

Varón de 74 años con antecedente de leucemia mielomonocítica crónica que presenta bicitopenia, hepatoesplenomegalia y poliserositis de repetición

Marta Díaz-López^{1*}, José M. Raya-Sánchez¹, Marcelo P. Barrios-Sulveza¹, Sonia García-Hernández², Bernardo J. González-González¹, Sandra Afonso-Hernández², Alberto A. Martínez-Llorens¹, José G. Torres-Quiroz¹, Daniel Mederos-Hernández¹, Patricia Fernández del Catillo-Onandía¹, Ana Castro Díaz¹, Clara Molina-García¹, Cielo de los Ángeles L. Borja-Goyeneche¹ y Taida Martín-Santos¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, La Laguna, Tenerife, España

Motivo de consulta

Varón de 74 años que ingresa por astenia y bicitopenia con sospecha de progresión de su enfermedad de base, leucemia mielomonocítica crónica tipo 0 (LMMC-0).

Historia clínica

Sin antecedentes personales de interés salvo que en septiembre de 2018 se le diagnostica una LMMC-0 subtipo mielodisplásico de bajo riesgo (CPSS [CMML Prognostic Scoring System]: 0 puntos) a raíz de una trombocitopenia. Al diagnóstico presentaba una esplenomegalia de 14 cm por ecografía.

Permanece estable, con reevaluación medular en octubre de 2023 con un 3% blastos, con signos de displasia en la serie mieloide y en menor medida en los megacariocitos. Además, presenta un aumento relevante de monocitos. Cariotipo normal con hibridación fluorescente *in situ* (FISH) negativa para 5q y 7q.

En mayo de 2024 comienza con astenia significativa, disfagia intermitente y pérdida de 8 kg, anemia grave macrocítica (hemoglobina 74 g/l, volumen corpuscular medio 121 fl) y trombocitopenia de $29 \times 10^9/l$. Ingresa en el servicio de hematología para estudio por sospecha de progresión con fiebre no neutropénica secundaria a colitis. Se inicia cobertura con antibiótico

empírico y se solicitan ecografía de abdomen, gastroscopia, cultivos y reevaluación medular. Los cultivos de heces y sangre fueron negativos en todo momento. La gastroscopia reveló una hernia de hiato, sin otros hallazgos que justificaran la disfagia. En cuanto a la ecografía, mostró un aumento de la esplenomegalia (de 14 a 18,6 cm) y sigma redundante, con mínimo engrosamiento mural de sus paredes que pudiera estar en relación con un proceso inflamatorio-infeccioso. Se decide descartar un tumor de órgano sólido, por lo que se solicita una tomografía computarizada de cuerpo entero (mayo de 2024) que revela la presencia de un derrame pleural bilateral de hasta 14 mm en el lado derecho y 8 mm en el izquierdo, con atelectasias compresivas del parénquima pulmonar adyacente.

El aspirado de médula ósea de reevaluación (mayo de 2024) fue hipocelular, con un 2% de blastos y un 75% de serie roja, con signos con cambios displásicos mieloides y eritroides del 68% y el 76%, respectivamente. Se realiza inmunocitoquímica para ácido periódico de Schiff (PAS), que resultó negativa. Por tanto, obtenemos una imagen compatible con LMMC-1 subtipo mielodisplásico (Fig. 1 A y B). Riesgo Dusseldorf IPSS alto (mediana de supervivencia 11 meses y probabilidad acumulada de transformación en leucemia mieloide aguda [LMA] a 2 años 54%).

Debido a la edad y a una puntuación ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 3, el paciente no era

*Correspondencia:

Marta Díaz-López
E-mail: dra.martadiazlopez@gmail.com

Recibido: 06-07-2025

Aceptado: 06-08-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.M25000073

Disponible en internet: 02-10-2025

Sangre. 2025;44(Supl 2):98-105

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/>).

