

## Recién nacido con fiebre y leucocitosis

Jordi Viñas-Noguera<sup>1\*</sup>, Elisa Orna-Montero<sup>1</sup>, Alba Mesa-Tudel<sup>1</sup>, Marta Canet-Maldonado<sup>1</sup>, Elena Rodríguez-Barber<sup>2</sup>, Rebeca Jurado-Tapiador<sup>1</sup>, Lurdes Zamora-Plana<sup>1</sup>, Isabel Granada-Font<sup>1</sup> y José T. Navarro-Ferrando<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología-Laboratorio; <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

### Motivo de consulta

Paciente de sexo femenino, que ingresó en el hospital a las 60 horas de vida por fiebre alta, taquicardia y taquipnea.

### Historia clínica

Datos del embarazo y del parto: madre de 33 años, segundo embarazo, grupo sanguíneo A Rh+. Colonización materna por estreptococo B. Un embarazo anterior con recién nacida sana. Parto a las 39 semanas por vía vaginal, con presentación cefálica, sin incidencias. Se realizó profilaxis antibiótica intraparto con tres dosis de penicilina.

### Exploración física

Se detectó la presencia de un soplo mesosistólico de intensidad 2/6. Se palpaban una hepatomegalia de 3 cm y una esplenomegalia de 5 cm, por debajo del reborde costal, no dolorosas. En la exploración neurológica se detectó una ligera hipotonía axial. Además, se encontraron diversas malformaciones: hipertelorismo, pliegue plantar marcado y abducción del primer dedo del pie.

### Pruebas complementarias

Los resultados del hemograma, la bioquímica y las pruebas de coagulación se muestran en las **tablas 1 a 3**.

El frotis de sangre periférica mostró:

- Fórmula leucocitaria: neutrófilos 49%, linfocitos 24%, monocitos 13%, eosinófilos 3%, basófilos 3%, bandas 2%, metamielocitos 2%, mielocitos 2%, blastos 2% y 2 eritroblastos por cada 100 células nucleadas.
  - Morfología: anisocitosis y poiquilocitosis, anisotrombocitosis con algunas plaquetas de tamaño grande y algunas hipogranuladas. Se observa serie granulopoyética con desviación a la izquierda y monocitosis de aspecto maduro (**Figs. 1 a 3**).
- La prueba de Coombs directa fue negativa.
- El estudio de hemoglobinopatía por cromografía (realizado a los 11 meses de edad) reportó hemoglobina A2 2,6% (N: 2,6-3,5%) y hemoglobina F 1,2% (N: 0-2%).

### Pruebas de imagen

- Radiografía de tórax: normal.
- Ecografía abdominal: esplenomegalia homogénea de 8 cm.
- Ecocardiograma: comunicación interventricular muscular de tamaño pequeño-mediano, estenosis leve de la válvula pulmonar e hipertrofia no obstructiva del tabique interventricular muscular.

### Estudio genético en sangre periférica

Cariotipo normal. Estudio del gen *PTPN11* mediante secuenciación directa: mutación T42A (exón 2).

#### \*Correspondencia:

Jordi Viñas-Noguera  
E-mail: jvinasn.germanstrias@gencat.cat

Recibido: 06-07-2025

Aceptado: 06-08-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.M25000069

Disponible en internet: 02-10-2025

Sangre. 2025;44(Supl 2):71-76

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

0036-4355 / © 2025 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/>).

**Tabla 1.** Hemograma

| Parámetros                | Valores              | Valores normales para la edad |
|---------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Hemoglobina               | 145 g/l              | 135-225 g/l                   |
| Volumen corpuscular medio | 97,3 fl              | 90-119 fl                     |
| Leucocitos                | $50,9 \times 10^9/l$ | $5-23 \times 10^9/l$          |
| Neutrófilos               | $28,4 \times 10^9/l$ | $3-9 \times 10^9/l$           |
| Linfocitos                | $12,3 \times 10^9/l$ | $2-6 \times 10^9/l$           |
| Monocitos                 | $9,4 \times 10^9/l$  | $0,5-1,7 \times 10^9/l$       |
| Eosinófilos               | $0,6 \times 10^9/l$  | $0-0,5 \times 10^9/l$         |
| Plaquetas                 | $62 \times 10^9/l$   | $160-500 \times 10^9/l$       |

