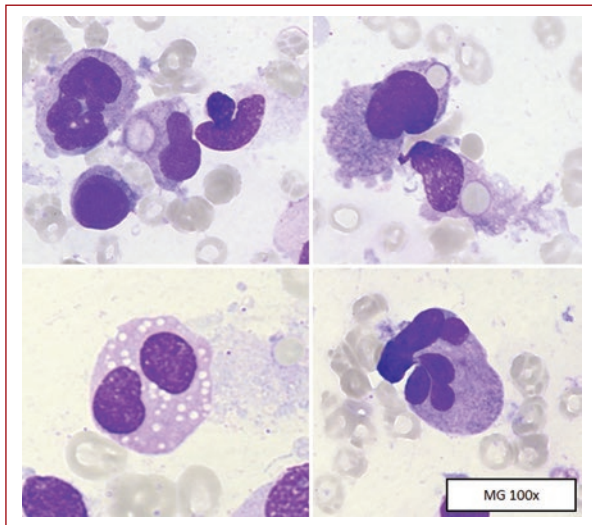


Figura 4. Pleomorfismo celular medular.

vacuolas con mayor pleomorfismo que en el estudio previo (Fig. 4).

- Citoquímica: células esterasa negativo, negro Sudán negativo, fosfatasa ácida negativo y PAS negativo; azul de toluidina positivo débil (Figs. 5 y 6).
- Inmunofenotipo medular: 45% de células CD45+ débil, CD117+, CD13+, CD33+, CD9+, CD203+, MPO–, CD19–, cCD3–, CD34–, CD123–, HLA-DR–, CD2–,

CD25– y CD30– (Fig. 7). Inmunofenotipo de sangre periférica. Un 0,23% de células de igual fenotipo

- Cariotipo: 52,XX,inc[5]/46,XX[15]. Cariotipo complejo. Se cursa cariotipo óptico, en el que se observan 18 alteraciones: ganancias parciales de los cromosomas 1, 3, 4, 5, 9, 10, 15, 18 y 19, trisomías de los cromosomas 20 y 21, y pérdidas parciales de los cromosomas 3, 9, 12 y 16 (Fig. 8).
- Biología molecular: no se detectaron mutaciones de *KIT* en los exones 8 y 17 por reacción en cadena de la polimerasa ni otras mutaciones tras secuenciar el gen. Sin embargo, se objetivaron múltiples copias de *KIT*. El panel mieloide, tanto en la biopsia de la lesión vertebral como en la médula ósea, mostró mutaciones en *RUNX1*, *NF1* y *ATRX*, así como en *IKZF1* (VAF 69%) y *TP53* (VAF 66%). Dadas las altas VAF y el antecedente familiar del fallecimiento de una hija por leucemia aguda, se cursó un panel mieloide NGS en los linfocitos T CD3+ en sangre periférica. Se descartó el origen germinal de estas variantes (Fig. 9).
- Biopsia ósea: infiltración neoplásica masiva difusa. Incremento de la trama reticulínica (MFII). Se revisa la biopsia ósea al diagnóstico de histiocitosis hemofagocítica y se observan focos de células mastocíticas al origen, pero en menor cantidad y menor pleomorfismo que en la progresión.