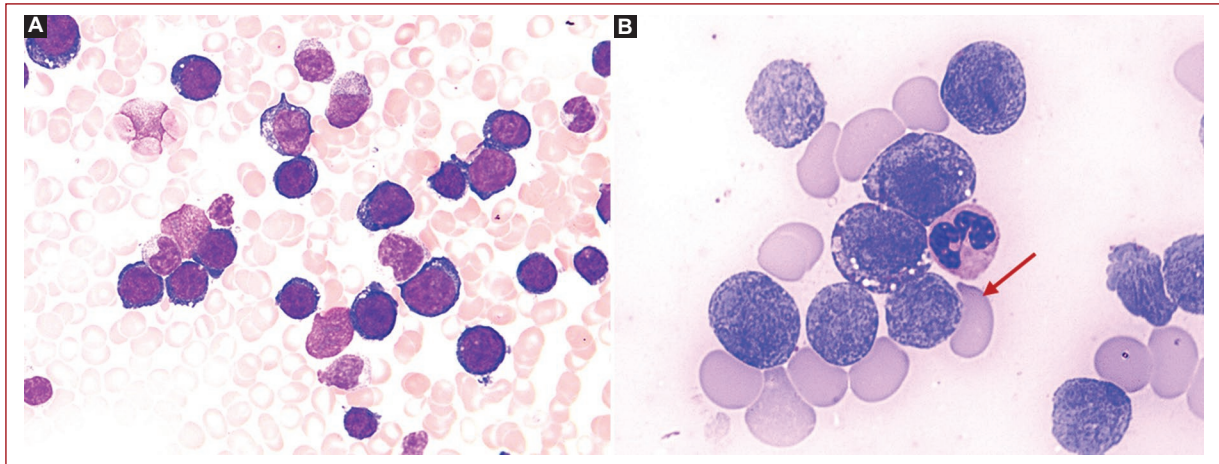


Figura 1. Frotis de médula ósea. **A:** tinción May-Grünwald Giemsa x500, eritroblastos con algún rasgo displásico. **B:** tinción ácido periódico de Schiff (PAS) x1000, negativa para los eritroblastos siendo el control positivo (flecha) – neutrófilo.

candidato a tratamiento intensivo, por lo que se inicia tratamiento con 5-azacitidina en junio de 2024. Durante el primer ciclo, el paciente presentó alto requerimiento transfusional (concentrado de hematíes cada 2 días y unidad terapéutica de plaquetas a diario, con muy poco rendimiento). Presenta un nuevo episodio de insuficiencia cardíaca que responde poco a diuréticos de asa intravenosos y muestra hepatoesplenomegalia dolorosa con datos de colestasis en la analítica. Se realizan una nueva ecografía abdominal (junio de 2024), que revela una esplenomegalia de 19 cm (previa 18,6 cm) con ligera ascitis abdominopélvica, y una colangiografía por resonancia magnética que descarta alteración de la vía biliar.

En la reevaluación medular el día +29 (5 de julio de 2024), el aspirado de médula ósea muestra escaso grumo, no concluyente, y la biopsia de médula ósea reporta celularidad aumentada e incremento de megacariocitos, fibrosis reticulínica de grado MF1 con blastosis del 5% (CD34) y hemosiderosis leve.

Ante la sospecha de progresión pleural de su LMMC-1 se inicia decitabina-venetoclax el 6 de agosto de 2024, precisando reingreso en el día +11 (16 de agosto) por un síndrome cardiorrenal con fibrilación auricular y respuesta ventricular rápida, así como un nuevo episodio de poliserositis (derrame pleural bilateral de 17 mm en el lado derecho y 57 mm en el izquierdo, derrame pericárdico de 28 mm y ascitis muy significativa), con persistencia de una esplenomegalia de 19 cm. Ante el cuadro de poliserositis se inician corticosteroides a dosis de 1 mg/kg/día y se suspende decitabina-venetoclax. Se realizan una paracentesis

diagnóstica y una nueva toracocentesis, junto con aspirado de médula ósea para reevaluación medular.

Exploración física

ECOG 2, neurológicamente consciente y orientado en las tres esferas, sin alteraciones del lenguaje, de la marcha ni de los pares craneales aparentes. Arrítmico sin soplo audible. Se auscultan crepitantes bibasales (en lado izquierdo hasta los campos medios), sin signos de broncoespasmo. Ligera ingurgitación venosa yugular a 45°. Abdomen con signo de oleada ascítica y distendido, no doloroso a la palpación. Hepatomegalia de dos traveses de dedo dolorosa y esplenomegalia de cinco traveses de dedo. Ruidos intestinales presentes y no patológicos. Edema en los miembros inferiores hasta su raíz, que deja fóvea. Edema sacro y edema de pared abdominal. Ausencia de adenopatías palpables periféricas.

Pruebas complementarias

- Hemograma: hemoglobina 81 g/l, volumen corpuscular medio 88,6 fl, reticulocitos $1,4 \times 10^9/l$, leucocitos $0,8 \times 10^9/l$ (neutrófilos $0,4 \times 10^9/l$, monocitos $0,1 \times 10^9/l$), plaquetas $12 \times 10^9/l$.
 - Citología de líquidos pleural y ascítico: abundantes células pleomórficas con relación núcleo-citoplasma intermedia y > 3-4 nucleolos visibles con citoplasma basófilo y vacuolas en su interior (Fig. 2).
- Profundizamos el estudio mediante inmunocitoquímica y análisis fenotípico, y se demostró positividad

