

PATOLOGÍA NO NEOPLÁSICA DE LA MÉDULA ÓSEA

Dr. Agustín Acevedo
Hospital Universitario Quirón Madrid

Las indicaciones para la realización de una biopsia de médula ósea han ido ampliándose con el tiempo. A las clásicas indicaciones en pacientes con aspirado seco o con sospecha de infiltración metastásica o por linfoma, fiebre de origen desconocido, citopenias periféricas etc. se han ido sumando otras, más clásicamente hematológicas, como los síndromes mieloproliferativos y los síndromes mielodisplásicos. La mayor parte de estas indicaciones tienen relación con procesos neoplásicos (linfomas, leucemias, SMPc, etc) o entidades relacionadas como los síndromes mielodisplásicos. Las indicaciones relacionadas con procesos no neoplásicos, como la hipoplasia/aplasia medular o infecciones, son mucho más infrecuentes en la práctica ya que, además, estos cuadros son diagnosticados muchas veces en base a los hallazgos clínicos y del aspirado medular, habitualmente sin necesidad de biopsia medular. No obstante el patólogo debe estar entrenado para evaluar adecuadamente las alteraciones no neoplásicas de la médula ósea, tanto de los procesos cuyo diagnóstico recae sobre los hallazgos de la biopsia como de otras situaciones que constituyen diagnósticos diferenciales de procesos neoplásicos. Intentaremos ofrecer aquí una visión global del problema ya que una revisión profunda escapa al alcance de este curso y constituye por si sola el contenido de un tratado monográfico como el de K. Foucar y cols. (Non-neoplastic disorders of the bone marrow, Atlas of nontumor pathology, fascicle 6, ARP Washington DC, 2008)

Dentro de las dificultades específicas que plantean las biopsias de médula ósea se encuentran procesos y lesiones comunes en la clínica hematológica, que pueden ser problemáticas para el patólogo. Este es el caso por ejemplo de las hiperplasias eritroides y mieloides de diferentes etiologías, los agregados linfoides y sus diagnósticos diferenciales, las leucemias agudas, anemia megaloblástica y otros cuadros que pueden resultar difíciles de evaluar para el patólogo. Otras veces se trata de procesos comunes que, fuera de la médula ósea, no plantean ninguna dificultad diagnóstica a los patólogos generales, pero que en su presentación medular pueden resultar muy problemáticos. Este es el caso de la linfocitosis, infartos medulares, fibrosis, metástasis, etc. Por último existen lesiones poco comunes, pero que deben ser conocidas por el patólogo, como, por ejemplo los artefactos, anomalías de la trama ósea, hemofagocitosis, eritroblastopenia, alteraciones post QT, etc.

Las dificultades que plantean las biopsias de médula ósea son sin embargo abordables y su estudio se puede sistematizar. Para la correcta evaluación de una biopsia medular es indispensable conocer adecuadamente la clínica y los datos analíticos del paciente. Sin ellos en ocasiones es imposible emitir un juicio diagnóstico. El examen histológico de las biopsias, con o sin el auxilio de las técnicas inmunohistoquímicas, debe hacerse con una sistemática rigurosa que nos garantice que ningún aspecto de la histología medular es pasado por alto. Para ello puede ser útil utilizar una sistemática de evaluación como la que propongo aquí:

- Determinación de la validez de la muestra
- Valoración de la celularidad global
- Hematopoyesis: *Arquitectura, Proporción de las series, Morfología, Gradiente madurativo*
- Evaluación de la estructura ósea

- Examen del estroma medular: *Reticulina, Vasos y sinusoides, Fe estromal*
- Celularidad acompañante o extraña, artefactos, etc

En este breve curso se hará referencia a cuadros hematológicos no neoplásicos que pueden suponer una dificultad diagnóstica para el patólogo. Se abordarán desde un enfoque semiológico, separando los cuadros que se presentan con médula hipocelular o con médula hipercelular, las alteraciones del estroma medular de índole no neoplásica y otros cuadros de interés como la necrosis medular. Otros procesos de interés que pueden ser difíciles para el patólogo general como los agregados linfoides o la plasmocitosis han sido tratados por otros ponentes. Por último, algunos cuadros histológicos medulares en el contexto de enfermedades sistémicas, como las enfermedades infecciosas, no serán tratados aquí.

Médula ósea hipocelular: hipoplasia y aplasia medular.

La evaluación de la celularidad es tan importante y ofrece tanta información de interés clínico que algunas biopsias de médula ósea se realizan únicamente para conocer este parámetro. Siempre debe buscarse una estrecha correlación con los datos clínicos, edad y sexo del paciente, cifras de la sangre periférica y antecedentes clínicos del paciente tales como tratamientos de quimioterapia, esteroides, factores de crecimiento y otros tratamientos mielotóxicos. Es habitual no recibir ninguna información de esta clase por lo que el patólogo debe contactar con el clínico para obtener esta información adecuadamente. Respecto a la celularidad normal existe una enorme variabilidad en función de múltiples factores que a veces escapan al control de los patólogos y de los clínicos pero la regla del 10% en cada década es válida en términos generales. Es habitual que la celularidad hematopoyética, sobre todo después de la regeneración tras una quimioterapia, se distribuya de forma irregular de unas zonas a otras, patrón que se ha denominado "en damero". En la evaluación de este parámetro el tamaño de la muestra es fundamental y hay que ser muy cuidadoso a la hora de informar de ausencia de celularidad hematopoyética en biopsias pequeñas. No hay que olvidar tampoco que el hueso subcortical puede estar absolutamente desprovisto de hematopoyesis por lo que en biopsias superficiales o con menos de cuatro espacios intertrabeculares no debe hacerse una valoración precisa de la celularidad o si se realiza debe hacerse constar este hecho en el informe. La regla del 10% que se expuso al principio de este manual es muy útil pero no debe olvidarse que sólo es de aplicación en biopsias de cresta ilíaca posterior y de buena calidad.

Distinguiremos la hipocelularidad medular según se trate de cuadros con pérdida de todo el tejido hematopoyético o de pérdida selectiva de alguna serie, en especial de la eritropoyesis o de la mielopoyesis.

Hipocelularidad medular global: las médulas hipocelulares, una vez descartados los anteriores factores y las variaciones de la normalidad, se presentan en la hipoplasia medular/aplasia medular. La presencia de agregados linfoides en médulas con muy escasa o ninguna celularidad hematopoyética debe hacer sospechar este último diagnóstico. Es muy importante distinguir este proceso de un síndrome mielodisplásico hipocelular; la detección de precursores inmaduros en el intersticio por inmunohistoquímica (CD34) es fundamental para ello. Otro cuadro que se asocia frecuentemente a hipocelularidad medular son las aplasia post-quimioterapia. Como se ha comentado antes, muchas veces la regeneración adopta una distribución parchada "en damero" y no es raro que en ocasiones nos encontremos con cilindros prácticamente desprovistos de celularidad que no se deben confundir con una anemia aplásica; para ello es muy importante conocer las cifras de sangre periférica (la anemia aplásica se caracteriza por pancitopenia y reticulocitos bajos) y la historia clínica del paciente. Las aplasias post-quimioterapia suelen durar entre tres y seis

semanas tras la suspensión del tratamiento. Por último no debe olvidarse que la celularidad disminuye conforme avanza la edad por lo que el diagnóstico de hipoplasia medular en personas de edad avanzada debe hacerse con mucha precaución.

Las anemias aplásicas adquiridas pueden ser idiopáticas o secundarias. Estas últimas tienen numerosas etiologías, entre las que destacan la intoxicación por agentes químicos (fármacos como el cloranfenicol, hidrocarburos aromáticos como benceno, arsénico, etc.) o físicos (radiación en caso de accidente nuclear), infecciones (virus de la hepatitis, virus de Epstein-Bar, VIH, tuberculosis, dengue, etc.), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, artritis reumatoide), situaciones metabólicas como el embarazo, alteraciones hormonales como el hipotiroidismo y otras muchas causas.

La mayor parte de las anemias aplásicas, más del 60%, son de origen desconocido o idiopáticas. Se postula que el mecanismo de destrucción de las células progenitoras hematopoyéticas es de tipo inmunológico desencadenada por linfocitos T autoreactivos y mediada por citocinas como IFN- γ y TNF- α que inducen la apoptosis de células madre hematopoyéticas, alteradas por un mecanismo desconocido. Las escasas células madre presentes en estos pacientes muestran activación de los mismos genes de apoptosis que se activan también en modelos in vitro al tratar células hematopoyéticas en cultivo con IFN- γ . La destrucción progresiva de precursores hematopoyéticos conduce a la aplasia medular con pérdida de la hematopoyesis de todas las líneas celulares incluida la estirpe linfoide.

Respecto al diagnóstico diferencial de la aplasia medular lo más importante es no confundir la aplasia medular con otros muchos procesos que cursan con médula ósea marcadamente hipocelular. Entre éstos cabe distinguir los síndromes mielodisplásicos hipocelulares y algunas leucemias agudas que cursan con médula hipoplásica, especialmente algunas formas de leucemia aguda mieloblástica. Otro proceso que se observa en adultos y cursa con leucopenia y médula ósea hipocelular es la tricoleucemia, en la cual la celularidad neoplásica puede confundirse con elementos del estroma o histiocitos. Las tomas de biopsia superficiales, especialmente en pacientes de edad avanzada, pueden mostrar áreas subcorticales prácticamente desprovistas de celularidad hematopoyética que pueden confundirse con una aplasia medular. Una circunstancia frecuente son los tratamientos con quimioterapia, especialmente en pacientes hematológicos, que pueden ir seguidos de cuadros de hipoplasia medular severa de larga evolución que son histológicamente indistinguibles de una verdadera aplasia medular. Por todo ello es fundamental no sólo evaluar bien la morfología de la celularidad del cilindro, las técnicas histológicas adicionales, especialmente la reticulina, y la calidad de la muestra sino, especialmente, la historia clínica del paciente.

Hipocelularidad por pérdida selectiva de alguna serie: la eritroblastopenia y la agranulocitosis cursan característicamente con médula ósea hipocelular, en especial la segunda, ya que la serie blanca es el componente más abundante del tejido hematopoyético. Si no se lleva a cabo un examen sistemático riguroso del tejido hematopoyético es fácil pasar por alto estos diagnósticos, sobre todo la eritroblastopenia ya que en ella la hipocelularidad aparente está muy próxima a la normalidad. La evaluación con ayuda de la inmunohistoquímica es una buena ayuda pero no es imprescindible para establecer este diagnóstico.