**Tabla 2.** Bioquímica

| Parámetros          | Valores    | Valores normales para la edad |
|---------------------|------------|-------------------------------|
| ALT                 | 27 U/l     | 5-55 U/l                      |
| AST                 | 26 U/l     | 25-75 U/l                     |
| Sodio               | 142 mmol/l | 136-146 mmol/l                |
| Potasio             | 4,1 mmol/l | 3,5-5,1 mmol/l                |
| Proteína C reactiva | 7 mg/l     | 0-3 mg/l                      |
| Lactato             | 1,7 mmol/l | 0,5-2 mmol/l                  |

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

**Tabla 3.** Pruebas de coagulación

| Parámetros                                | Valores   | Valores normales para la edad |
|-------------------------------------------|-----------|-------------------------------|
| Tiempo de Protrombina                     | 89%       | 75-130%                       |
| Tiempo de tromboplastina parcial activada | 39,7 s    | 21-40 s                       |
| Fibrinógeno                               | 321 mg/dl | 150-450 mg/dl                 |

## Estudio de médula ósea

– Mielograma: médula ósea con celularidad abundante (Fig. 4). Megacariocitos en cantidad adecuada, la mayoría de aspecto normal, con algún elemento con el núcleo hipobulbado (< 5%) (Fig. 5). Serie eritroide y granulopoyética en cantidad disminuida, pero

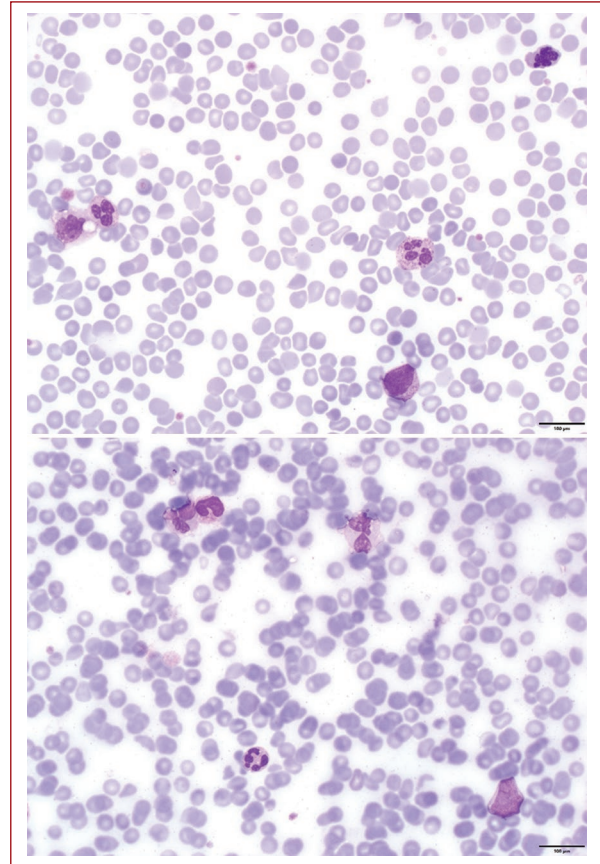


**Figura 1.** Anisocitosis y poiquilocitosis en la serie eritroide. Se observa la serie granulopoyética con elementos maduros y desviación a la izquierda. Anisotrombia. Extensión de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa,  $\times 400$ ).

relación mieloide/eritroide conservada. No se observaron rasgos displásicos significativos (Fig. 6). Monocitosis con elementos maduros junto con algunos promonocitos (10% monocitos y 2% promonocitos) y con un 3% de blastos de morfología indiferenciada. Se observaba una linfocitosis de predominio maduro con algunos linfocitos más inmaduros con presencia de nucléolo (Fig. 7).