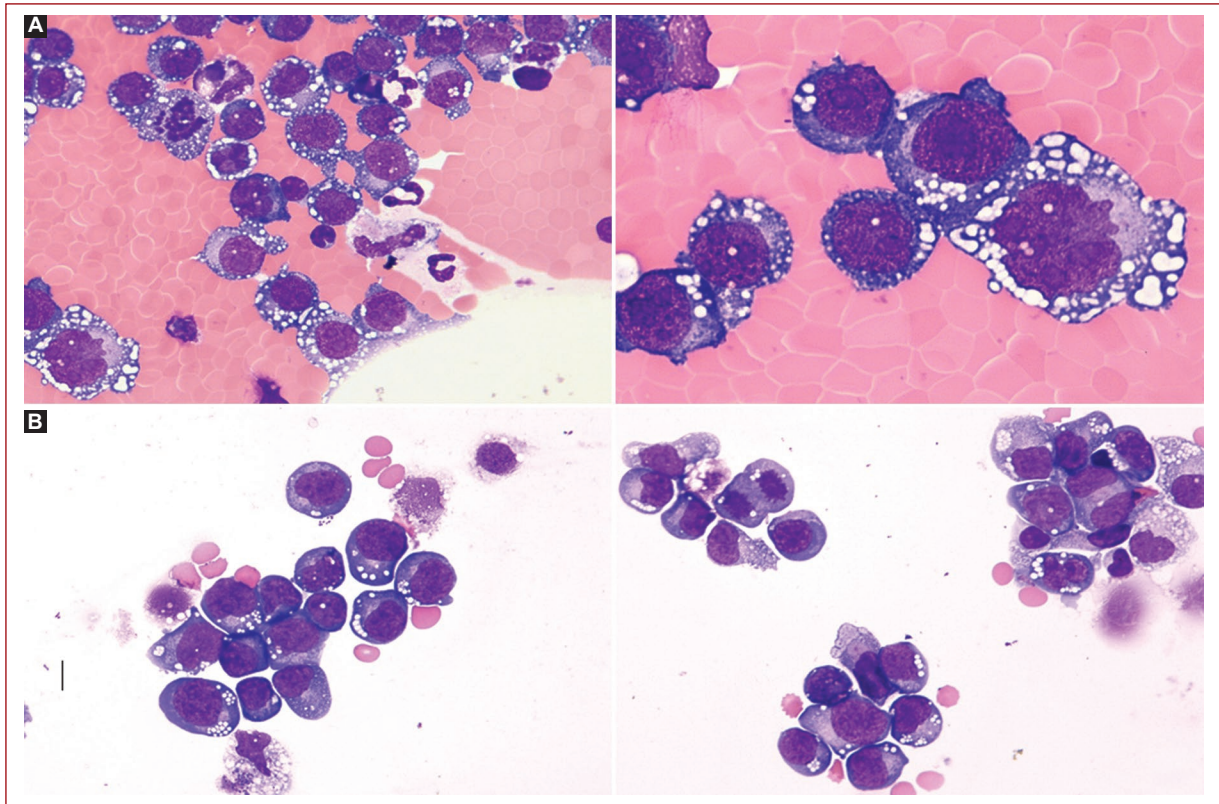


Figura 2. Frotis de líquido pleural (**A** y **B**) y líquido ascítico (**C** y **D**) tras citocentrifugación. Tinción May-Grünwald-Giemsa. Las figuras **A**, **C** y **D** se encuentran a x500 aumentos, mientras que la figura **B** se encuentra a x1000 aumentos.

para PAS y para alfa-naftil acetato esterasa (ANAE), esta última de localización centrosómica, y positividad para GLUT1 (**Fig. 3**). La tinción para CD45 fue positiva muy débil, mientras que para mieloperoxidasa y el resto de las tinciones inmunocitoquímicas (CD20, CD30, MUM1, CD138 y P53) fueron negativas.

– Citometría de flujo de líquidos pleural y ascítico: se identifica una población patológica mayoritaria (51%) que expresa netamente marcadores de estirpe eritroide (CD71+, CD235a+, CD36+, CD45–, CD34–) (**Fig. 4**), dentro de la cual se observa la presencia de una subpoblación blástica inmadura CD34+ (25% de la anterior) de fenotipo mielomonocítico (CD13+, CD33+, CD117+, lowCD11c+, CD14+, CD4+). El resto de los marcadores utilizados, negativos.

– Aspirado de médula ósea: médula ósea poco valorable por ausencia de tejido hematopoyético organizado. Se realiza un recuento aproximado en células dispersas y llama la atención una blastosis que comporta el 74% de la celularidad global, con morfología de proeritroblastos de aspecto neoplásico en su mayoría (el resto constituido por serie granulopoyética 13%, linfocitos 12% y monocitos 1%) (**Fig. 5**).

– Citometría de flujo de médula ósea: mediante un panel amplio de estudio de leucemia aguda se identifica una población blástica mayoritaria (65%) que igualmente expresa marcadores eritroides (CD71+, CD235a+, CD36+, CD105+, CD45–, CD34–), en color azul en el histograma FSC vs. SSC, y una subpoblación blástica inmadura CD34+, CD45+low (32% de la anterior) de fenotipo mielomonocítico (CD13+, CD33+, CD117+, lowCD11b+, CD11c+, CD14+), en color rojo en el histograma (**Fig. 6**). El resto de los marcadores utilizados, negativos.