Ambos cuadros se caracterizan por la pérdida selectiva de los elementos inmaduros e intermedios de ambas series aunque siempre persiste una pequeña población residual fácilmente visible. Tanto la agranulocitosis como la eritroblastopenia adquirida son procesos que suelen cursar en brotes y es importante recordar que en las fases regenerativas de ambos cuadros los cambios celulares pueden ser muy llamativos asociados a una marcada hiperplasia de elementos inmaduros con escasez de formas maduras que pueden confundirse fácilmente con otros cuadros histológicos con

inmadurez celular, como una mielodisplasia. Estos cambios son más llamativos e importantes en la agranulocitosis.

La eritroblastopenia es una enfermedad poco frecuente que se puede presentar de forma congénita (enfermedad de Blakfan-Diamond) o adquirida. La eritroblastopenia adquirida es también poco frecuente y se postula que es de origen inmunológico. En el 50% de los casos existen anticuerpos supresores específicos de la CFU-E (célula madre eritroblástica) con capacidad fijadora del complemento y por tanto actividad citolítica. Se asocian más frecuentemente a timomas pero se han descrito también en casos de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y lupus eritematoso, hepatitis crónicas por virus C, leucemia linfocítica crónica y durante el embarazo. La eritroblastopenia adquirida puede presentarse también de forma aguda durante el curso evolutivo de algunas anemias hemolíticas intracorpusculares, especialmente la esferocitosis hereditaria y en el curso de infecciones por parvovirus B19. En estos casos se trata de episodios agudos que revierten y pueden seguir un curso cíclico.

Médula ósea hipercelular.

La hipercelularidad medular, cuando es a expensas de las tres series hematopoyéticas, es una de las situaciones de diagnóstico diferencial más frecuentes en patología medular. La clave diagnóstica que hemos de buscar es la evaluación del gradiente madurativo de las series hematopoyéticas. Si existe maduración y aumento en las cifras de sangre periférica debemos considerar la posibilidad de un síndrome mieloproliferativo; si existe pancitopenia y en el frotis de sangre periférica se observan dacriocitos debe realizarse una técnica para fibras de reticulina y considerar el diagnóstico de mielofibrosis. Si no existe maduración o se observan fenómenos de bloqueo madurativo y el paciente presenta citopenia periférica debe considerarse sin embargo el diagnóstico de síndrome mielodisplásico.

Además de lo anterior existen tres situaciones que deben considerarse ante una médula hipercelular y que son la hiperplasia regenerativa post-quimioterapia, los tratamientos con factores de crecimiento y la hiperplasia medular reactiva. Los dos primeros pueden estar unidas en el mismo paciente; la hiperplasia medular reactiva acompaña a muchos procesos oncológicos como manifestación paraneoplásica, puede llegar a ser extremadamente hipercelular y, por tanto, muy difícil de distinguir morfológicamente de los anteriores procesos. Obviamente en estos tres casos el conocimiento de la clínica del paciente es esencial.

Hiperplasia selectiva de alguna serie: La hiperplasia selectiva de la eritropoyesis o de la mielopoyesis son cuadros frecuentes que pueden suponer un reto diagnóstico para el patólogo no habituado a la evaluación del tejido hematopoyético.

La hiperplasia selectiva de alguna serie hematopoyética es también un hallazgo común en múltiples situaciones. La **hiperplasia megacariocítica** es una de las más frecuentes y que plantea mayores problemas de diagnóstico diferencial. Aunque, en los casos típicos, los megacariocitos asociados a la Trombocitemia Esencial presentan una morfología característica, no siempre resulta fácil distinguirlos y muchas veces el diagnóstico solo puede sugerirse desde un punto de vista histológico con la salvedad de que es precisa una correlación clínica y biológica adecuada. Los megacariocitos hiperplásicos asociados a neoplasias con o sin infiltración de la médula ósea pueden llegar a un extremo de hiperplasia difícil de diferenciar de la Trombocitemia Esencial. En algunos procesos infecciosos o de naturaleza inflamatoria, como las enfermedades autoinmunes, los megacariocitos pueden también alcanzar grados muy llamativos de hiperplasia. Existen dos procesos en los que la serie megacariocítica también se encuentra incrementada, aunque en ellos es menos habitual encontrar megacariocitos pleomórficos, que son la diabetes y la púrpura trombocitopénica idiopática, la cual

existe una destrucción acelerada de plaquetas en el territorio periférico acompañada de hiperplasia de megacariocitos. En esta última enfermedad está indicada la realización de biopsia de médula ósea para descartar trombopenia central, por lo que es frecuente recibir biopsias con este diagnóstico en clínicas generales.

La **hiperplasia de la serie roja** se observa en la práctica con menos frecuencia que la anterior, aunque ligeros desequilibrios en la proporción normal de las series son frecuentes y carecen de significación diagnóstica. Cuando la hiperplasia eritroide es muy llamativa suele estar en relación con pocos cuadros clínicos, especialmente las situaciones de hemólisis, la anemia megaloblástica (aquí con profundas alteraciones morfológicas de toda la hematopoyesis), tratamiento con eritropoyetina o como síndrome paraneoplásico en asociación con tumores sólidos. Las anemias hemolíticas raramente suelen requerir de la realización de una biopsia de médula ósea para su seguimiento o control, salvo en crisis de anemización, que aparecen en el curso evolutivo de algunas de ellas o cuando se sospecha una neoplasia asociada. El cuadro histológico de alguno de estos procesos es muy llamativo por la hiperplasia eritroide extrema y puede causar problemas a los patólogos no familiarizados con ellos. La anemia megaloblástica se acompaña también de una marcada hiperplasia eritroide aunque en este caso las alteraciones morfológicas de la eritropoyesis, y también de las demás series, son tan profundas y la celularidad es tan elevada que, que lo más fácil es confundir estos cuadros con una mielodisplasia o una neoplasia. Este proceso ha sido discutido anteriormente. Por último, los pacientes tratados con eritropoyetina en el curso de una insuficiencia renal o por otro motivo presentan también una hiperplasia eritroide que no llega a alcanzar los extremos de las anemias hemolíticas intracorpúsculares y no presentan tampoco las alteraciones de la maduración de la anemia megaloblástica.

La **hiperplasia mieloide** es uno de los cambios más habituales de carácter reactivo que se puede observar en biopsia de médula ósea. La serie blanca es la que presenta mayor plasticidad y velocidad de adaptación a la situación clínica del paciente de manera que hay que tener este hecho siempre presente a la hora de evaluar su proporción y gradiente madurativo en pacientes en diferentes situaciones clínicas. Los pacientes con cuadros sépticos pueden presentar una marcada despoblación de formas maduras aunque se conserva la maduración de los elementos precoces e intermedios. La hiperplasia se define como una ratio mielo-eritroide superior a 3:1 y es común en procesos infecciosos (con escasez relativa de elementos maduros aunque se conserva el gradiente madurativo), procesos autoinmunes, como cuadros paraneoplásicos asociados a tumores sólidos y linfomas, especialmente el linfoma de Hodgkin, en pacientes con intoxicaciones por plomo y tras una quimioterapia, especialmente si se utilizan factores de crecimiento para la reconstitución de la médula. Este último factor siempre hay que tenerlo en cuenta al valorar una hiperplasia de la mielopoyesis. La distinción con un síndrome mieloproliferativo siempre es posible, aunque en cuadros extremos la morfología puede estar muy próxima. Es muy importante recordar que el diagnóstico de los síndromes mieloproliferativos requiere de una correlación estrecha con los parámetros clínicos y biológicos del paciente. Desde el punto de vista exclusivamente morfológico es muy importante evaluar detenidamente la morfología de los megacariocitos. Hay que recordar por último que los pacientes en tratamiento con esteroides pueden presentar también una notable hiperplasia mieloide.

Anemia megaloblástica y procesos relacionados: El cuadro histológico de la anemia megaloblástica se caracteriza por la hiper celularidad, que puede llegar a ser extrema, y los cambios megaloblásticos de la hematopoyesis que son muy característicos de la serie roja pero que afectan a todas las series. El cuadro histológico puede confundirse con una mielodisplasia o una leucemia aguda. Las alteraciones más importantes ocurren a nivel de la eritropoyesis, con numerosos

agregados de células de núcleo versiculoso con citoplasmas marcadamente basófilos, de tamaño grande y con un aparente bloqueo madurativo (megaloblastos). La serie mieloide también presenta numerosos elementos inmaduros de tamaño grande, a veces con cayados "gigantes" que son muy característicos. No obstante el gradiente madurativo mieloide se conserva. Los megacariocitos suelen ser de tamaño intermedio, frecuentemente con desproporción núcleo citoplasmática, con núcleos hipermaduros de contorno irregular de cromatina densa. La hiper celularidad en la anemia megaloblástica es a expensas de una hiperplasia de todo el tejido hematopoyético de forma equilibrada. El estudio inmunohistoquímico puede ayudar a identificar los elementos de las diferentes series en caso de duda pero no demuestra incremento de las células intersticiales inmaduras CD34+.

Las causas del déficit de ácido fólico y de vitamina B12 son múltiples y numerosas y además muchas de ellas son frecuentes en clínica e incluyen desde causas congénitas, como la anemia perniciosa por déficit de factor intrínseco, a múltiples causas iatrogénicas que van desde tratamientos con antibióticos, anticonvulsivantes y, por supuesto, tratamientos antineoplásicos con análogos de las purinas y de las pirimidinas. Una causa frecuente en nuestro medio y cada vez más habitual es la desnutrición por dieta inadecuada (vegetarianismo, anorexia, etc.). A pesar de las causas tan diversas, especialmente las farmacológicas, es habitual en clínica prevenir este cuadro con un tratamiento profiláctico adecuado.

El diagnóstico histológico de la anemia megaloblástica puede ser muy problemático para el patólogo. Habitualmente el diagnóstico se realiza en clínica en base a la historia y la las determinaciones de vitamina B12 y ácido fólico y normalmente el estudio de la sangre periférica y del aspirado medular son suficientes para diagnosticar el proceso. En el aspirado se pueden observar con mucha más facilidad los detalles morfológicos característicos de la anemia megaloblástica (alteraciones de la maduración con megaloblastosis de todas las líneas hematopoyéticas). Por estos motivos es muy poco habitual que el patólogo tenga que enfrentarse a este diagnóstico en una biopsia de médula ósea lo que puede provocar muchos problemas si no se dispone de la información clínica adecuada.