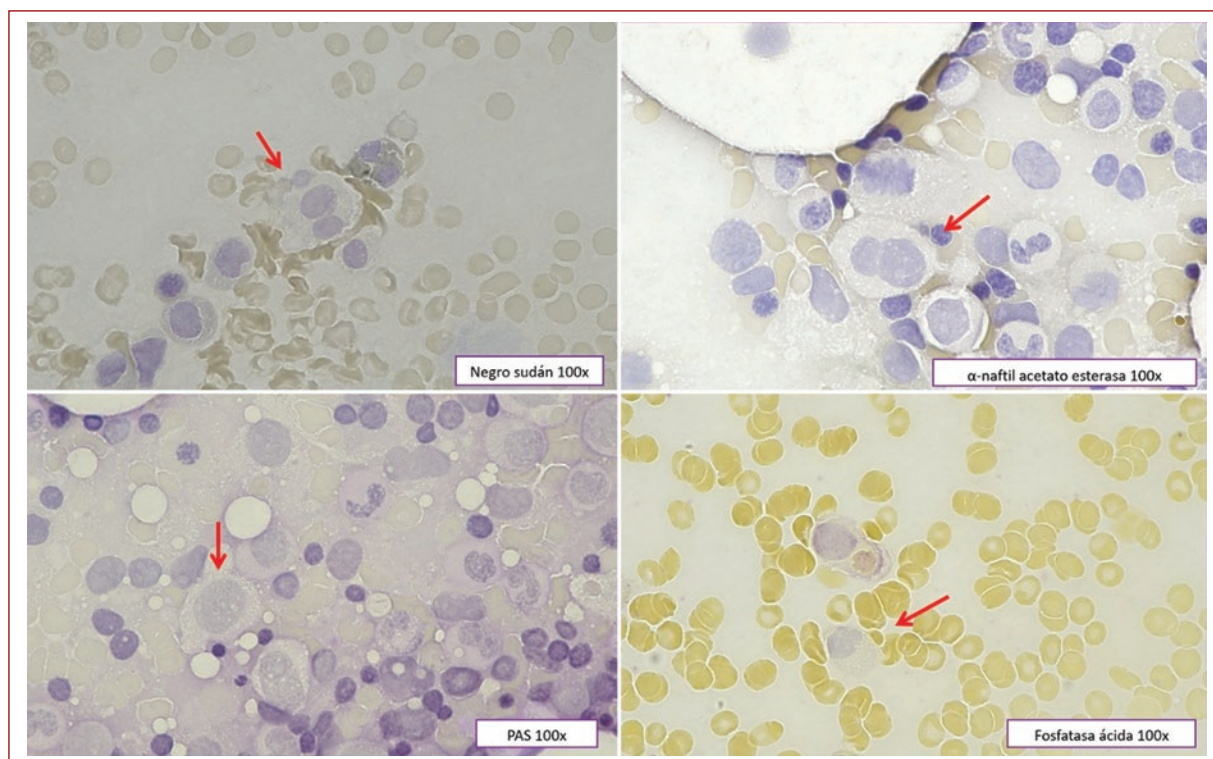


Figura 5. Aspirado medular, citoquímica de las células atípicas a estudio. Negro Sudán negativo, esterasa negativo, PAS negativo y fosfatasa ácida negativo. Azul de toluidina positivo débil.

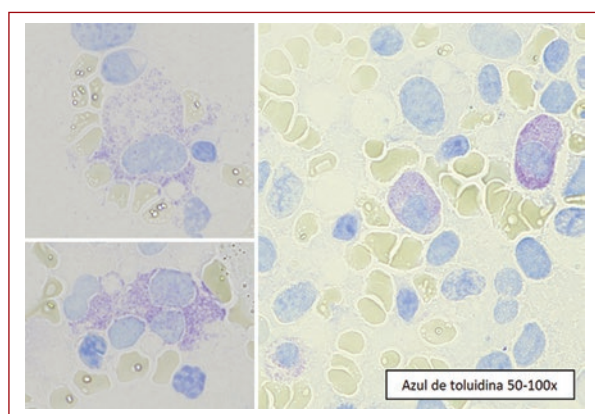


Figura 6. Células pleomórficas azul de toluidina positivo.

Diagnóstico 2: progresión a leucemia de mastocitos (variante aleucémica, OMS 2022).

Tratamiento y evolución

Se inicia tratamiento con dexametasona 10 mg/d y midostaurina 100 mg/12 h. Un mes y medio después del inicio de la midostaurina, la paciente ingresa por

descompensación hiperglucémica y pancitopenia. Se realiza un nuevo aspirado medular que muestra un 87,2% de mastocitos atípicos, con incremento de mastocitos en sangre periférica de hasta un 1,8%. Debido a las complicaciones y la refractariedad al tratamiento se suspenden la midostaurina y la corticoterapia. La paciente presenta empeoramiento clínico y analítico progresivo, siendo exitus 10 días después de la retirada de la midostaurina.