– Citogenética:

- Cariotipo: hiperdiploide.
- FISH en médula ósea:
 - 7q31 (D7S486): no se observa delección ni monosomía; en cambio, se detecta trisomía del cromosoma 7 en un 21% de los núcleos estudiados.
 - t(8;21) AML1/ETO: no se observa translocación. Se detecta trisomía del cromosoma 8 en un 35% de los núcleos estudiados.
 - EGR 1 (5q31)/D5S721, D523, p53 (17p13.1), MLL (reord 11q23): no se observan alteraciones.

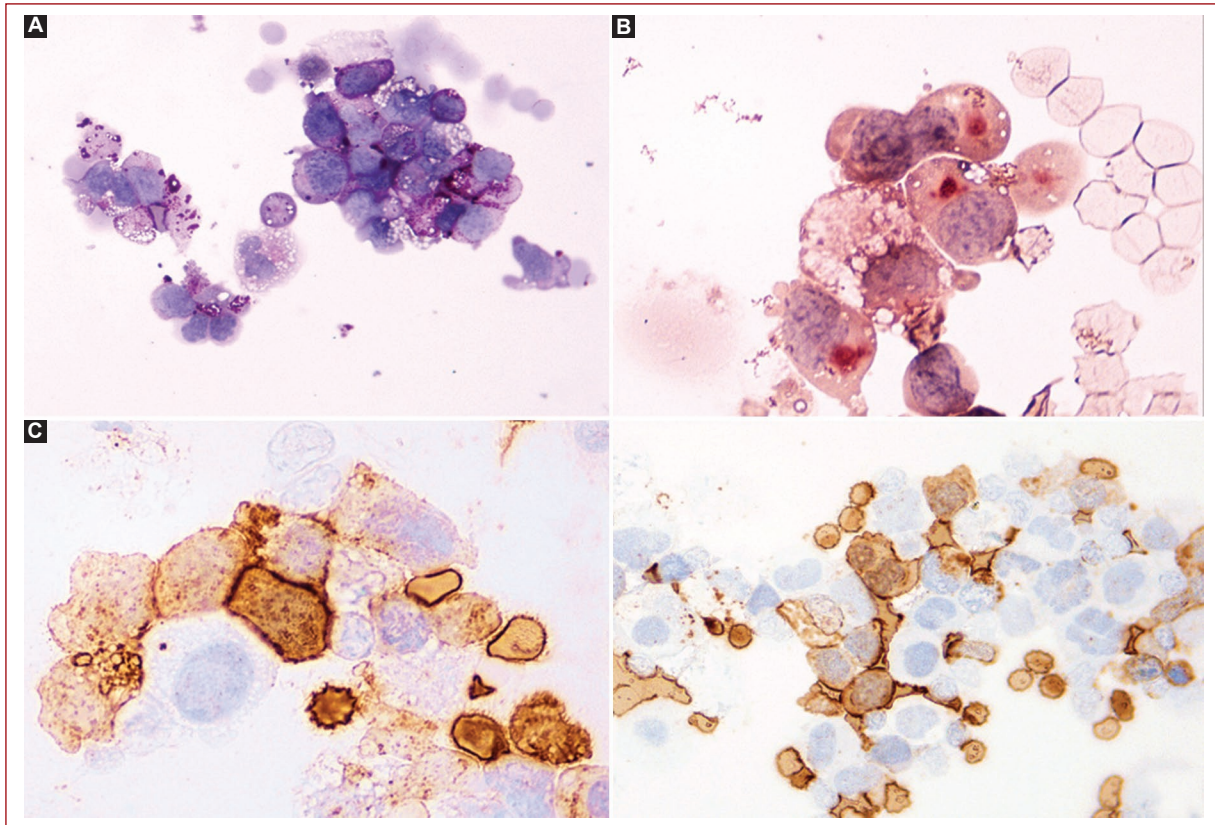


Figura 3. Líquido ascítico. **A:** tinción ácido periódico de Schiff (PAS) x500 aumentos, positiva en eritroblastos. **B:** tinción alfa-naftil acetato esterasa (ANAE) x1000 aumentos con positividad centrosómica en eritroblastos. **C:** inmunotinción de GLUT-1 x1000 aumentos, positiva en los eritroblastos. **D:** inmunotinción de GLUT-1 x500 aumentos, positiva en los eritroblastos.