- Inmunofenotipo: se identificaron un 3,5% de células inmaduras de fenotipo mieloide con positividad para CD34 y CD117. Se observó un 13% de células compatibles con progenitores linfoides, un 2% de las cuales eran CD34 positivas.
- Citogenética:
  - Cariotipo: 46,XX [20].
  - Hibridación fluorescente *in situ* (FISH): se descartó la monosomía y delección del cromosoma 7.
- Biología molecular: no se detectó la presencia del gen de fusión BCR: ABL1.

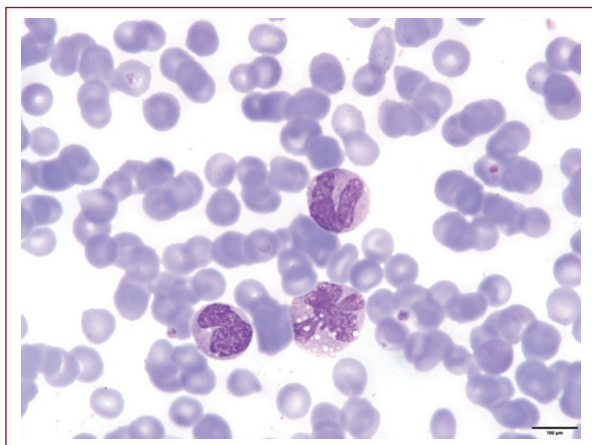


**Figura 2.** Frotis que muestra la presencia de monocitos de aspecto maduro. Extensión de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa,  $\times 1000$ ).

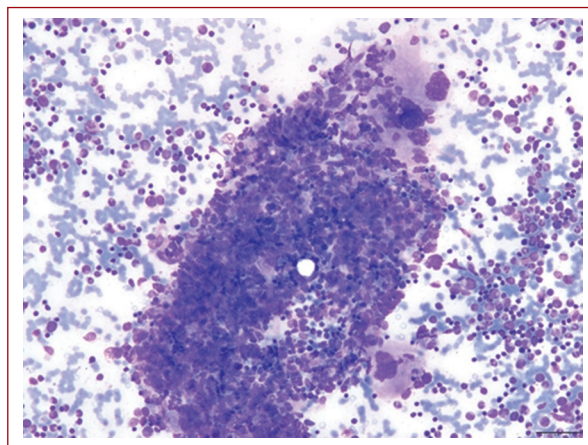


**Figura 5.** Megacariocitos sin rasgos displásicos. Médula ósea (May-Grünwald-Giemsa,  $\times 100$ ).

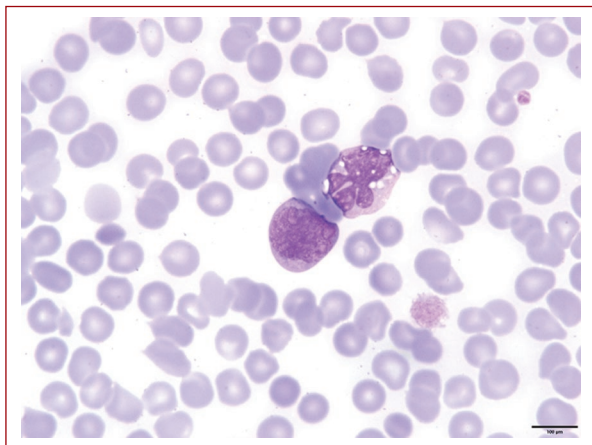


**Figura 3.** Monocito maduro y blasto. Plaqueta grande hipogranulada. Extensión de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa,  $\times 1000$ ).

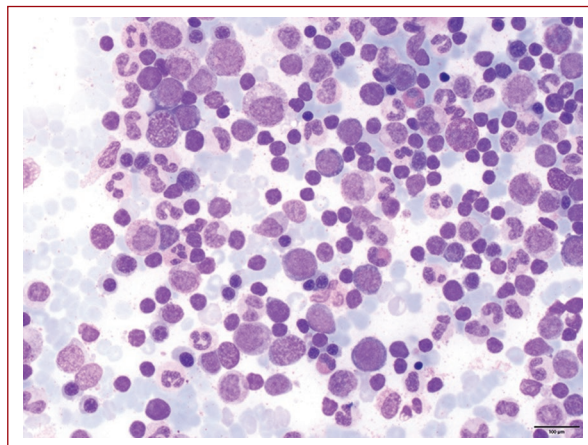


**Figura 6.** Relación mieloide/eritroide conservada. Se observa monocitosis. Sin rasgos displásicos significativos. Médula ósea (May-Grünwald-Giemsa,  $\times 400$ ).