Respecto al diagnóstico diferencial histológico, lo más habitual es confundir una anemia megaloblástica en histología con un síndrome mielodisplásico o una infiltración por una neoplasia, entre ellas las leucemias agudas mieloides y las eritroleucemias. Cuando los cambios megaloblásticos afectan a las tres series es fácil confundir el cuadro histológico con una mielodisplasia ya que en las mielodisplasias se suele observar un cierto grado de macrocitosis acompañado con frecuencia de cambios megaloblastoides de la serie roja muy similares a los que se observan en la anemia megaloblástica pero que no se acompañan de alteraciones similares en el resto de las series. Por último los cambios de tipo megaloblastoide se observan con frecuencia en biopsias de seguimiento de pacientes con linfoma tratados con quimioterapia pero son cualitativamente de menor intensidad y habitualmente afectan solo a la serie eritroide. Como siempre, la clave diagnóstica está en una evaluación morfológica adecuada y el conocimiento de los datos clínicos. La combinación de cambios megaloblásticos, macrocitosis de la serie mieloide y desviación izquierda de la maduración debe hacer sospechar el patólogo este proceso y solicitar información sobre los niveles de vitamina B12 y ácido fólico.

Evaluación del estroma medular.

Los cuatro componentes más importantes del estroma medular que se deben evaluar son la matriz fibrilar (reticulina y colágeno), vasos y sinusoides, depósitos de hierro y depósitos anormales. La evaluación de este parámetro puede ofrecer información muy

valiosa para establecer el diagnóstico diferencial entre múltiples procesos hematológicos.

Fibrosis medular: La matriz de reticulina se encuentra incrementada clásicamente en los síndromes mieloproliferativos, especialmente la Mielofibrosis y la Policitemia Vera durante su evolución pero está muy poco o nada incrementada en la Leucemia Mieloide Crónica y en la Trombocitemia Esencial. No debe olvidarse que muchos síndromes mielodisplásicos muestran refuerzo de la trama reticulínica aunque sólo unos pocos se presentan como verdadera fibrosis. Muchas leucemias agudas se asocian a fibrosis reticulínica que puede llegar a ser muy marcada no sólo en los casos de mielofibrosis aguda (leucemia aguda M7 y otros) sino en leucemias agudas mieloblásticas de cualquier tipo, más frecuentemente inmaduras. Por último, los focos de infiltración por linfoma se asocian típicamente al incremento de la reticulina estromal aunque en este caso la fibrosis acompaña directamente al infiltrado.

La fibrosis colágena es muy poco frecuente en la médula ósea. Cuando se encuentra a veces se presenta de forma parcheada y deben considerarse causas secundarias como cicatriz de una toma de biopsia previa, traumatismos previos en la zona, radioterapia en el campo de la biopsia u otras causas locales. En otras zonas de la biopsia es habitual observar una morfología conservada. La existencia de fibrosis colágena con celularidad linfoide atípica debe llevar a considerar la posibilidad de una infiltración por linfoma de Hodgkin aunque otros tipos de linfomas no Hodgkin pueden tener una presentación histológica similar (linfomas B, linfomas anaplásicos, linfomas de células grandes B rico en células T y otros).

El estroma medular puede mostrar cambios de carácter inespecífico tales como edema focal, depósitos fibrinosos proteicos, presencia de macrófagos con restos tisulares, etc. que no son otra cosa sino manifestaciones inespecíficas de diferentes situaciones tales como quimioterapia, trasplante de progenitores hematopoyéticos u otros procesos. Estos cambios del estroma son llamativos, especialmente en la mielopatía asociada al VIH, y deben ser distinguidos de verdaderos depósitos en el estroma medular entre los que destacan la amiloidosis y la degeneración mucinosa del estroma. La primera suele asociarse a alteraciones de las células plasmáticas y la segunda será discutida aquí.

Degeneración Mucínica del Estroma Medular: también llamada degeneración gelatinosa, transformación gelatinosa o atrofia serosa de la grasa. Se caracteriza por la aparición de un depósito de un material homogéneo PAS+ que muestra las propiedades histoquímicas del ácido hialurónico y que se asocia a atrofia de la grasa y pérdida de la hematopoyesis en los lugares donde se deposita. En inglés se conoce como *bone marrow starvation*, nombre que hace alusión a su frecuente asociación con estados consuntivos ya que se asocia con frecuencia a enfermedades crónicas y a estados de desnutrición severa. No se conoce cuál es el mecanismo que desencadena la aparición de estos depósitos en estas situaciones ni por qué el ácido hialurónico inhibe la hematopoyesis de una forma tan selectiva. Parece ser que existe una alteración del microambiente medular, con aumento de glicosaminoglicanos sulfatados (GAG-S) que de alguna manera inhiben la liberación de las células hematopoyéticas al torrente sanguíneo. Se piensa que estos depósitos inhiben la eritropoyesis de modo zonal. Existen datos que demuestran que la fibronectina (FN), con gran afinidad por los GAG-S, está muy aumentada localmente y que la pérdida del receptor para FN es necesaria para que los hematíes puedan liberarse al torrente circulatorio. Por otra parte esta profunda alteración del esqueleto estromal de la médula altera la microcirculación sinusoidal aunque este hecho no es por sí solo capaz de inducir pérdida de la hematopoyesis. Los depósitos de ácido hialurónico medular no constituyen en principio un factor oncogénico aunque nosotros hemos observado un caso de leucemia aguda que fue precedida de una degeneración mucínica del estroma medular de origen idiopático.

La aparición de esta lesión casi siempre guarda relación con estados de desnutrición grave,. Hace años se asociaba a enfermedades crónicas de larga evolución que conducían a cuadros de caquexia (linfomas, tuberculosis, enfermedad inflamatoria intestinal y otras), pero en la actualidad esta situación ha cambiado notablemente. Su causa depende en gran medida del grupo de edad al que pertenezca el paciente. En nuestro medio, en jóvenes de menos de 40 años de edad se asocia a infecciones severas (SIDA y menos frecuentemente otras) y especialmente a la anorexia nerviosa y a las dietas vegetarianas estrictas. En pacientes entre 40 y 60 años de edad la causa subyacente más frecuente es el alcoholismo y en pacientes de más de 60 años se asocia al cáncer avanzado y a la insuficiencia cardíaca crónica. También se ha descrito asociado a quimioterapia, fármacos tóxicos, radiaciones ionizantes y en un caso descrito por nosotros como cuadro preleucémico. Nosotros lo hemos observado también en casos de síndrome por aceite tóxico. Analíticamente cursa con anemia, a veces severa, pero en otras ocasiones se han observado reacciones leucoeritroblásticas, hipercalcemia o aumento de la fosfatasa alcalina sérica.

En mi experiencia este cuadro histológico constituye otro de los procesos medulares que más perplejidad causa a los patólogos si no están familiarizados con su histología, algo parecido a lo que ocurre con otra enfermedades, como la mastocitosis que se comentó anteriormente. Es muy importante reconocer el depósito como tal y no como edema, su relación con la grasa medular y su asociación con la atrofia de la hematopoyesis. Ese depósito presenta una reacción histoquímica característica del ácido hialurónico (reactividad con azul alcian y también otras reacciones como el hierro coloidal).

El diagnóstico de este depósito lo realiza el patólogo ya que en los aspirados no se puede identificar. Es necesario distinguirlo histológicamente de otras lesiones como la fibrosis, depósitos de fibrina, amiloidosis y alteraciones del estroma que aparecen tras la quimio o radioterapia. Lo más importante es que se trata de una lesión irreversible. El depósito desaparece y la hematopoyesis se recupera cuando desaparece el estado de desnutrición que lo motivó, por lo que es fundamental su correcto reconocimiento.

Necrosis medular: La necrosis medular suele observarse afectando a una infiltración tumoral de la médula ósea, habitualmente un linfoma aunque puede darse en cualquier neoplasia. Esto puede complicar enormemente el cuadro histológico y el diagnóstico y es más frecuente en linfomas de células grandes con afectación de patrón empaquetado aunque también se observa en otros tipos de linfoma. Aparte de esta situación puede existir un infarto medular sin infiltración neoplásica. Se trata de un proceso muy poco frecuente que se caracteriza por una necrosis de coagulación que afecta al tejido hematopoyético y, habitualmente también, al tejido óseo. Se observa en casos de vasculitis, enfermedades autoinmunes o en pacientes con anemia de células falciformes, proceso que se encuentra pocas veces en nuestro medio pero cada vez con mayor frecuencia dados los flujos migratorios actuales. La necrosis es indistinguible en los aspirados medulares pero fácilmente distinguible en la histología. La necrosis suele cursar con dolor óseo y aumento de las cifras de LDH, tanto en el caso de una necrosis tumoral como en los raros casos de infarto medular sin relación con infiltración neoplásica. En ambos casos también puede observarse necrosis del tejido óseo asociado a la necrosis medular.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA:

Foucar K, Viswanatha DS, Wilson CS.: Non-Neoplastic Disorders of the Bone Marrow. Atlas of non-tumor Pathology, Fascicle 6. ARP Press Ed. Washington DC, 2008.

Foucar K, Reichard K, Czuchlewski D. Bone Marrow Pathology, 3rd Ed. ASCP Press, Chicago 2010.

Bain B, Clark DM, Wilkins BS. Bone Marrow Pathology, 4th Ed. Wiley Blackwell 2010.

PATOLOGÍA DE MÉDULA ÓSEA: NEOPLASIAS MIELOIDES

Mar Garcia Garcia

Hospital del Mar, Barcelona

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS (NMPC)

Las NMPC comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por una proliferación clonal de una célula hematopoyética pluripotencial, con máxima incidencia en adultos de entre 50 y 70 años, aunque algunos subtipos como la leucemia mieloide crónica (LMC) o la trombocitemia esencial (TE) se han reportado en niños. En un inicio la médula ósea es hiper celular y la hematopoyesis es efectiva, con un incremento de las cifras de granulocitos, hematíes y plaquetas en sangre periférica. Por su evolución crónica todos estos procesos tienen la capacidad de transformación a mielofibrosis o a leucemia aguda.