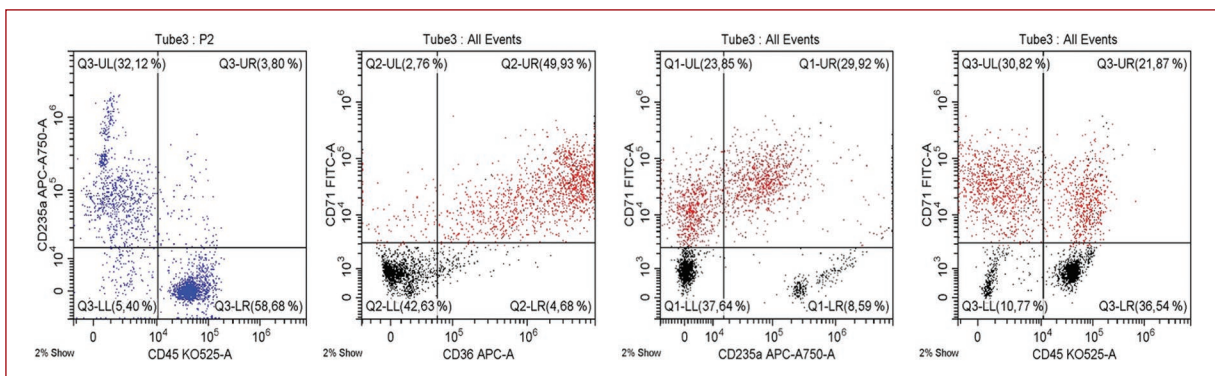


Figura 4. Citometría de flujo del compartimento CD34– (51%) en líquidos ascítico y pleural.

– Biología molecular en médula ósea: el estudio de mutaciones se realizó mediante secuenciación masiva en la plataforma NextSeq (Illumina) con un panel que incluye regiones exónicas completas de 76 genes y la captura de 27 genes de fusión. No se identificaron fusiones de genes ni CNV con potencial utilidad clínica que debieran ser informadas. Sin

embargo, se identificaron las mutaciones descritas en la [tabla 1](#).

– Tomografía computarizada:

- Tórax: parénquimas pulmonares bien inspirados, sin identificar masas, nódulos sospechosos ni consolidaciones, con atelectasia redonda en el lóbulo superior derecho y agrupaciones de ectasias bronquiales

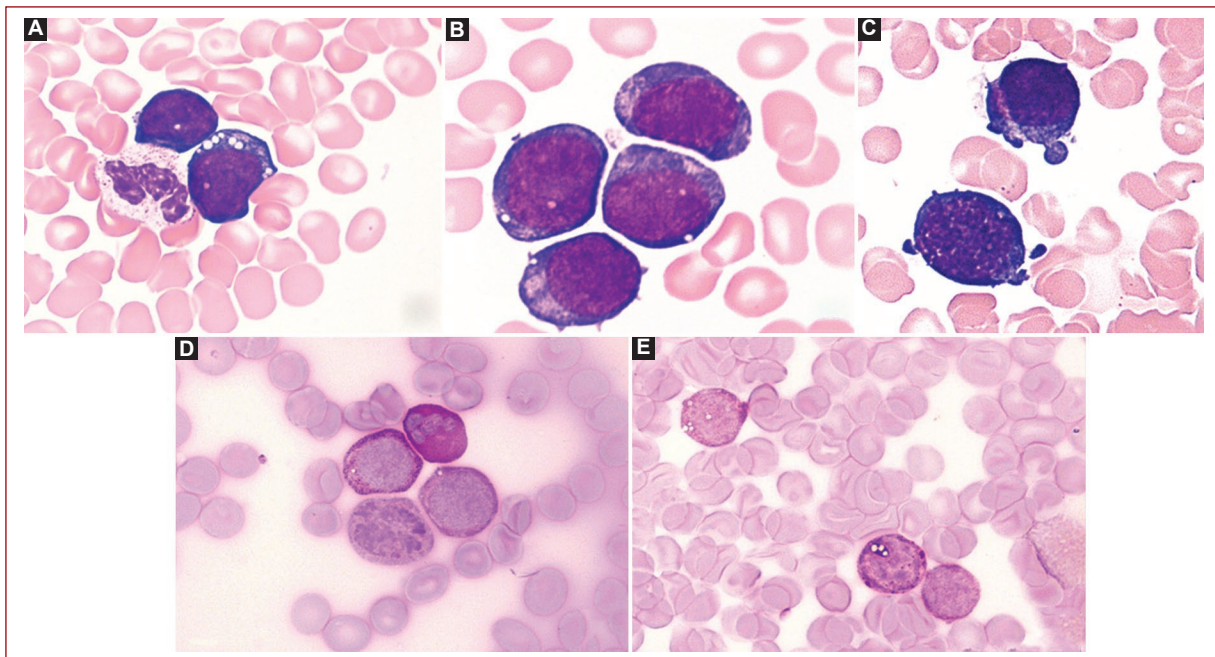


Figura 5. Aspirado de médula ósea (x1000 aumentos). Tinción May-Grünwald-Giemsa (**A-C**) y ácido periódico de Schiff – PAS – (**D** y **E**). Blastos de talla mediana, con moderada relación núcleo/citoplasma, 2 a 4 nucleolos visibles y citoplasma basófilo y vacuolas (**A** y **B**). Fenómeno de de clasmotosis (**C**). Estos proeritroblastos neoplásicos muestran positividad fina (**D**) y gruesa (**E**) para PAS.