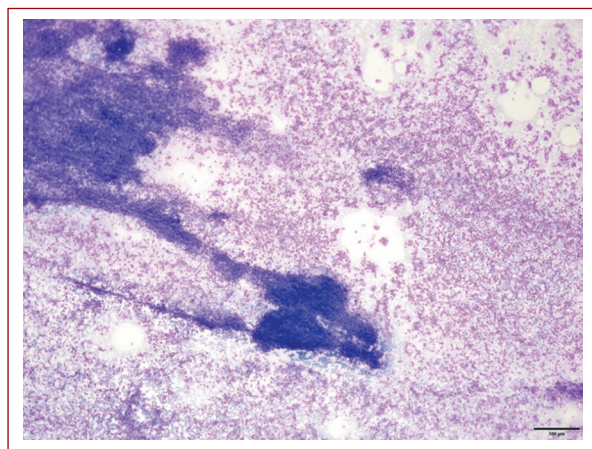


**Figura 4.** Imagen del frotis de médula ósea en la que se aprecia la celularidad abundante. Médula ósea (May-Grünwald-Giemsa,  $\times 50$ ).

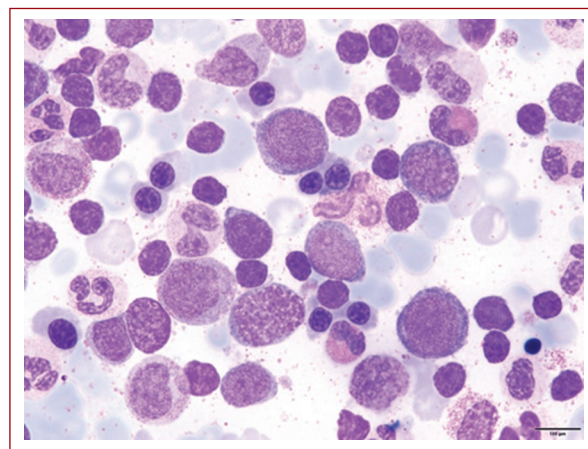


**Figura 7.** Monocitosis de aspecto maduro. También se observa algún promonocito. Médula ósea (May-Grünwald-Giemsa,  $\times 1000$ ).

- Cultivo endógeno de progenitores mieloides: se evidenció un crecimiento importante endógeno de la serie mielóide y muy escaso de la serie roja, hallazgo muy característico de los procesos mielomonocíticos.

## Diagnóstico

Síndrome de Noonan con leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) asociada.

## Evolución

Durante los primeros días de ingreso, la paciente recibió tratamiento antibiótico empírico por la sospecha de infección de foco desconocido. Se realizaron hemocultivos y reacción en cadena de la polimerasa para citomegalovirus y parvovirus B19 en sangre periférica, que resultaron negativos. Presentó una rápida mejoría clínica, con desaparición de la fiebre, la taquicardia y la taquipnea, por lo que se suspendió el tratamiento antibiótico. En el hemograma hubo una disminución de la leucocitosis y un aumento de la cifra de plaquetas. Fue dada de alta a los 42 días e inició seguimiento en la consulta externa. En los meses posteriores se observó una mejoría progresiva de las cifras del hemograma hasta la normalización, y desaparecieron las visceromegalias. En la última reevaluación de la médula ósea, realizada a los 7 años de edad, se observaba una celularidad normal y desaparición de la monocitosis. Ya no hubo crecimiento endógeno en el cultivo de progenitores mieloides, aunque sí persistía una hipersensibilidad de estos a dosis bajas de estimulador de colonias de granulocitos (GM-CSF). Respecto al síndrome de Noonan, la paciente realiza seguimientos periódicos en los servicios de oftalmología, cardiología y neurología.