El descubrimiento de la mutación V617F del gen JAK2 en 2005, presente en la mayoría de los pacientes con policitemia vera (PV) y en más del 50% de los pacientes con TE y mielofibrosis primaria (MFP), ha supuesto un importante cambio en la clasificación y manejo actual de las neoplasias mieloproliferativas crónicas BCR-ABL1 negativas.

En la última clasificación de la OMS de 2008, se incluyen como NMPC, las cuales se asocian respectivamente a las siguientes alteraciones moleculares:

- Leucemia mieloide crónica: *BCR-ABL1+*
- Leucemia neutrofilica crónica
- Policitemia vera: *JAK2 V617F*, *JAK2* exon 12
- Mielofibrosis primaria: *JAK2 V617F*, *MPL W515L/K*
- Trombocitemia esencial: *JAK2 V617F*, *MPL W515L/K*
- Leucemia eosinofílica crónica
- Mastocitosis: *KIT D816V*
- Neoplasia mieloproliferativa no clasificable

La leucemia neutrofilica crónica y la leucemia eosinofílica crónica (CEL) son entidades muy poco frecuentes, y que aquí no trataremos. Sólo mencionar que algunos de los casos que anteriormente cumplían criterios diagnósticos de CEL quedan ahora categorizados dentro del grupo de neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y anomalías de *PDGFRA*, *PDGFRB* o *FGFR1*.

Leucemia mieloide crónica, *BCR-ABL1+* (LMC)

Proliferación clonal de precursores hematopoyéticos asociada al cromosoma philadelphia, representado en el cariotipo por el derivativo del cromosoma 22 que resulta después de una translocación balanceada con el cromosoma 9 *t(9;22)(q34;q11.2)*, en la que se genera el gen de fusión *BCR-ABL*. En dicha alteración génica subyace el mecanismo patogénico de esta enfermedad, que resulta en una activación constitutiva de la actividad tirosin cinasa. La detección de esta alteración suele realizarse por citogenética convencional. Sin embargo, existen algunos casos con translocaciones crípticas que pueden pasar desapercibidas en el cariotipo. Así, ante un caso con sospecha morfológica de LMC y un cultivo normal, debe descartarse la presencia de esta alteración citogenética por FISH o por biología molecular. Su detección molecular permite posteriormente realizar un seguimiento de la carga tumoral (enfermedad residual), mientras que el FISH no es útil en este contexto.

La historia natural de la enfermedad pasa por tres o dos fases: una fase crónica inicial, y posteriormente, a una fase acelerada y a una fase blástica. Muchos pacientes se diagnostican en la fase crónica, cuando estando asintomáticos, se detecta una cifra elevada de leucocitos en sangre periférica en un análisis de rutina. En estos pacientes, la SP muestra leucocitosis neutrofilica con desviación a la izquierda, menos de un 2% de blastos y basofilia. Los neutrófilos no presentan granulación tóxica ni displasia. La cifra de plaquetas se halla generalmente elevada, y los hematíes no muestran anomalías destacables.

En esta fase crónica la BMO no es imprescindible para el diagnóstico, aunque contribuye al diagnóstico diferencial con otras NMPC. La MO de estos pacientes es marcadamente hiper celular con predominio de

elementos de la serie granulocítica que mantiene una maduración conservada y en proporción muy aumentada con respecto a los islotes eritroblásticos residuales. Los megacariocitos son normales o aumentados en número, y característicamente presentan un tamaño pequeño y núcleos hipolobulados. Además, pueden identificarse células pseudo Gaucher en el 40% de los casos. No se observa, por el contrario, un incremento de la trama de reticulina.

En la fase acelerada, pueden verse una serie de cambios tanto en SP como en MO. Por definición, el número de blastos es inferior al 20%, y se observan citopenias variables, cambios displásicos y un incremento de basófilos. En la médula ósea, pueden verse grupos de megacariocitos y precursores inmaduros de la serie granulocítica con disposición anómala. Además, un incremento de la fibrosis puede también caracterizar esta fase.

En la fase blástica, más de un 20% de blastos pueden verse en SP y/o MO. El fenotipo de estos blastos puede ser mielóide, más frecuentemente, o linfóide (normalmente de línea B) o megacarioblástico.

Policitemia vera (PV)

PV se caracteriza por un incremento autónomo de la producción de hematíes. En más del 95% de los casos se hallan relacionados con la presencia de mutación de *JAK2* V617F. En los casos restantes, la mutación de *JAK2* se localiza en el exón 12. Los fenómenos trombóticos, los signos neurológicos hipóxicos, la esplenomegalia y el prurito son los principales hechos clínicos. La expectativa de vida de los pacientes con PV es de 10 años, y se halla relacionada con complicaciones clínicas de la enfermedad (eventos vasculares) o su transformación a mielofibrosis o a leucemia aguda.

La BMO constituye en la actualidad un criterio menor en el diagnóstico de esta enfermedad. En el momento del diagnóstico el hemograma es hipercelular, con una hiperplasia de las series eritroide, granulocítica y megacariocítica. La biopsia medular acostumbra a ser hipercelular. La tinción para reticulina es normal inicialmente en 2/3 partes de los pacientes, mientras que en el 1/3 restante pueden tener un incremento leve a moderado/intenso de la misma. La histología se caracteriza por una proliferación trilínea (panmielosis); los megacariocitos son de tamaño gigante o grande, con núcleos hiperlobulados y escasas anomalías madurativas, y forman agrupaciones. En la tinción de perls el hierro macrofágico se halla ausente.

Con progresión a la fase fibrótica, los hallazgos en SP y la BMO pueden ser superponibles a los que podrían observarse en la mielofibrosis. El diagnóstico de PV en esta fase requiere un diagnóstico previo de PV, fibrosis medular y dos o más de los siguientes: anemia, síndrome leucoeritroblástico, incremento de la esplenomegalia y/o síntomas B.

En la historia natural de la enfermedad también puede suceder una transformación leucémica, o bien representar un efecto adverso de los tratamientos recibidos.

El diagnóstico diferencial deberá establecerse con otras NMPC y con procesos reactivos. La BMO en las eritrocitosis secundarias muestra un incremento de la serie roja, en ausencia de incremento de megacariocitos, que son a su vez de tamaño y morfología conservada, no se agrupan, y no existe fibrosis.

Trombocitemia esencial (TE)

La trombocitemia esencial se caracteriza por la presencia de alteraciones morfológicas y hematológicas principalmente en los elementos de la serie megacariocítica. La clínica, cuando existe, consiste fundamentalmente en trombosis y hemorragias. La transformación a leucemia aguda ocurre en menos del 10% de los pacientes. Adecuadamente tratada, no existe una disminución en la expectativa de vida de estos pacientes.

La biopsia medular es normocelular o discretamente hipercelular, con conservación del tejido adiposo, aumento de megacariocitos de gran tamaño y núcleo multilobulado, que se disponen en acúmulos, y pueden localizarse en relación a las trabéculas óseas o en relación a sinusoides. En comparación con otras NMPC, los megacariocitos de la TE son los de más gran tamaño, marcadamente hiperlobulados. Pueden presentar imágenes de emperipolesis. Por otro lado, la granulopoyesis y la eritropoyesis no muestran alteraciones destacables y no suelen estar incrementadas. La reticulina es normal o mínimamente aumentada.

Mielofibrosis primaria (MF)

La MF se caracteriza por una proliferación megacariocítica y granulocítica con maduración intacta, fibrosis medular progresiva, esplenomegalia y hematopoyesis extramedular.

Se distingue una fase pre-fibrótica y una fase fibrótica. El diagnóstico en su fase pre-fibrótica puede ser muy complicado, puesto que en esta fase la fibrosis es mínima o ausente, y las plaquetas pueden hallarse incrementadas, pudiendo simular una TE. En teoría, la morfología megacariocítica permite diferenciar ambos procesos, siendo éstos más pleomórficos en la MF pre-fibrótica.

Con progresión a la fase fibrótica, la celularidad global es variable. En un inicio puede ser hiper celular pero con la progresión de la enfermedad la fibrosis sustituye la hematopoyesis. En esta fase, destaca la presencia de fibrosis reticulínica y/o colágena, cambios óseos (osteoesclerosis), neoangiogénesis y dilatación sinusoidal con hematopoyesis intrasinusoidal. La atipia megacariocítica persiste, y se forman grandes agregados.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otros procesos, sobre todo con aquellos que cursen con fibrosis y osteoesclerosis, neoplásicos y no neoplásicos. Entre los neoplásicos, otras NMPC como la mastocitosis u otras NMPC con fibrosis.

Mastocitosis (MC)

La mastocitosis ha sido recientemente incorporada como enfermedad integrante de este grupo. El porqué, es por su asociación con mutaciones de *KIT*, con actividad tirosin cinasa. Existen distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad, y aquí sólo trataremos la mastocitosis sistémica.

La BMO en la MC sistémica puede ser normo o hiper celular. Se identifican agregados de mastocitos, de forma focal o difusa. Estos agregados pueden localizarse en relación a las trabéculas óseas (paratrabecular), a vasos (perivascular), a agregados linfoides o ser infiltrados difusos que sustituyan la hematopoyesis normal, hecho que se da más frecuentemente en la forma leucémica y que frecuentemente se relaciona también con la presencia de osteoesclerosis. En relación a estos agregados se halla asociado un incremento de la trama de reticulina.

Podemos realizar tinciones inmunohistoquímicas para identificar estos mastocitos, como CD117 y triptasa. Otros marcadores, como CD2 o CD25, nos pueden ser de utilidad con el fin de encontrar fenotipos anómalos, puesto que los mastocitos normales no expresan ninguno de estos dos marcadores.

La MS puede presentarse asociada a otros procesos hematopoyéticos, linfoides o mieloides.

Neoplasia mieloproliferativa no clasificable

Dentro de este grupo, pueden diferenciarse dos extremos morfológicos:

- Presentación muy inicial de PV, TE y PMF pre-fibrótica
- Presentación en estadio final, con fibrosis extensa y osteoesclerosis que impiden determinar la NMPC subyacente

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Los SMD son procesos clonales de una célula madre hematopoyética pluripotencial caracterizado por la presencia de citopenias persistentes no explicadas, displasia en al menos una de las líneas celulares, hematopoyesis inefectiva con médula ósea hiper celular y riesgo de transformación a leucemia aguda. Estos procesos son más frecuentes en individuos con edad superior a los 50 años

El diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos requiere de la integración de los hallazgos clínicos, hematológicos, morfológicos y genéticos. En algunos casos el diagnóstico de SMD es un diagnóstico de exclusión que sólo puede hacerse después de haber excluido otros procesos que puedan ocasionar displasia hematopoyética (déficit de factores madurativos, infección por diversos virus, agentes citotóxicos, metales pesados, neoplasias, enfermedades hepáticas,...).