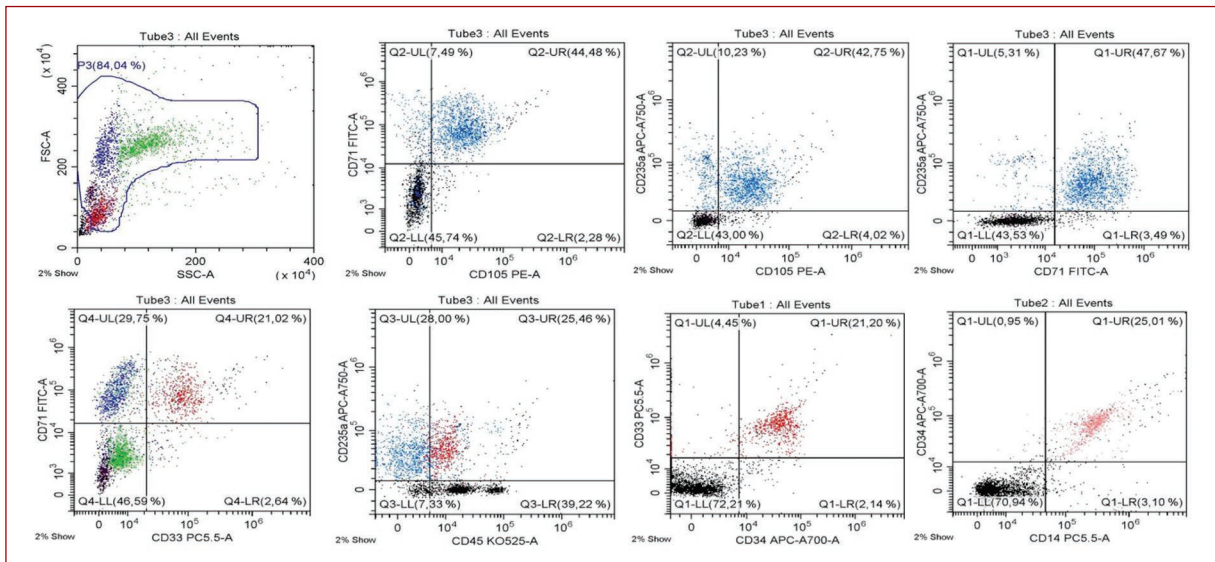


Figura 6. Citometría de flujo en médula ósea.

bibasales. Leve-moderada cuantía de derrame pleural bilateral, con atelectasias pasivas. Cardiomegalia radiológica global y derrame pericárdico de hasta 2 cm de espesor.

- Abdomen y pelvis: importante esplenomegalia globulosa (19 cm de diámetro interpolar) (**Fig. 7**) con

áreas hipodensas triangulares de base capsular en los tercios superior y medio, sugestivas de infartos. Moderada-abundante cuantía de líquido libre difuso, no hemático, sin individualizar colecciones. Trabeculación generalizada del tejido celular subcutáneo como probable expresión de anasarca.

Tabla 1. Mutaciones identificadas en el panel de NGS

Gene	Transcript	cHgvs	pHgvs	Coverage	VAF	Chromosome	Exon	Effect
TET2	NM_001127208.2	c.3194dup	p.Leu1065PhefsTer3	1459	38,2%	4	3/11	P
BRAF	NM_004333.4	c.1799T>A	p.Val600Glu	1132	29,06%	7	15/18	P
GATA1	NM_002049.3	c.919C>T	p.Arg307Cys	419	84,01%	X	6/6	VUS
TET2	NM_001127208.2	c.4054G>A	p.Glu1352Lys	959	39,42%	4	9/11	VUS

*VAF: frecuencia alélica de la variante. P: patogénico. VUS: variante de significado incierto.

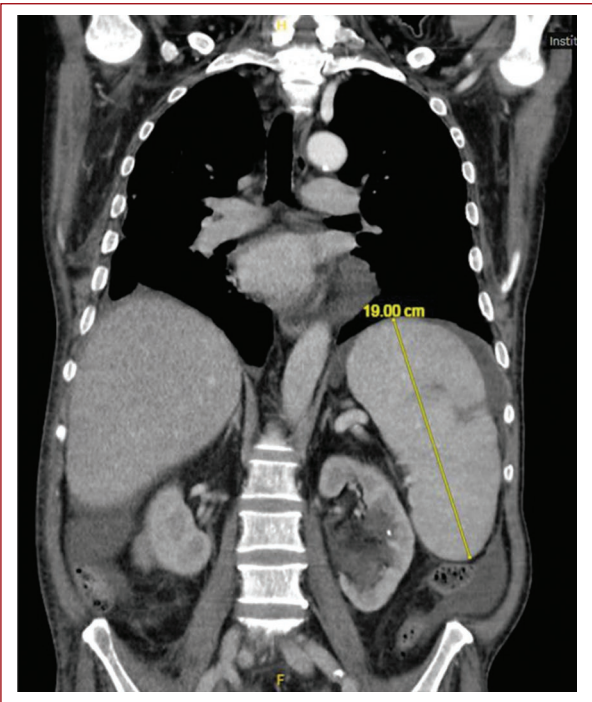


Figura 7. Tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, en corte coronal, que muestra esplenomegalia de 19 cm.

iniciar el esquema FLUGA (fludarabina y ara-c) según el protocolo PETHEMA 2014.