Discusión

El sarcoma de mastocitos (SM) es una enfermedad extremadamente rara, siendo la serie más larga descrita de 34 casos^{1,2}. La lesión es localizada y destructiva, y está compuesta por mastocitos atípicos que afectan principalmente al hueso, aunque se han descrito casos en la laringe, el intestino, las meninges y la piel. Las células son de tamaño mediano a grande, con núcleos irregulares, redondos u ovalados y en ocasiones hiperlobulados. La granulación citoplasmática suele estar ausente, pero puede hacerse visible con azul de toluidina o con Giemsa. Las células son positivas para CD43, CD117, CD68, triptasa y marcadores

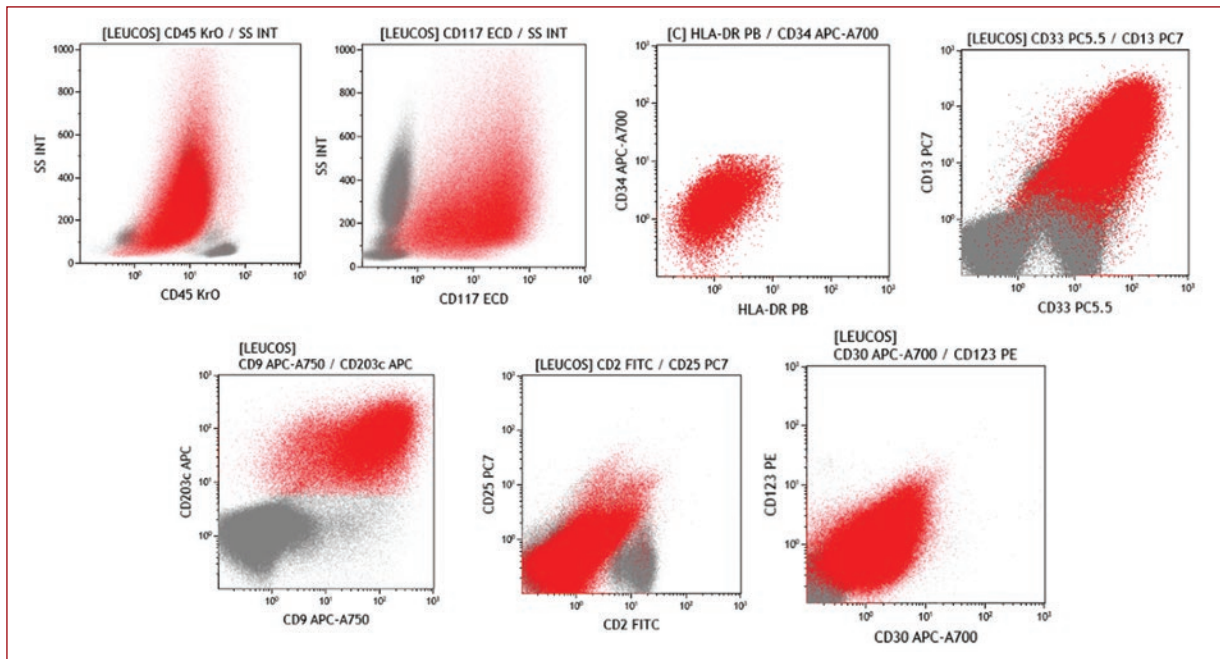


Figura 7. Citometría de flujo.

