

Patología hematolinfoide

El Rincón del Pato



CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS DE ORIGEN LINFOIDE

Atendiendo a la OMS, las neoplasias linfoides se clasifican de la siguiente manera; a continuación, se expone una selección parcial de la misma:

Neoplasias de precursores de células B

- Leucemia/linfoma linfoblástico B

Neoplasias maduras de origen B

- Linfomas de Hodgkin
- Leucemia linfática crónica B
- Linfoma folicular
- Linfoma del manto
- Linfoma B difuso de células grandes
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma MALT
- Linfoma linfoplasmocítico

Afectación medular principalmente:

- Tricoleucemia
- Mieloma múltiple

Neoplasias de precursores de células T

- Leucemia/linfoma linfoblástico T

Neoplasias maduras de origen T/NK

- Micosis fungoide/Síndrome de Sézary
- Linfoma angioinmunoblástico de células T

Marcadores inmunohistoquímicos

Linfocito B	CD20, CD79a
Linfocito T	CD2, CD3, CD4, CD5, CD7
Células plasmáticas	CD38, CD138, MUM1

LINFOMAS DE HODGKIN

Es un síndrome linfoproliferativo derivado de células B con preferencia por los ganglios cervicales y mediastínicos. Afecta mayoritariamente a varones y presenta dos picos de incidencia: entre los 20-30 años y alrededor de los 60 años.

En aproximadamente un 20-50% de los casos se asocia a infección por el virus de Epstein-Barr (VEB).

Clínica

Es asintomático en más de la mitad de los casos. En más del 80%, la primera manifestación son adenopatías, principalmente axilares y supraclaviculares.

También puede debutar con síntomas B (pérdida de peso involuntaria > 10% en los últimos 6 meses, fiebre y sudoración nocturna) o con prurito, que en ocasiones precede al diagnóstico varios meses.

Recuerda

Linfoma de Hodgkin

Asociado a VEB

Adenopatías + síntomas B

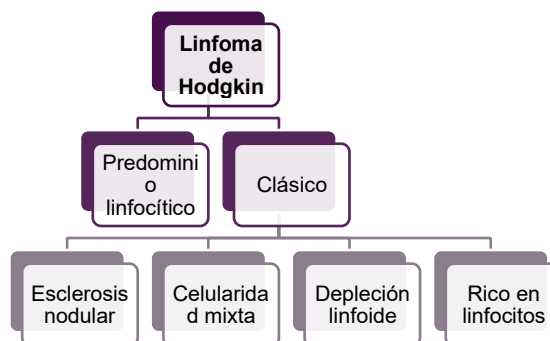
Células de Reed-Sternberg

CD15 +, CD30 + y CD45 -.

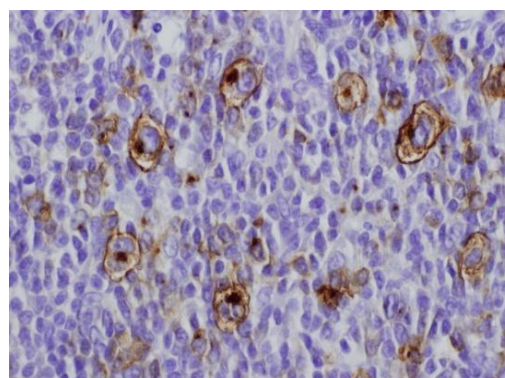
Morfología

A nivel histológico, existen dos entidades principales:

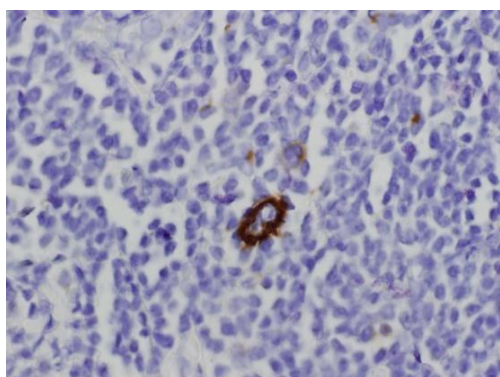
- Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular
- Linfoma de Hodgkin clásico. Este a su vez se divide en 4 tipos:
 - Esclerosis nodular
 - Celularidad mixta
 - Depleción linfoide
 - Rico en linfocitos