Tras el inicio del esquema FLUGA, en el día +2 el paciente presenta un exantema eritematoso en las extremidades y el tronco secundario a la citarabina, que cedió con corticosteroides y antihistamínicos. Estando de permiso domiciliario con controles a días alternos para transfusión, ingresa por un nuevo cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva descompensada de origen multifactorial junto con fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, con escasa respuesta a tratamiento betabloqueante y diurético. Requiere prácticamente a diario transfusiones de hematíes y de plaquetas. Se reevalúa la enfermedad en el día +31, presentando mejoría parcial por imagen de los derrames pleural, ascítico y pericárdico. No se objetivaron blastos en el líquido ascítico, pero sí en el aspirado de médula ósea (médula aplásica, pero con > 90% de eritroblastos inmaduros). Por tanto, nos encontramos ante una LMA refractaria al tratamiento sin opciones terapéuticas disponibles en ese momento. El paciente presenta deterioro clínico progresivo con fallo multiorgánico y finalmente fallece 3 días después de la reevaluación medular (1 mes tras el diagnóstico).

Diagnóstico

Leucemia aguda eritroide (Organización Mundial de la Salud [OMS], 5.ª edición) secundaria a LMMC subtipo mielodisplásico de alto riesgo, con infiltración de serosas como primera manifestación de la enfermedad.

Tratamiento y evolución

Ante la progresión a LMA eritroide con afectación extramedular inicial y posteriormente infiltración medular con fallo de tratamiento con hipometilantes e inhibidor de Bcl-2, a finales de agosto de 2024 se decide

Discusión

La afectación extramedular por una leucemia aguda constituye una circunstancia infrecuente, y más aún una serositis leucémica como forma de presentación de una leucemia aguda eritroide. En la edad pediátrica, el derrame pleural maligno como forma de debut está predominantemente relacionado con leucemias agudas linfoblásticas¹, pero en el adulto se asocia, aunque de forma excepcional, a LMA². Los sarcomas mieloides se definen como masas extramedulares raras compuestas de células mieloides inmaduras, que se desarrollan principalmente en pacientes con LMA y afectan

sobre todo a la piel, los tejidos blandos, los huesos y los ganglios linfáticos. Pueden infiltrar alguna serosa, en general ipsilateral a la lesión, aunque también es muy infrecuente. Igualmente, la poliserositis también es una presentación extramedular muy rara de LMA³. En nuestro paciente no se detectó masa sarcomatosa.

La leucemia aguda eritroide (antiguamente denominada leucemia eritroide pura, que supone menos del 1% de las todas las LMA) afecta con más frecuencia a varones entre 60 y 70 años. Se trata de una proliferación neoplásica de elementos de estirpe eritroide con paro madurativo en fase de proeritroblasto y elevada prevalencia de una alteración bialélica de TP53 y de un cariotipo complejo. Acontece más a menudo como progresión de una neoplasia mieloide previa, sobre todo un síndrome mielodisplásico (SMD) o una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, o como consecuencia de exposición a terapia citotóxica (OMS, 5.^a edición). En nuestro paciente existía dicho antecedente oncohematológico (LMMC), si bien TP53 no mostró alteraciones en el estudio molecular.

En el diagnóstico diferencial, en ocasiones no resulta fácil identificar morfológicamente la naturaleza eritroide en una primera instancia, sobre todo por lo raro de esta circunstancia, y se hace necesaria (como en nuestro caso) la ayuda de pruebas complementarias, como es el estudio inmunofenotípico de estas células. CD71 es un marcador paneritroide de gran utilidad, si bien no específico de línea, pues puede ser positivo en otras LMA no eritroides. Por ello, debe complementarse con otros marcadores eritroides más específicos, como CD235a (glicoforina A), además de otros complementarios como CD105, CD117 y CD36. CD45 suele ser negativo o solo débilmente positivo. No es frecuente que al componente mayoritario de proeritroblastos inmaduros le acompañe una subpoblación de mieloblastos CD34+, si bien es posible, como se pudo constatar en nuestro caso. En cuanto a las tinciones citoquímicas, además de la ya conocida positividad para PAS en proeritroblastos inmaduros, en nuestro caso se detectó una clara positividad centrosómica para ANAE, que no encontramos descrita previamente.