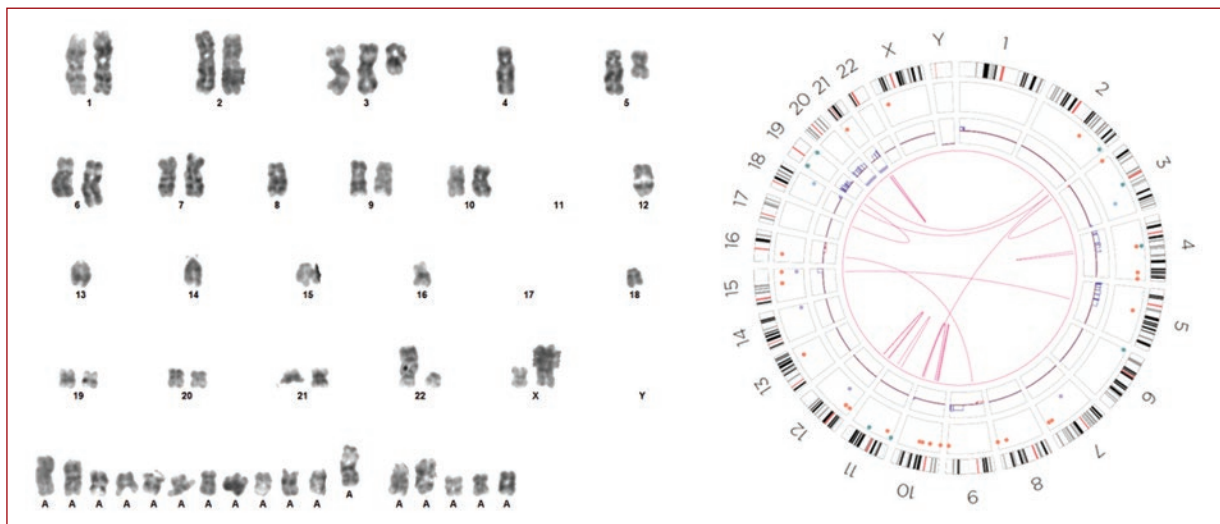


Figura 8. Cariotipos convencional y óptico.

mieloides CD13 y CD33. MPO y CD34 son negativos. CD2, CD25 y CD30 tienen expresión variable, pudiendo ser también negativos. El diagnóstico diferencial se plantea con el sarcoma histiocítico CD68+/S100+/CD117- y con el sarcoma mieloides CD117+/MPO+. La mutación *KIT* D816V no suele detectarse en el SM; sin embargo, pueden parecer otras mutaciones de *KIT* o mutaciones de *TP53*, *RB1*, *NF1* o *KRAS*^{1,2}. Se ha demostrado que

estas alteraciones se desarrollan antes que *KIT* en la mayoría de los casos³.

Nuestra paciente presentaba además una histiocitosis asociada. La histiocitosis hemofagocítica como entidad propia se diagnostica al cumplir al menos cinco de los ocho criterios establecidos por HLH 2004⁴, si bien esta puede ser secundaria o reactiva también a neoplasias mayoritariamente de origen hematológico, con frecuencia linfomas. La persistencia de la ferritina

Gen	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Posición (hg19)	Tipo de variante	Categoría	Frecuencia	Profundidad	Bases de datos
<i>TP53</i> ⁽¹⁾	c.818G>A	p.(Arg273His)	Cr17:7577120	missense	Patogénica	66%	4775x	COSV52660980, ClinVar (2022-02-05): 12366, rs28934576, gnomAD/Exomes (v2.1.1) - All 0.0015933% (4)
<i>NF1</i>	c.7549C>T	p.(Arg2517*)	Cr17:29679366	nonsense	Patogénica	5%	1458x	COSV62199126, ClinVar (2023-03-26): 230467, rs866445127, gnomAD/Exomes (v2.1.1) - All 0.00039778% (1)
<i>ATRX</i>	c.1274_1275 del	p.(Lys425 Argfs*8)	CrX:76939472	frameshift	Probablemente Patogénica	71%	2287x	COSV64875864
<i>IKZF1</i> ⁽²⁾	c.476A>G	p.(Asn159Ser)	Cr7:50450292	missense	Probablemente Patogénica	69%	5686x	COSV58787664, ClinVar (2022-02-05): 827709, rs374333820, ESP (v 0.0.30), gnomAD/Exomes (v2.1.1) - All 0% (0)
<i>NF1</i>	c.586+1del	p.(?)	Cr17:29497013	splice_donor	Probablemente Patogénica	17%	2736x	No descrita
<i>RUNX1</i>	c.832C>T	p.(Pro278Ser)	Cr21:36171733	missense	Significado Incierto	10%	8083x	COSV105179384, ClinVar (2023-03-26): 239056, rs767251526, gnomAD/Exomes (v2.1.1) - All 0.0011929% (3)

Figura 9. Panel mielode.