## Discusión

El síndrome de Noonan es una rasopatía de herencia autosómica dominante relativamente frecuente (1 de cada 2000 nacimientos), en la que se observan un fenotipo característico (estatura baja, frente alta, ojos muy espaciados, orejas de implantación baja y rotadas, manchas café con leche) y retraso en el desarrollo psicomotor, y que puede afectar a diversos órganos a lo largo de la vida. Es frecuente la asociación de cardiopatía congénita, fundamentalmente estenosis de la válvula pulmonar<sup>1,2</sup>, como en el caso que se presenta. En alrededor del 50% de los pacientes se detecta una variante patogénica heredada (30-40%) o *de novo* del gen *PTPN11*, aunque también pueden encontrarse

mutaciones en *KRAS*, *NRAS*, *MAP2K1*, *MRAS*, *BRAF*, *RAF1*, *RASA2*, *RIT1*, *RRAS*, *RRAS2*, *SOS1*, *SOS2*, *LZTR1*, *A2ML1* o *PPP1CB*. El diagnóstico se basa en la presencia de un fenotipo característico y la detección de una variante patogénica en uno de estos genes. Aunque estos pacientes pueden llegar a tener una supervivencia como la de la población general, su pronóstico puede verse afectado ya que este síndrome se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollo de cáncer sólido, y en especial hematológico, normalmente asociado al mismo gen<sup>1</sup>.

La hemopatía más frecuentemente relacionada (hasta en un 10% de los casos) es una alteración mieloproliferativa transitoria, que en la mayoría de los casos aparece en la etapa neonatal, por lo que algunas veces se diagnostica incluso antes que el síndrome de Noonan. Esta alteración mieloproliferativa se presenta a menudo como leucocitosis con monocitosis, hepatoesplenomegalia, displasias o citopenias, y en ocasiones con blastos tanto en sangre periférica como en la médula ósea<sup>1,3</sup>. Aunque se considera una hemopatía benigna, en algunos pacientes (aproximadamente el 10%) puede evolucionar a una LMMJ<sup>2</sup>.

La LMMJ es una neoplasia mieloproliferativa infrecuente (1,2 casos por millón de personas/año) que se presenta en la infancia (edad media al diagnóstico de 2 años), con predominio en el sexo masculino y caracterizada por una proliferación excesiva de precursores mieloides (sin paro madurativo), monocitos y macrófagos debido a la hiperactivación de la vía de RAS/MAPK.

El cuadro clínico es inespecífico y puede incluir síntomas B, adenopatías hasta en el 80% de los casos, afectación cutánea en el 50% (que se puede expresar en distintas formas, como eccema, xantogranuloma juvenil, lesiones melanocíticas, etc.), infecciones, distrés respiratorio, hepatoesplenomegalia, diarrea persistente y, aunque infrecuente, infiltración del sistema nervioso central causando sarcoma ocular granulocítico, diabetes insípida o parálisis facial. En el hemograma se observa leucocitosis con monocitosis y desviación a la izquierda, y también puede haber anemia o trombocitopenia. La hemoglobina F está elevada. En la médula ósea es frecuente encontrar una disminución del número de megacariocitos, y a veces se observan rasgos displásicos y basofilia.

Estas dos afecciones coexisten en los pacientes con síndrome de Noonan y plantean una seria dificultad diagnóstica, ya que se expresan de forma similar desde el punto de vista clínico, analítico e histológico, pero tienen un pronóstico muy distinto. La primera

presentará un curso transitorio, pudiendo regresar espontáneamente en meses o años, a diferencia de la segunda, que tendrá una evolución mucho más agresiva y requerirá un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Por este motivo, se han realizado numerosos estudios para intentar diferenciarlas<sup>1,2</sup>.