El clínico juega un papel importante en la exclusión de otras causas de citopenias persistentes. En el estudio citomorfológico debe enumerarse el número de blastos en sangre y médula ósea, así como determinar el grado de displasia y las anomalías arquitecturales en las series eritroides, granulocítica y megacariocítica. El inmunofenotipado por citometría de flujo puede aportar información adicional sobre la expresión aberrante de marcadores que suplemente los hallazgos morfológicos. El estudio citogenético convencional debe realizarse en todos los casos no sólo con fines diagnósticos sino también para información pronóstica. Otros estudios, como la búsqueda de una clona HPN, estudios de FISH y test moleculares deberán considerarse según el caso.

En la clasificación de la OMS 2008 se consideran los siguientes tipos de SMD:

- Citopenia refractaria con displasia unilínea (RCUD): anemia refractaria (AR), neutropenia refractaria (NR), trombocitopenia refractaria (TR)
- Anemia refractaria con sideroblastos en anillos (RARS)
- Citopenia refractaria con displasia multilínea (RCMD)
- Anemia refractaria con exceso de blastos-1 (AREB-1)
- Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (AREB-2)
- Síndrome mielodisplásico no clasificable (MDS-U)
- MDS asociado a del 5(q) como única alteración

Hallazgos histopatológicos en la BMO en los SMD

En estos procesos, la biopsia de médula ósea proporciona en primer lugar información acerca de la celularidad global, que acostumbra a estar incrementada o normocelular en relación a la edad del paciente. Asimismo, este procedimiento es imprescindible en el diagnóstico de las variantes, poco frecuentes, hipocelular e hiperfibrótica, diagnósticos que no se pueden establecer por punción aspirativa al no extraerse material o ser éste inadecuado para la valoración morfológica (ver discusión de estas dos variantes más adelante).

Por otro lado, la valoración morfológica de la displasia suele resultar más fácil de realizar sobre un frotis medular que sobre un corte histológico, con la excepción de la displasia megacariocítica.

La biopsia permite además advertir la descolocación de los precursores granulocíticos que se sitúan en ubicaciones anómalas, perdiendo su ubicación paratrabecular normal para desplazarse a zonas centrales intertrabeculares, formando las agrupaciones denominadas como ALIP. Un foco de ALIP se define por un cúmulo de tres a cinco mieloblastos/promielocitos o elementos monocitocitos inmaduros situados en el centro de un espacio intertrabecular, y no deben confundirse con agregados de precursores eritroides o de megacariocitos. La presencia de tres o más de estos grupos se considera significativa. Estos ALIP se observan en más del 60% de los casos de SMD, si bien son más frecuentes en las variedades con exceso de blastos.

La biopsia medular también permite detectar nódulos linfoides CD20+, de aspecto morfológico benigno y que se relacionan con una persistente estimulación inmune. Dichos nódulos, presentes en un 10% de los SMD, no tienen impacto pronóstico ni se ha constatado su asociación con un proceso linfoproliferativo de aparición posterior.

En cuánto a las tinciones adicionales que podemos realizar y que nos pueden ser de utilidad en el estudio de la biopsia de médula ósea, distinguimos entre tinciones histoquímicas e inmunohistoquímicas. Las tinciones histoquímicas más utilizadas son la tinción de perls y la tinción de reticulina. Si bien la valoración de los sideroblastos es preferible realizarla en el frotis medular; en la biopsia la tinción de perls permite

una valoración del hierro macrofágico de depósito. Por otro lado, la tinción de reticulina nos va a permitir determinar si existe o no fibrosis en la médula. La fibrosis medular es frecuente en los SMD; aproximadamente el 50% de los casos. En cuanto a las tinciones inmunohistoquímicas, las que nos pueden ser de mayor utilidad son el CD34 y/o CD117 para identificar los ALIP. La tinción de CD34 también nos va a permitir identificar una neoangiogénesis aumentada, característica en estos procesos. También podemos realizar tinciones de línea megacariocítica (FVIII, CD62,...), granulocítica (MPO) y eritroide (glicoforina A,...) para identificar, cuantificar y localizar cada una de las series en el tejido.

Por último, de algunos de los datos obtenidos en la biopsia de médula ósea en estos procesos, como la presencia de ALIP y el % de blastos, resulta el IPSS (International prognostic scoring system) para los SMD:

IPSS Score	0	0.5	1	1.5	2
Variables pronósticas:					
• % de blastos	<5%	5-10		11-15	20-30
• Cariotipo	Buen pronóstico	Intermedio		Mal pronóstico	
• Nº de citopenias	0-1	2-3			

SMD hipocelular

Generalmente en los tipos AR o AREB. Se considera que un SMD es hipoplásico cuando la celularidad global de la médula ósea es inferior al 30% en pacientes de menos de 60 años e inferior al 20% en pacientes mayores de 60 años. De un 5-15% de los SMD de novo presentan una médula hipocelular, frecuencia que se incrementa en los SMD relacionados con tratamientos previos.

El diagnóstico de SMD hipocelular es difícil tanto en el aspirado como en la biopsia ya que la escasa celularidad hematopoyética dificulta la evaluación de la dishemopoyeisis y el recuento de células blásticas. Aquí es especialmente importante conjugar el examen morfológico de la médula ósea con el de la sangre en busca de signos mielodisplásicos (granulocitos hiposegmentados e hipogranulados, micromegacariocitos, entre otros).

En este caso, el diagnóstico diferencial debe establecerse con la anemia aplásica y la leucemia mieloide aguda hipocelular, así como con otros procesos como la presencia de tóxicos medulares, quimioterapia, radioterapia, infecciones víricas, tuberculosis miliar, hemoglobinuria paroxística nocturna,...

SMD con fibrosis

De un 10-20% de los SMD de novo. Este proceso no debe confundirse con la mielofibrosis que acompaña a más del 50% de los SMD primarios en los cuales la fibrosis ocurre focalmente y no suelen verse fibras colágenas.

La médula ha de ser hiper celular con proliferación megacariocítica prominente. En estos casos la pancitopenia periférica es más pronunciada que en las formas no fibróticas, y curiosamente, los dacriocitos y la leucoeritroblastosis suelen estar ausentes o poco representados. La fibrosis es un signo de mal pronóstico.

En este caso, el diagnóstico diferencial debe establecerse con NMP en fase fibrótica, leucemia aguda megacarioblástica y panmielosis aguda con fibrosis. La mielofibrosis acentuada también se observa en metástasis, reacciones inflamatorias, insuficiencia renal, hiperparatiroidismo,...

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS/NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

En esta categoría se incluyen aquellas neoplasias mieloides clonales que en el momento del diagnóstico existen hallazgos clínicos, de laboratorio y morfológicos que favorecen un SMD, y otros hallazgos más consistentes con una NMPC. Normalmente se caracterizan por presentar una médula ósea hiper celular secundaria a la proliferación de una o más líneas mieloides. Frecuentemente, la proliferación es efectiva en algunas líneas, con incremento de las formas circulantes que pueden ser morfológicamente o funcionalmente displásicas. De forma simultánea, en una o más líneas puede haber una hematopoyeisis

inefectiva manifestándose con citopenias en sangre periférica. En todos los casos el número de blastos debe de ser inferior al 20%.

En la última clasificación de la OMS, se consideran entidades de este grupo:

- Leucemia mielomonocítica crónica
- Leucemia mielóide crónica atípica, BCR-ABL1-
- Leucemia mielomonocítica juvenil
- Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa no clasificable

Concretamente, en el caso de la leucemia mielomonocítica crónica, el estudio histopatológico, además de la celularidad, valoración de la distorsión topográfica, displasia megacariocítica, hierro macrófágico, fibrosis,..., también puede detectar la presencia de ALIP y de nódulos monocíticos. La presencia de estos agregados sugiere resistencia a la quimioterapia y augura un mal pronóstico.

LEUCEMIAS AGUDAS (LA)

Las leucemias agudas son trastornos hematopoyéticos clonales caracterizados por un predominio de formas inmaduras y pérdida de la hematopoyesis normal. El clon leucémico puede estar constituido por una o más líneas hematopoyéticas. Se requiere un número de blastos, o blasto equivalente, superior al 20% en sangre periférica o médula ósea; un porcentaje menor de blastos es suficiente en el caso de LA mieloides (LAM) asociada a una translocación definitoria.

Las LA pueden ocurrir a cualquier edad, siendo más frecuentes en la edad infantil de línea linfóide (LAL), mientras que en el adulto predominan las LA de línea mielóide (LAM).

Subtipos de LAM según clasificación OMS 2008:

- LAM con alteraciones genéticas recurrentes
 - LAM con translocaciones balanceadas o inversiones:
 - LAM con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
 - LAM con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
 - LAM promielocítica con t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
 - LAM con t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
 - LAM con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
 - LAM con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
 - LAM (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
 - LAM con mutaciones génicas:
 - LAM con mutaciones de NPM1
 - LAM con mutaciones de CEBPA
- LAM con cambios relacionados con mielodisplasia
- Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia
- LAM de tipo no especificado:
 - LAM con mínima diferenciación

- LAM sin maduración
- LAM con maduración
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia monoblástica o monocítica aguda
- Eritroleucemia
- Leucemia megacarioblástica
- Leucemia basofílica
- Panmielosis aguda con mielofibrosis
- Sarcoma mieloide
- Proliferaciones mieloides en el contexto del Síndrome de Down
- Neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides

Subtipos de LAL según clasificación OMS 2008:

- LAL-B de tipo no especificado
- LAL-B con anomalías genéticas recurrentes:
 - LAL-B con t(9;22)(q34;q11.2); BC-ABL1
 - LAL-B con t(v;11q23); reordenamiento de MLL
 - LAL-B con t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
 - LAL-B con hiperdiploidía
 - LAL-B con hipodiploidía
 - LAL-B con t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH
 - LAL-B con t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
- LAL-T

En el algoritmo de diagnóstico de una LAM el primer paso es determinar que el número de blastos o de blasto equivalente es superior al 20%. Los datos clínicos deberán correlacionarse con la presencia de alteraciones citogenéticas o mutaciones génicas, y de los datos citomorfológicos (¿cambios displásicos?), citoquímicos e inmunofenotípicos con el fin de llegar a un diagnóstico correcto.