> 3000 ng/ml, las citopenias, las imágenes de hemofagocitosis y el diagnóstico de sarcoma sugieren una asociación de causa-efecto entre las dos afecciones, ya que no se cumplen los criterios HLH en nuestro caso.

El SM puede evolucionar en tres etapas: enfermedad localizada, esparcimiento a distancia (30%) y transformación a leucemia de mastocitos (LM) (23%)^{1,2}. Para el diagnóstico de LM es necesario que se cumplan los criterios de mastocitosis sistémica (MS)^{1,4,5} y la presencia de ≥ 20 mastocitos de morfología atípica en ausencia de lesiones cutáneas (citopenias, hepatomegalia con ascitis o alteración de la función hepática y/o hipertensión portal, esplenomegalia palpable con hiperesplenismo, malabsorción con hipoalbúmina, lesiones óseas con osteólisis y/o osteoporosis severa con fracturas patológicas)^{1,6,7}. Los hallazgos C indican daño orgánico debido a la infiltración mastocítica y suelen estar presentes en el momento del diagnóstico de LM en más del 90% de los casos, pero no fue así en nuestro caso^{1,6,8}. Existen dos variantes: la clásica/leucémica ($\geq 10\%$ mastocitos de los leucocitos en sangre periférica) y la aleucémica ($\leq 10\%$), siendo esta última la más común^{1,4,6,8}. Los cariotipos suelen ser complejos y, al igual que el SM, puede ser negativo para *KIT* D816V o presentar otras mutaciones *KIT*; sin embargo, la presencia de esta mutación confiere resistencia al imatinib, mientras que la presencia de otras mutaciones de *KIT* suelen conferir sensibilidad al fármaco⁷. En cuanto al inmunofenotipo, se ha descrito negatividad para CD2 y CD25 en el 48% y el 25% de los casos de LM, respectivamente. Hasta un tercio de los casos de LM reportados en la literatura son dobles negativos CD2/

CD25. La coexpresión de CD2 y CD25 es más frecuente en LM *KIT* D816V positivo (66%) en comparación con pacientes con LM negativo para *KIT* D816V (25%)^{9,10}. Los pacientes con MS bien diferenciada normalmente portan la mutación *KIT* D816V sin expresión de CD2/CD25, aunque se caracterizan por una morfología madura, a diferencia de nuestro caso^{9,11}. Se ha propuesto que las formas agresivas de MS, como la LM, podrían presentar un inmunofenotipo patológico con expresión de CD123, CD34 y HLA-DR, y baja expresión de CD117; este fenotipo inmaduro estaría en relación con mutaciones de *KIT* multilínea, un comportamiento agresivo y mal pronóstico¹⁰⁻¹².

La presencia de mutaciones en genes mieloides es más frecuente en la mastocitosis asociada a neoplasia hematológica^{1,4,8}. En relación con nuestro caso, se han descrito variantes génicas de *TP53* y *RUNX1* en mastocitosis agresivas en menos del 5% y del 20% de los casos, respectivamente¹³. Nuestro caso presentaba además mutaciones de *NF1*, *ATRX* *IKZF1* cuya incidencia e impacto pronóstico son desconocidos en la MS. Se han desarrollado diversas escalas de pronóstico que se basan en la edad, parámetros analíticos (hemoglobina, plaquetas y leucocitos, entre otros) y alteraciones moleculares (*ASXL1*, *RUNX*, *DNMT3A*, *SRSF2*, *NRAS*) para pronosticar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en estos pacientes¹⁴⁻¹⁹. La presencia de una, dos o tres mutaciones en *SRSF2/ASXL1/RUNX1* se ha asociado a una menor supervivencia en MS avanzadas. En la MS, la presencia de monosomías y cariotipos complejos se ha asociado a una menor SG y progresión a LM

independientemente del estado mutacional, siendo la SG media menor de 1 año en estos pacientes²⁰.