El análisis molecular mostró una variante patogénica en el gen *BRAF* de la vía RAS/MAPK con una frecuencia (VAF) del 29%, junto con una variante patogénica en *TET2*, que es un gen frecuentemente mutado en LMMC (antecedente de nuestro paciente), con una frecuencia alélica del 38,25%. Además, presentaba una variante de significado incierto en *TET2* con una frecuencia alélica del 39,42%. Adicionalmente,

presentaba una variante en *GATA1*, con una VAF elevada (84%), que sugiere un posible origen germinal; sin embargo, la variante se clasificó como de significado incierto (Clinvar Variation ID: 373400, dos estrellas) y las recomendaciones al respecto indican que no se deben tomar decisiones clínicas ante este tipo de variantes. La VAF elevada puede estar en el contexto de la homocigosis de la variante, ya que el paciente es varón y el gen está ubicado en el cromosoma X.

Con todo, resulta conocido que los reguladores «maestros», como el factor de transcripción hematopoyético *GATA1*, desempeñan un papel esencial en la orquestación del compromiso y la diferenciación de la línea celular eritroide. En la literatura no se ha descrito ningún caso de leucemia eritroide aguda relacionada con la mutación en el gen *GATA1* (p.Arg307Cys), pero dado que se encuentra en el cromosoma sexual sí se ha descrito recientemente la asociación familiar en casos de niños con anemias hemolíticas no inmunitarias e hiperplasia de eritroide en la médula ósea⁴.

Mientras tenía lugar el diagnóstico de nuestro paciente (agosto 2024) apareció un caso en la revista *Blood*⁵ de características similares al nuestro, en el exclusivo apartado *Images in Hematology*, lo cual da idea de lo excepcional del mismo. Recientemente también se ha publicado un caso de sarcoma eritroide que se presentó con derrame pleural específico unilateral (la bilateralidad del nuestro descarta razonablemente su asociación a sarcoma y su naturaleza secundaria, extramedular)⁶. En ambos casos, como en el nuestro, también existía el antecedente de SMD o SMD/NMP.

Nuestro caso ilustra la posibilidad excepcional de que la presencia de eritroblastos inmaduros en el líquido pleural o ascítico puede preceder al diagnóstico de una leucemia aguda eritroide en la médula ósea. Así mismo, hacemos especial énfasis en que el hematólogo analice los líquidos patológicos de los pacientes con diagnóstico previo de enfermedad oncohematológica o con sospecha de padecerla.

Puntos clave

- La afectación extramedular por una leucemia aguda constituye una circunstancia infrecuente, y más aún una serositis leucémica recidivante como forma de presentación de una leucemia aguda eritroide.
- CD71 es un marcador paneritroide de gran utilidad, si bien no específico de línea, pues puede ser positivo en otras LMA no eritroides. Por ello debe complementarse con otros marcadores eritroides más específicos, como CD235a (glicoforina A), además

de otros complementarios como CD105, CD117 y CD36.

- La ausencia de alteraciones en el gen *TP53*, si bien es rara en la leucemia aguda eritroide, no excluye su diagnóstico. De ahí que la OMS, en su clasificación de 2024, lo considere como un dato «deseable», pero no «esencial».
- En este tipo de afectaciones leucémicas extramedulares y en LMA de escasa prevalencia (leucemia aguda eritroide < 1%) resulta aún si cabe más imprescindible el diagnóstico integrado, que incluya en la medida de lo posible morfología, citoquímica, inmunocitoquímica, fenotipo, citogenética y biología molecular.

Referencias

1. Ashour R, Ibrahim R, Haidar M, Alhussein Q. Pleural and pericardial effusion revealed underlying acute lymphoblastic leukemia: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;14:1064-7.
2. Pemmaraju N, Chang E, Daver N, Patel K, Jorgensen J, Sabloff B, et al. Extramedullary acute myeloid leukemia: leukemic pleural effusion, case report and review of the literature. *Front Oncol*. 2014;4:130.
3. Pi Y, Wang B, Wang L, Ren H. Polyserositis as a primary clinical manifestation of CD7+ acute myelogenous leukemia with myeloid sarcoma: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e23615.
4. Ludwig LS, Lareau CA, Bao EL, Liu N, Utsugisawa T, Tseng AM, et al. Congenital anemia reveals distinct targeting mechanisms for master transcription factor GATA1. *Blood*. 2022;139:2534-46.
5. Hu Z, Ok CY. Immature erythroblasts in pleural effusion: an initial presentation of acute erythroid leukemia in a patient with a history of MDS. *Blood*. 2024;144:794.
6. Radulovic MK, Melkic E, Kuzmanov BG, Cimerman D, Flezar MS. Erythroblastic sarcoma presenting as unilateral pleural effusion in a patient with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm — case report with cytologic and histologic findings. *Diagn Cytopathol*. 2020;48:E18-21.