Biopsia de médula ósea en el diagnóstico de las LA

La biopsia medular tiene un papel muy limitado en el diagnóstico de este tipo de patologías. En primer lugar, el estudio citomorfológico es muy limitado (podremos ver si existe un stop madurativo de la hematopoyesis, identificar las células tumorales de aspecto blástico si éstas son muy numerosas, pero no podremos determinar si se trata de blastos linfoides o mieloides, si poseen granulación en el citoplasma u otros detalles que sí pueden determinarse en el aspirado medular). Otra limitación de la biopsia medular en este tipo de patología es la imposibilidad de realizar estudios de citogenética o moleculares por estar el material fijado y decalcificado con productos que degradan el DNA.

Hay una excepción en la que la biopsia medular puede ser de utilidad: casos de leucemias agudas hipoplásicas o de leucemias agudas con fibrosis.

En la biopsia medular podremos realizar tinciones inmunohistoquímicas que nos permitan orientar el proceso como mieloides o linfoides, y dentro de los mieloides, determinar el grado de diferenciación de los blastos tumorales e intentar aproximar su clasificación según el esquema antiguo de clasificación de la FAB. Algunos anticuerpos que pueden ser de utilidad:

- CD34, CD117 y TdT: antígenos asociados a inmadurez
- MPO, CD15, CD13, CD33, CD117: antígenos de diferenciación mieloides
- Glicoforina A: antígeno de diferenciación eritroide
- CD61, CD62, FVIII: antígenos de diferenciación megacariocítica
- CD4, CD56, CD68: antígenos de diferenciación monocítica
- CD79, CD20, PAX5, CD10, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD1a: antígenos de diferenciación linfoides

Patología de Médula Ósea: Neoplasias Linfoides

Máximo Fraga

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

1. Consideraciones generales

La biopsia medular presenta una serie de particularidades que deben ser tenidas en cuenta, tanto para la valoración de infiltrados linfoides como en otras situaciones:

a) en primer lugar, es extremadamente importante la comunicación con los hematólogos, ya que parte de la muestra es compartida con ellos. Por ejemplo, algunos patrones de infiltración linfoide son más fácilmente reconocibles en el aspirado (infiltración intersticial dispersa), mientras que otros son más fácilmente -o únicamente- objetivables mediante la biopsia (agregados focales compactos, acompañamiento de fibrosis, ...).

b) La decalcificación, necesaria para el procesamiento del cilindro medular, puede obstaculizar la realización de técnicas como FISH y PCR. Para evitarlo, se recomienda una decalcificación poco agresiva con EDTA.

c) El patrón de inmunorreactividad con ciertos marcadores (CD43, CD15, etc.) es diferente en médula ósea al que se observa en órganos linfoides, debido sobre todo a la presencia del componente mieloide/monocitario. Para una correcta interpretación se requiere, por tanto, cierta familiarización con el tejido medular.

2. Indicaciones de la biopsia

Las indicaciones de la biopsia de médula ósea en el contexto de un posible trastorno linfoproliferativo son:

a) diagnóstico. Ya sea por ausencia de compromiso de otros órganos o simplemente por la mayor facilidad de obtención, la biopsia medular puede ser el primer tejido del que dispongamos para diagnosticar un posible linfoma.

b) Estadificación de un linfoma ya diagnosticado, lo que puede tener repercusiones pronósticas y terapéuticas.

c) Valoración de la respuesta al tratamiento y de la evolución de la enfermedad.

En todas estas situaciones nos apoyaremos, además de en la información clínica y hematológica, en el patrón de afectación medular, la morfología del infiltrado, el perfil

inmunohistoquímico y, si fuera necesario, en las características moleculares. En este resumen nos centraremos en los aspectos más específicos de la valoración de la patología linfoide en la biopsia de médula ósea y comentaremos los problemas diagnósticos más comunes.

3. Patrón y morfología del infiltrado linfoide

El reconocimiento del patrón de infiltración medular ayuda en el diagnóstico diferencial y puede aportar información pronóstica, como en el caso de la leucemia linfática crónica (LLC). Se distinguen 6 patrones: intersticial, nodular, paratrabecular, focal aleatorio, intrasinusoidal y difuso. Ninguno de ellos es específico de un tipo de linfoma, pero algunos sí son muy característicos, como la infiltración paratrabecular en el linfoma folicular (LF) y la infiltración intrasinusoidal en el linfoma esplénico de la zona marginal (LEZM).

Además de al patrón de infiltración, lógicamente hay que prestar también atención a la morfología celular. Por ejemplo, los nódulos de una infiltración por LLC pueden simular folículos, pero la presencia de parainmunoblastos dispersos o que conforman centros de proliferación nos permitirá apuntar al diagnóstico correcto. En otras ocasiones podremos ver médulas hipocelulares que, en un examen superficial, parecen libres de infiltración; sin embargo, la distribución más espaciada de muchos elementos celulares que presentan un citoplasma claro, abundante, y que frecuentemente se relacionan con áreas congestivas, puede ser la pista de una tricoleucemia.

La infiltración medular es frecuente en linfomas B de bajo grado, al contrario que en los linfomas B de células grandes. En estos casos, la infiltración puede ser histológicamente concordante (alto grado) o discordante (bajo grado); la primera situación empeora claramente el pronóstico.

4. Perfil inmunofenotípico

La población linfoide normal de la médula ósea es escasa y está constituida mayoritariamente por linfocitos T, que se ven como células dispersas; si la proporción se invierte a favor de las células B, debemos descartar la existencia de un proceso linfoproliferativo, integrando como siempre toda la información posible. En un paciente no tratado, una simple inmunohistoquímica (IHQ) con CD20 y CD3 puede aportar información difícil de obtener con el mero examen morfológico: es el caso de linfomas

B con infiltración intersticial leve o con infiltración intrasinusoidal, la citada tricoleucemia, etc.

El diagnóstico diferencial del tipo de linfoma requiere a menudo la demostración de un perfil inmunofenotípico característico y para ello utilizamos los mismos paneles de anticuerpos que en otras localizaciones. Hay que tener en cuenta para su interpretación el contexto de las demás poblaciones de la médula ósea, y el hecho de que algunos marcadores positivos en el linfoma primitivo (p. ej., CD10) pueden expresarse más débilmente o estar ausentes en la población neoplásica medular.

Por último, hay marcadores que pueden aportar información pronóstica, como por ejemplo la expresión de ZAP70 y CD38 en LLC.

5. Fuentes de problemas y errores diagnósticos

Las situaciones problemáticas más frecuentes las podríamos agrupar en tres categorías:

a) Infiltrado linfoide reactivo vs neoplásico.

La presencia de nódulos o agregados linfoides en médula ósea plantea con frecuencia este problema. En general, los de tipo neoplásicos suelen ser más numerosos, de mayor tamaño, se acompañan de infiltración paratrabecular y se disponen alrededor de sinusoides distorsionados y dilatados. Un predominio de células B también va a favor de linfoma. La demostración de clonalidad (mediante IHQ para cadenas ligeras, FISH para anomalías genéticas características y/o PCR para reordenamientos genéticos) o de algún perfil inmunofenotípico tumoral característico también nos ayudarán.

Las hematogonas, precursores fisiológicos de células B, pueden también causar problemas. Son más frecuentes en las biopsias medulares de niños, pero también pueden aparecer en las de pacientes adultos, especialmente tras la regeneración post-quimioterapia. Son células grandes CD79a y CD10 positivas (TdT variable) que no expresan CD20.

b) Linfomas “ocultos”

Son casos en los que existe una infiltración intersticial que puede pasar desapercibida (p. ej., la ya mencionada tricoleucemia) o en los que las células neoplásicas son tan escasas que si no realizamos estudios inmunohistoquímicos no las detectaremos (p. ej., el linfoma anaplásico de células grandes ALK+).

c) Pacientes tratados con anti-CD20

En este contexto, lo habitual es una IHQ para CD20 con ausencia total de inmunorreactividad. Para valorar la población B residual necesitaremos por tanto utilizar un marcador B alternativo, como CD79a, que no hay que olvidar que tiñe también las células plasmáticas. En estos casos podemos encontrar también nódulos linfoides T que no suponen persistencia de la enfermedad.

6. Conclusiones

La aproximación diagnóstica a las neoplasias linfoides en la biopsia de médula ósea sigue los mismos principios que la que realizamos en otros tejidos. La clave es la integración de la información: clínica, hematológica, morfológica, inmunofenotípica, citogenética y molecular. Es por tanto esencial una buena comunicación con el hematólogo.

Con cierto cuidado durante el procesamiento de la biopsia, las posibilidades técnicas son las mismas que en otro tipo de muestras. La IHQ es una técnica especialmente valiosa y lo único que necesitamos para su correcta interpretación es cierta familiarización con las peculiaridades del tejido hematopoyético.

7. Bibliografía

Bain B, Clark DM, Wilkins BS. Bone Marrow Pathology, fourth edition. Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2010.

Fend F, Bock O, Kremer M, Specht K, Quintanilla-Martinez L. Ancillary techniques in bone marrow pathology: molecular diagnostics on bone marrow trephine biopsies. *Virchows Arch.* 2005; 447(6): 909-19.

Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, Connors JM, Gascoyne RD. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1452-7.

Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon 2008.

van der Walt J. Recent advances in bone marrow biopsy pathology. *J Hematop.* 2009; 2(3):151-6.

Wilkins BS. Pitfalls in bone marrow pathology: avoiding errors in bone marrow trephine biopsy diagnosis. *J Clin Pathol.* 2011; 64(5): 380-6.

Neoplasias de células plasmáticas.

Luis Vicioso Recio.

Profesor Titular y Jefe de Sección de Anatomía Patológica.