En un estudio prospectivo publicado en 2014 por el grupo del Hospital Robert Debré de París<sup>3</sup> se compararon datos de 68 pacientes con síndrome de Noonan y monocitosis que cumplían o no criterios de LMMJ. Los criterios diagnósticos en aquel momento (Organización Mundial de la Salud [OMS] 2008) incluían monocitosis  $\geq 1 \times 10^9/l$  en sangre periférica,  $< 20\%$  de blastos tanto en periferia como en médula ósea, ausencia de traslocación *BCR: ABL1* y dos de los siguientes: hemoglobina F incrementada para la edad, presencia de precursores de granulocitos en frotis de sangre periférica, leucocitosis  $\geq 10 \times 10^9/l$ , hipersensibilidad a GM-CSF o hallazgo de una alteración citogenética, como por ejemplo una monosomía del cromosoma 7. Se detectó de forma estadísticamente significativa que el grupo que cumplía criterios de LMMJ presentaba mayor número de pacientes con esplenomegalia, mayor trombocitopenia y neutrofilia, más pacientes con blastos circulando en sangre periférica, más displasia en la médula ósea y una menor supervivencia. Estos datos sugerían ciertos aspectos que podían ayudar a diferenciar entre una LMMJ esporádica en contexto de un síndrome de Noonan o una LMMJ-like asociada al propio síndrome. No obstante, en el mismo estudio se identificaron pacientes cuyo pronóstico no se correspondía con la categoría diagnóstica asignada, lo que indicaría que los criterios establecidos por la OMS en 2008 no permiten una discriminación adecuada de todos los casos.

La clave se encontró años más tarde en la biología molecular. Ya en 2005-2006, diversos estudios describieron que determinadas sustituciones en codones específicos de *PTPN11* desencadenaban una mayor actividad de la vía RAS/MAPK, lo cual se asociaba con un curso clínico más agresivo y un peor pronóstico. En cambio, otras variantes se vinculaban a una evolución más indolente. Las primeras se encontraban con mayor frecuencia en línea somática y las segundas en línea germinal<sup>4,5</sup>.

Posteriormente, con el avance de las técnicas diagnósticas y la incorporación de la secuenciación de nueva generación (NGS, *next generation sequencing*), se puso de manifiesto que ciertas variantes de *PTPN11* en el síndrome de Noonan inducían una activación de la vía RAS/MAPK. Esta activación inicial favorecía el desarrollo de una primera alteración mieloproliferativa, cuya

progresión hacia LMMJ parecía depender de la adquisición adicional de mutaciones somáticas, ya sea en genes de la misma vía RAS/MPAK o, más frecuentemente, en genes pertenecientes a otras vías celulares<sup>6</sup>.

Con estos descubrimientos se actualizaron los criterios diagnósticos de LMMJ en la clasificación de la OMS de 2022:

- Monocitosis  $\geq 1 \times 10^9/l$  en sangre periférica.
- Blastos y promonocitos  $< 20\%$  en sangre periférica o en médula ósea.
- Infiltración orgánica (lo más frecuente esplenomegalia).
- Ausencia de cromosoma Philadelphia/traslocación *BCR: ABL1*.
- Ausencia de reordenamiento de *KMT2A*.

Además, se requiere la detección de una mutación somática en *PTPN11*, *KRAS* o *NRAS* (u otro gen de la vía RAS más infrecuentes) o de una mutación germinal o somática en *NF1* o en *CBL* con pérdida de heterocigosidad.

Si no se detectara ninguna de estas variantes patogénicas, se podría realizar el diagnóstico cumpliendo dos de los siguientes criterios:

- Hemoglobina F elevada.
- Hipersensibilidad de los progenitores mieloides a GM-CSF determinada en ensayos clonogénicos o midiendo la hiperfosforilación de STAT5.
- Presencia de precursores eritroides y mieloides en sangre periférica.
- Trombocitopenia con médula ósea hiper celular y megacariocitos disminuidos con o sin rasgos displásicos.

En esta actualización se da una importancia capital al estudio molecular. La presencia de una variante patogénica de *PTPN11*, *NRAS* o *KRAS* en línea germinal (que causa el síndrome de Noonan) en ausencia de otra mutación somática excluye genéticamente el diagnóstico de LMMJ. En estos casos, la monocitosis es secundaria a una alteración mieloproliferativa LMMJ-like asociada a la mutación del síndrome de Noonan. En cambio, la presencia de una variante patogénica en línea somática, asociada o no a otra mutación germinal, confirma el diagnóstico de LMMJ<sup>1,7,8</sup>.