En nuestro caso, la positividad para marcadores específicos en la biopsia de la lesión vertebral permitió el diagnóstico de certeza de SM con hemofagocitosis asociada. La presencia de células mastocíticas mayormente pequeñas y ovals, inferiores al 20% en la médula ósea en el momento del diagnóstico que derivaron en una rápida infiltración masiva con gran agresividad y pleomorfismo, nos orienta a una progresión maligna del SM a LM. Esta hipótesis se ve reforzada al presentar ambas afecciones las mismas mutaciones mieloides. Apenas tres casos de SM/LM asociadas histofagocitosis se han descrito en la literatura hasta la fecha, destacando, además, la infrecuente ausencia de expresión de CD2, CD25 y CD30.

Para recordar

- El SM es una enfermedad rara que debe diagnosticarse por inmunohistoquímica, siendo la positividad de CD117 y de triptasa fundamental para el diagnóstico diferencial con los sarcomas histiocítico y mieloides. Las células son pleomórficas, metacromáticas y, al igual que otras neoplasias, puede asociar fenómenos de fagocitosis.
- Un 23% de estos casos pueden evolucionar a LM con ≥ 20 infiltración medular, con mayor o igual pleomorfismo e idénticos marcadores, genética y mutaciones. Hasta un tercio de los casos de LM reportados en la literatura son dobles negativos CD2/CD25.
- *KIT* D816V está mutado en la mayoría de casos pero pueden presentarse otras mutaciones *KIT*, por lo se recomienda secuenciación completa del gen en casos de mutación *KIT* D816V negativa. La presencia de *KIT* D816V confiere resistencia al imatinib. Varios scores pronósticos se han desarrollado para determinar la SG y la SLP en estos pacientes, cuyo pronóstico es infausto.

Bibliografía

1. Horny HP, Akin C, Arber DA, Paterson LC, Tefferi A, Metcalfe DD, et al. Mastocytosis. En: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2017. p. 61-9.

2. Matsumoto NP, Yuan J, Wang J, Shen Q, Chen X, Kim Y, et al. Mast cell sarcoma: clinicopathologic and molecular analysis of 10 new cases and review of literature. *Mod Pathol*. 2022;35:865-74.
3. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, Horny H, Metzgeroth G, et al. Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies KIT D816V as a distinct and late event. *Leukemia*. 2015;29:1115-22.
4. Henter JL, Horne AC, Aricó M, Egele MR, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-31.
5. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley J, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-19.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140:1200-8.
7. Valent P, Akin C, Hartmann K, Álvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *Hemasphere*. 2021;5:e646.
8. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, Escibano L, Yavuz S, Reiter A, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Ann Oncol*. 2014;25:1691-700.
9. Zaremba-Pataj E, Patkowska E, Krzywdzińska A, Szumera-Ciećkiewicz A, Chlebowska-Tuz J. Acute mast cell leukemia without kit D816V mutation and lack of CD2 and CD25 — a case report of rare entity. *J Hematopathol*. 2023;16:39-47.
10. Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, Chandesris MO, Hermine O, Damaj G. Mast cell leukemia. *Blood*. 2013;121:1285-95.
11. Teodosio C, García-Montero AC, Jara-Acevedo M, Sánchez-Muñoz L, Álvarez-Twose I, Núñez R, et al. Mast cells from different molecular and prognostic subtypes of systemic mastocytosis display distinct immunophenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:719-26.
12. García-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sánchez ML, Núñez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*. 2006;108:2366-72.
13. Reiter A, George TI, Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2020;135:1365-76.
14. Ross DM, Thomson C, Hamad N, Lane SW, Manos K, Grigg AP, et al. Myeloid somatic mutation panel testing in myeloproliferative neoplasms. *Pathology*. 2021;53:339-48.
15. Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D, Clemens J, Naumann N, Henzler T, et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016;30:2342-50.
16. Pardanani A, Shah S, Mannelli F, Elala YC, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv*. 2018;2(21):2964-2972.
17. Pardanani A, Lasho TL, Reichard KK, Hanson CA, Tefferi A. World Health Organization class-independent risk categorization in mastocytosis. *Blood Cancer J*. 2019;9:29.
18. Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I, Shoumariyeh K, Naumann N, Lübke J, et al. MARS: mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2019;37:2846-56.
19. Sperr WR, Kundi M, Álvarez-Twose I, Van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019;6:e638-49.
20. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, Meggendorfer M, Pfirrmann M, Sotlar K, et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016;30:136-43.