Facultad de Medicina. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Las neoplasias de células plasmáticas se definen por una proliferación clonal de células linfoides B con diferenciación terminal en las que se ha producido una hipermutación somática que resulta en producción de inmunoglobulinas monoclonales. Las gammapatías monoclonales forman un amplio espectro de trastornos cuyo denominador común de estos trastornos es la presencia de una proteína monoclonal, que puede ser en forma de inmunoglobulinas intactas, fragmentos de inmunoglobulina, o las cadenas ligeras libres de inmunoglobulina, ya sea en el suero u orina. Estas enfermedades están típicamente acompañadas por la acumulación de células plasmáticas clonales principalmente en la médula ósea, de forma variable, desde la presencia asintomática de pequeñas poblaciones clonales a la sustitución casi total de la médula ósea con células plasmáticas malignas

Las principales enfermedades comprendidas dentro de las neoplasias de células plasmáticas, según la clasificación actual de la OMS, 2008) son las gammapatías monoclonales de significado incierto (MGUS), el mieloma de células plasmáticas (PCM), el plasmocitoma, las enfermedades por depósito de inmunoglobulinas (amiloidosis primaria y enfermedad sistémica de cadenas pesadas y ligeras) y el mieloma osteoesclerótico (POEMS).

El análisis morfológico de la médula ósea (MO), tanto en aspirado como en cilindro, sigue siendo el referente para el diagnóstico de la infiltración medular por células plasmáticas, su cuantificación, así como la valoración del grado de displasia de las mismas. La MO presenta ventajas sobre el aspirado ya que éste puede no ser completamente representativo o presentar problemas de dilución. El recuento en el aspirado puede subestimar el grado de plasmocitosis hasta en un 30% de los casos en comparación con el examen inmunohistológico.

Médula ósea normal y con plasmocitosis de tipo reactivo

La MO normal puede contener cierto número de células plasmáticas llegando a plantear a veces diagnósticos de neoplasia en circunstancias de carácter reactivo como infecciones virales, reacciones a drogas, enfermedades autoinmunes o SIDA. La mayor parte de las plasmocitosis reactivas presentan menos de un 20% de infiltrado plasmocitario y su localización suele ser dispersa. Sin embargo, también se pueden observar agregados, generalmente de menos de 10 células y habitualmente alrededor de capilares y también de macrófagos, aunque esto no excluye por sí solo una neoplasia de cP.

Técnicas IHQ para detección de plasmáticas:

El estudio de la MO con H-E es muchas veces insuficiente para el diagnóstico, principalmente en los casos en los que el infiltrado plasmocitario es intersticial y difícil de reconocer, por lo que es conveniente el uso de técnicas de IHQ.

Como en otras patologías, el uso de un panel de anticuerpos es recomendable para detectar células plasmáticas que no se tiñan de manera óptima con un anticuerpo dado. CD138 no tiñe células hematopoyéticas ni endoteliales lo que lo convierte en el mejor marcador de cP. No obstante, la expresión de CD138 se observa en cP con diferenciación terminal pero no en plasmablastos y las células plasmáticas pueden ser ocasionalmente negativas en áreas fibróticas porque CD138 se desprende de la superficie de la membrana celular quedando adherida a la matriz fibrosa. Por otro lado, también pueden expresar CD138 células epiteliales normales, algunos tumores no hematopoyéticos (carcinomas, melanomas o tumores mesenquimales), así como linfomas con diferenciación plasmacítica. El patrón de tinción más común es el de membrana intenso, con positividad débil en citoplasma o Golgi, pero podemos encontrarnos una tinción granular citoplásmica con o sin Golgi.

Aunque con menos especificidad, CD38 y MUM1 pueden ser útiles como marcadores de cP y sus neoplasias. CD56 es generalmente negativo en cP normales y también tiñe células T-NK, así como los osteoblastos junto a las trabéculas. Sin embargo, se expresa de forma aberrante en un 70 a 80% de PCM, por lo que resulta un marcador bastante específico de estas neoplasias y de utilidad en el diagnóstico diferencial con las plasmocitosis reactivas.

CD79a y CD20 pueden ser útiles en algunos casos en los que las cP neoplásicas son positivas para estos antígenos, pero negativas para otros marcadores. CD20 es negativa en cP normales pero a veces es positiva en algunas poblaciones clonales.

Entre otros marcadores que se usan habitualmente en linfomas, Ciclina D1 se sobreexpresa en el 24-40% de los pacientes con mieloma y la positividad se asocia con tumor de mayor grado. Bcl-2 es un marcador de cP tanto normales como neoplásicas, aunque su utilidad es escasa dado que también tiñe células linfoides normales.

La inmunotinción para cadenas ligeras de inmunoglobulina kappa y lambda es necesaria para determinar si la población de cP es o no monoclonal. Es bien conocido que presenta dificultades técnicas en todos los tejidos, pero es especialmente problemática en la MO, cuyo intersticio es rico en inmunoglobulinas, y además son muestras generalmente sometidas a procesos de decalcificación. Por ello, la tinción de fondo es prácticamente inevitable y puede dificultar la valoración. La determinación de cadenas ligeras mediante hibridación in-situ proporciona resultados más limpios y más fácilmente interpretables. Además de los marcadores de cadenas ligeras, la tinción para Igs (IgA, IgD, IgG, IgM) añadirá información a nuestro diagnóstico.

Al evaluar las biopsias de MO con IHQ, es conveniente describir el patrón de infiltración plasmocelular, que puede ser:

- Intersticial: células plasmáticas dispersas sin colecciones focales
- Microagregados: colecciones de 10 a 30 células plasmáticas con frecuencia entre células adiposas
- Nodular: colecciones focales bien definidas de más de 30 plasmáticas de las células.
- Difuso o sábana de células plasmáticas con la sustitución de la grasa

En las neoplasias de cP es recomendable recordar que puede existir depósito de material amiloide en el intersticio o la pared vascular, muchas veces poco evidente con H-E. La tinción de Rojo Congo pone de manifiesto la existencia de amiloidosis en una pequeña pero significativa proporción de pacientes principalmente con PCM. Ya que puede aparecer tardíamente en el curso de la enfermedad, deberá realizarse no solo en la biopsia inicial sino también en las obtenidas durante el seguimiento, con la consecuente búsqueda con luz polarizada.

Mieloma múltiple

El mieloma de células plasmáticas (PCM) es una neoplasia de células B de la MO con una compleja variedad de manifestaciones clínicas (CRAB) que incluye anemia, lesiones óseas, hipercalcemia, disfunción renal, y compromiso de la función inmune. El diagnóstico de PCM se basa tanto en criterios serológicos (presencia de una proteína monoclonal o proteína M), como clínicos (evidencia de enfermedades relacionadas con la disfunción de órganos) e histopatológicos (infiltración de la MO por células plasmáticas $\geq 10\%$)

La aspiración y la biopsia de MO son esenciales para el diagnóstico de PCM. La biopsia de MO no solo sirve para confirmar un diagnóstico clínico-serológico sino que además proporciona información pronóstica y una base para posteriores evaluaciones de respuesta al tratamiento.

La médula muestra una infiltración difusa o focal por células plasmáticas a menudo displásicas, con nucléolos prominentes e incremento en la relación núcleo/citoplasma. Generalmente, las cP en el mieloma son de mayor tamaño que las normales, pero su morfología pueden variar desde una apariencia normal, o incluso similar a linfocitos o linfoplasmocitos, hasta células con núcleos lobulados o convolutos o con una evidente anaplasia, difíciles de reconocer como plasmáticas. En el citoplasma no es infrecuente encontrar cuerpos de Russel, y en el núcleo, inclusiones hialinas o los más pálidos cuerpos de Dutcher. En casos de morfología poco habitual es conveniente acudir al aspirado en el que se observan mejor los detalles celulares.

Es relevante establecer el porcentaje de ocupación por cP, e incluso el patrón de infiltración intersticial, nodular o difusa o patrón fibrótico, ya que están asociados a la supervivencia.

Mediante IHQ de cadenas ligeras se determina la monotipia de las mismas, la cual presenta una relación de positividad kappa/lambda que claramente se decanta hacia una u otra cadena. Otras tinciones útiles son la de fibras de reticulina o tricrómico para evaluar el grado de fibrosis, y la tinción de Rojo Congo para poner de manifiesto amiloidosis AL.

A nivel citogenético y molecular, los PCM presentan tanto alteraciones numéricas como estructurales. Las trisomías, deleciones y translocaciones son frecuentes. La mayor parte (55-70%) de las translocaciones afectan a la cadena pesada de inmunoglobulinas (14q32), y de forma recurrente a 5 oncogenes, el más frecuente de los cuales (15%) involucra a la ciclina D1 (11q13). Los PCM restantes suelen ser hiperdiploides, caracterizados por trisomía de cromosomas impares y en ellos es raro encontrar translocaciones de los 5 oncogenes recurrentes.

Generalmente, el diagnóstico histopatológico no es complicado. Los diagnósticos diferenciales más comunes son con MGUS y plasmocitosis reactivas. En las plasmocitosis reactivas las circunstancias clínico-serológicas y la existencia de una relación kappa/lambda que claramente se decante a una u otra cadena ayuda a establecer el diagnóstico. No obstante, la situación puede ser más complicada morfológicamente en proliferaciones inmunoblásticas policlonales sistémicas. Respecto a MGUS, la dificultad existe principalmente cuando el nivel de proteína M o el porcentaje de células plasmáticas se encuentran próximos a los encontrados en PCM. Estos casos suelen resolverse buscando la relación entre cadenas ligeras kappa y lambda que habitualmente es más desproporcionada en PCM (< 0.2 o > 11). En las situaciones límites deberá realizarse un seguimiento estrecho del paciente que pueda poner de manifiesto una clara malignidad del proceso.

En el diagnóstico diferencial con linfomas con marcada diferenciación plasmacítica (LLP, MZL, inmunoblástico de células grandes, plasmablástico), que pueden acompañarse de proteína M, la existencia de áreas con características de linfoma y la clínica suelen resolver el problema. CD 56 puede ser de utilidad ya que éstos son generalmente negativos, y con positividad para CD19. No obstante, existen situaciones difíciles como cuando el PCM se presenta con características morfológicas de linfocitos pequeños o linfoplasmocitoide, que pueden imitar un linfoma B (LLP), incluso con positividad para CD20. En estos casos, un estudio IHQ para ciclina D1 o la realización de FISH para detectar la fusión IGH/CCND1, así como el reconocimiento de unas características clínicas típicas de PCM convencional, pueden ser muy valiosos para llegar al diagnóstico adecuado.