En el caso aquí expuesto, la presencia de algunos rasgos fenotípicos característicos y de la mutación del exón 2 de *PTPN11* permitió el diagnóstico de síndrome de Noonan. Durante el mismo estudio se realizó un aspirado de médula ósea que fue sugestivo de LMMJ. En aquel momento, sin disponer de los actuales conocimientos moleculares, la paciente cumplía los criterios diagnósticos de la OMS 2008 para LMMJ. Actualmente,

la paciente, con 15 años, mantiene un hemograma dentro de la normalidad. Considerando la evolución indolente del cuadro clínico hasta la fecha, así como los nuevos conocimientos moleculares reflejados en los criterios diagnósticos de la OMS 2022, se decidió replantear el diagnóstico inicial. Para ello, se confirmó la germinalidad de la variante de *PTPN11* mediante el estudio de linfocitos T en sangre periférica y se descartó la presencia de mutaciones somáticas añadidas con un estudio NGS en la muestra de médula ósea del diagnóstico. Todos estos hallazgos, junto con la evolución clínica, son más compatibles con una alteración mieloproliferativa LMMJ-like asociada al síndrome de Noonan que con una LMMJ clásica. Contrariamente, si aplicamos los criterios alternativos a los genéticos, la paciente seguiría cumpliendo criterios de LMMJ, ya que presentaba precursores eritroides y mieloides en sangre periférica, y se observaba hipersensibilidad de los progenitores mieloides a dosis bajas de GM-CSF en los cultivos de médula ósea. Este hecho debe hacernos reflexionar sobre la importancia y la especificidad de los criterios alternativos, puesto que pueden estar presentes en otras patologías hematológicas o incluso en otros contextos clínicos, como infecciones graves.

### Puntos clave

- Ante un recién nacido con una alteración hematológica mieloproliferativa con monocitosis es importante sospechar un síndrome de Noonan y prestar atención a la presencia de rasgos fenotípicos característicos. De la misma manera, ante un recién nacido en el que detectamos un fenotipo característico y

presenta monocitosis es muy importante sospechar una LMMJ, teniendo en cuenta su curso agresivo y la necesidad de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

- Las características clínico-citológicas de la LMMJ esporádica y la asociada al síndrome de Noonan son muy parecidas, por lo que será siempre esencial realizar un estudio molecular en médula ósea y en tejido germinal para diferenciarlas.
- Es importante reevaluar el diagnóstico de las hemopatías durante su seguimiento, ya que los criterios pueden cambiar con el avance de los conocimientos y las técnicas diagnósticas.

### Referencias

1. Arrabito M, Li Volsi N, La Rosa M, Samperi P, Pulvirenti G, Cannata E, et al. Transient myeloproliferative disorder (TMD), acute lymphoblastic leukemia (ALL), and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) in a child with Noonan syndrome: sequential occurrence, single center experience, and review of the literature. *Genes*. 2024;15:1191.
2. Roberts AE. Noonan syndrome. 2001 Nov 15 [Updated 2022 Feb 17]. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editores. *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2024.
3. Strullu M, Caye A, Lachenaud J, Cassinat B, Gazal S, Fenneteau O, et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet*. 2014;51:689-97.
4. Kratz CP, Niemeyer CM, Castleberry RP, Cetin M, Bergsträsser E, Emanuel PD. The mutational spectrum of *PTPN11* in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood*. 2005;106:2183-5.
5. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Cordeddu V. Diversity and functional consequences of germline and somatic *PTPN11* mutations in human disease. *Am J Hum Genet*. 2006;78:279-90.
6. Fíñana C, Gómez-Molina N, Alonso-Moreno S, Belver L. Genomic and epigenomic landscape of juvenile myelomonocytic leukemia. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1335.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
8. Lee C, Kim HN, Kwon JA, Yoon SY, Jeon MJ, Yu ES, et al. Implications of the 5<sup>th</sup> Edition of the World Health Organization Classification and International Consensus Classification of Myeloid Neoplasm in Myelodysplastic Syndrome With Excess Blasts and Acute Myeloid Leukemia. *Ann Lab Med*. 2023;43:503-7.