Respecto al diagnóstico diferencial con el carcinoma metastásico, cuando existe pleomorfismo de las cP, hay que recordar que CD138 puede teñir algunos carcinomas y será necesario realizar un panel de citoqueratinas.

El PCM asociado a paraproteinemia IgM es una entidad distinta, aunque infrecuente (1% de PCM), que debe distinguirse de WM. En la MO las cP en el PCM muestran una alta expresión de CD138 e inmunoglobulina citoplasmática, mientras que en la WM las células expresan CD20 y la localización de inmunoglobulina es en la superficie celular. Por otro lado, clínicamente, la presencia de lesiones óseas líticas es rara en WM y no se asocia a t(11; 14).

El PCM puede presentar morfología celular de tipo plasmablástico, que confiere mal pronóstico. Las células presentan notable agrandamiento nuclear, nucléolo central evidente (aspecto inmunoblástico) y moderado citoplasma sin aclaramiento perinuclear. Para algunos, el diagnóstico del tipo plasmablástico debe realizarse cuando existe un claro predominio de este tipo de celularidad, aunque otros exigen al menos un porcentaje en torno al 2%, lo que refleja la falta de consenso respecto a este diagnóstico. Estos casos pueden presentar problemas de diagnóstico diferencial con el linfoma plasmablástico (LPB), con el que tienen un significativo solapamiento morfológico e inmunohistoquímico. En estas situaciones, las características clínicas son de gran ayuda, contando con que el LPB se asocia frecuentemente a infección por VIH, presenta masa tumoral extramedular habitualmente localizada en cavidad oral y presenta positividad para VEB.

En la valoración de enfermedad residual, el European Group for Blood and Marrow Transplantation define remisión completa como la existencia de menos de un 5% de

cP en aspirado o biopsia de MO. El estudio de la biopsia de MO es de particular importancia en este contexto en el que el infiltrado de cP puede ser muy pequeño y dispuesto en microagregados, que pueden estar ausentes en el aspirado por error de muestreo. Por la misma razón, está indicado el uso de CD 138, que junto a la morfología atípica de las células marcadas o sus características monotípicas con kappa y lambda, nos ayudaran a reconocer las células neoplásicas residuales. Algunos estudios apoyan también la utilidad de CD56.

PCM asintomático (smoldering PCM)

Se trata de una situación similar a la del PCM pero sin disfunción o lesión orgánica. Debe existir un nivel de proteína M en suero >3g/dl y/o más de un 10% de cP clonales en MO. La cP son atípicas y, en la biopsia de MO, se pueden encontrar formando agregados focales u ocupando el intersticio, con un inmunofenotipo similar al del PCM. Los pacientes tienen una notable incidencia de progresión a PCM, con una tasa anual de transformación de aproximadamente 10% en los primeros cinco años, y la mediana de tiempo hasta la progresión, de tres a cinco años.

Gammopatías monoclonales de significado incierto (MGUS).

Actualmente se sabe que el PCM es una etapa tardía de un trastorno de células plasmáticas subyacente que en la mayoría de los pacientes comienza como MGUS. Los criterios para este diagnóstico exigen una concentración sérica de paraproteína M por debajo de 3 g/dl) y / o un porcentaje células plasmáticas en MO menor del 10%, sin evidencia de disfunción orgánica relacionada con el PCM.

Esta enfermedad representa a la mayoría de pacientes con un diagnóstico de gammapatía monoclonal, donde la existencia de PCM, WM, amiloidosis o linfomas están excluidos. Ocurre en más de 3% de la población general de 50 años y se incrementa con la edad. Tiene una tasa anual de transformación a PCM de aproximadamente un 1% y más raramente se asocia a amiloidosis aunque con depósitos generalizados de cadenas ligeras.

La cP en MGUS suelen ser morfológicamente normales o con discretas alteraciones como inclusiones citoplásmicas o presencia de nucléolo. En la biopsia de MO, las cP se pueden disponer en pequeños agregados o de forma dispersa.

Tanto PCM asintomático como MGUS son situaciones con situaciones con escaso infiltrado de cP. Aunque el recuento de PC en el aspirado de MO es la norma en la práctica, debe complementarse con la biopsia trucut y marcadores inmunohistoquímicos de cP. La IHQ para CD138 y cadenas lambda y kappa puede ser útil, no solo para el recuento de plasmáticas sino también para identificar agregados monotípicos (los que ocupan al menos un espacio intertrabecular, con más del 90% de células monotípicas) o nódulos homogéneos (colecciones de más de la mitad del diámetro de un campo de gran aumento) que se han asociados a casos de MGUS que evolucionan a mieloma. La relación entre células positivas para una y otra cadena no es siempre útil para diferenciar MGUS de plasmocitosis reactiva ya que los valores de dicha relación son superponibles. Hay que tener en cuenta, que en MGUS coexisten poblaciones de cP monotípicas con otras politípicas propias de la MO. Algunos

estudios han abordado el poder discriminativo de CD56 entre MGUS y PCM aunque con resultados contradictorios

Plasmocitoma óseo solitario

En ausencia de una afectación plasmocelular diseminada en MO, la OMS reconoce 2 tipos de plasmocitoma: plasmocitoma óseo solitario (SOP) y plasmocitoma extramedular. SOP afecta principalmente al esqueleto axial y con frecuencia progresa a PCM. En el 5% de los pacientes existen focos múltiples (SOP múltiple) pero en ausencia de otras características de PCM.

El diagnóstico de SOP suele ser sencillo porque la mayoría de las lesiones están compuestas por láminas de células neoplásicas con manifiesta diferenciación plasmacítica, morfológica e inmunofenotípica, pero solo debe hacerse cuando no existe evidencia clínica o radiológica de mayor difusión de la enfermedad, es decir, PCM. Mediante IHQ se pueden detectar pequeños focos de células plasmáticas en biopsias de MO distantes del plasmocitoma en la presentación inicial, aunque su relevancia como predictores de progresión no está clara.

La IHQ también puede ser útil en la diferenciación de plasmocitoma con metástasis de carcinoma. Ambos son positivos para EMA, vimentina y CK y negativos para ALC, pero CD 138, cadenas ligeras e Ig citoplásmicas establecen la diferencia.

Enfermedades por depósito de inmunoglobulinas: Amiloidosis primaria

La amiloidosis primaria es una discrasia de cP en la que la proteína fibrilar amiloide es producida por cP monoclonales y se deposita en los tejidos causando disfunción orgánica. Sólo un 20% de los casos ocurre en el seno de un PCM. Aunque la clínica CRAB puede estar presente, puede deberse al depósito de amiloide y, en ausencia de otras características de mieloma, debe etiquetarse como amiloidosis primaria. La mayoría de los pacientes tienen niveles de proteína M y cantidades de cP en MO discretos y similares a MGUS, pero la presencia de amiloide excluye ese diagnóstico.

La biopsia de MO puede ser desde prácticamente normal a tener un depósito masivo de amiloide. Generalmente el depósito se observa en la pared de los vasos o, a veces, alrededor de los mismos y se visualiza, como es habitual, con la técnica de Rojo Congo y luz polarizada

Lo más frecuente es que exista un discreto incremento de las cP, que suelen ser de aspecto normal o solo ligeramente atípicas. Advertir su monoclonalidad con técnicas IHQ no siempre es fácil debido a la existencia de otras poblaciones policlonales que la puede enmascarar. Las cadenas ligeras lambda suelen predominar, en un relación 3: 1 sobre k. La presencia de agregados notables de células plasmáticas o características citológicas anormales deben alertar sobre la existencia de un posible PCM.

El diagnóstico diferencial es principalmente con otras amiloidosis sistémicas no-AL. Muchas veces es suficiente con la clínica para distinguir entre ambas, pero en situaciones complejas habrá que recurrir a estudios IHQ con anticuerpos contra las diferentes proteínas fibrilares.

Otras enfermedades por depósito de Igs (depósitos sistémicos de cadenas ligeras y pesadas) difieren principalmente de la amiloidosis primaria en el tipo de material de depósito que no es fibrilar ni se tiñe con Rojo-Congo, y que se observa como material eosinófilo refráctil. La mayoría se asocian a PCM o tienen aumento de cP en MO, con relación alterada kappa/lambda. La enfermedad por depósito de cadenas ligeras suele diagnosticarse en biopsias renales mediante inmunofluorescencia o microscopía electrónica.

Mieloma Osteoesclerótico (Síndrome POEMS).

POEMS es un trastorno sindrómico poco común caracterizado por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal y lesiones cutáneas. En la MO se observa un plasmocitoma, que puede ser múltiple, con engrosamiento de las trabéculas óseas y una típica fibrosis paratrabecular con atrapamiento de cP. El resto de la MO puede contener menos de un 5% de media de cP. Las cP monotípicas son, en más de un 90%, de tipo lambda. También se ha descrito como característica la presencia de cP monotípicas lambda alrededor de agregados linfoides e hiperplasia megacariocítica en una biopsia MO, especialmente en el contexto de una neuropatía periférica. La presencia del ribete plasmocelular monotípico alrededor de agregados linfoides no se han observado en MO normal, PCM, MGUS ni amiloidosis, aunque sí en el LLP. La MO puede presentar hiperplasia megacariocítica en más del 50% de los casos, generalmente con agregación de megacariocitos, lo que puede hacer pensar en un síndrome mieloproliferativo, pero la mutación JAK2 no se observa.

Bibliografía:

- Wei A, Juneja S. Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasms. *J Clin Pathol.* 2003 Jun;56(6):406-11.
- Laubach J, Richardson P, Anderson K. Multiple myeloma. *Annu Rev Med.* 2011;62:249-64.
- Wilkins BS. Pitfalls in bone marrow pathology: avoiding errors in bone marrow trephine biopsy diagnosis. *J Clin Pathol.* 2011 May;64(5):380-6.
- Lorsbach RB, Hsi ED, Dogan A, Fend F. Plasma cell myeloma and related neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 2011 Aug;136(2):168-82.
- Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A, Morice WG, Kurtin PJ, Hoyer JD. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood.* 2011 Jun 16;117(24):6438-44.
- Jaffe E et al. Plasma cell neoplasms. In *Hematopathology*. Saunders/Elsevier ed. Philadelphia, PA (USA). 2011; pgs: 410-435.
- Swerdlow SH et al. Plasma cell neoplasms. In *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 2008; pgs: 200-213