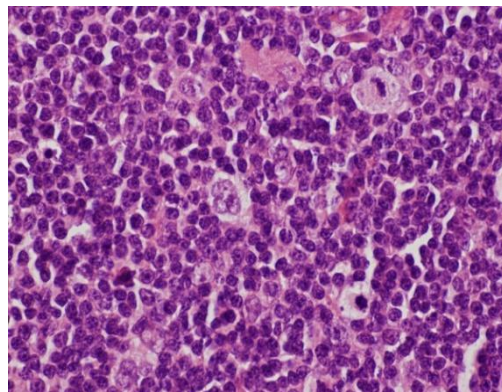
Como característica común a todos los linfomas de Hodgkin, e imprescindible para el diagnóstico, se encuentran unas células neoplásicas características, de gran tamaño, que en las formas clásicas se denominan células de Reed-Sternberg (RS), así como otras variantes, que se describen más adelante. Las células RS del linfoma de Hodgkin clásico son grandes y muestran núcleos dobles en “espejo”, con nucleolos eosinófilos prominentes y halos perinucleares. Su inmunofenotipo clásico es CD15 +, CD30 + y CD45 -. Además, son positivas para PAX5 (factor de transcripción de linfocitos B). Las células neoplásicas llamadas “células de Hodgkin” no son más que variantes mononucleadas de las anteriores, con idénticas características inmunofenotípicas.



Linfoma de Hodgkin clásico. Técnica inmunohistoquímica para CD30. Positividad citoplasmática en una célula de Reed-Sternberg.



Linfoma de Hodgkin clásico. Técnica inmunohistoquímica para CD15. Positividad en las células neoplásicas con patrón de membrana y Golgi.

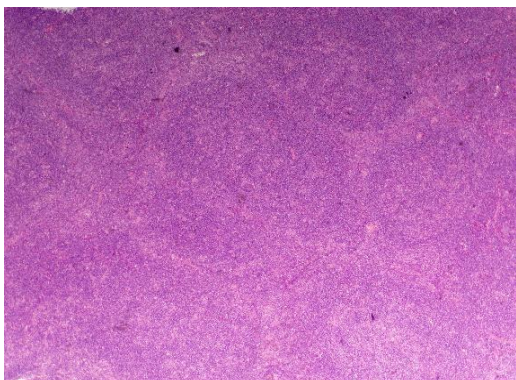


Linfoma de Hodgkin de tipo predominio linfocítico nodular. Se observan células LP características (flecha), de mayor tamaño, con citoplasma claro y núcleos lobulados (“en palomita de maíz”), sobre un fondo rico en linfocitos de aspecto maduro (Tinción H-E).

LH predominio linfocítico nodular

Aparece en alrededor del 5% de los casos y suele tener buen pronóstico, siempre que se presente en estadios localizados, que es lo habitual.

Las células neoplásicas de este tipo de linfoma de Hodgkin, denominadas células LP (de Lymphocyte Predominance en inglés) tienen núcleos multilobulados con morfología en “palomita de maíz”. A diferencia de las formas clásicas, son negativas para los marcadores CD15 y CD30, y positivas para EMA, CD20 y CD45. El fondo muestra un denso infiltrado linfocitario nodular, formado por linfocitos pequeños entremezclados con histiocitos.



Linfoma de Hodgkin de tipo predominio linfocítico nodular. A bajo aumento se observa un patrón nodular difuso compuesto por nódulos grandes, mal delimitados, que borran la arquitectura ganglionar normal (Tinción H-E).

Regla mnemotécnica

LH **P**redominio linfocítico **N**odular

“**PALOMITAS NO**”

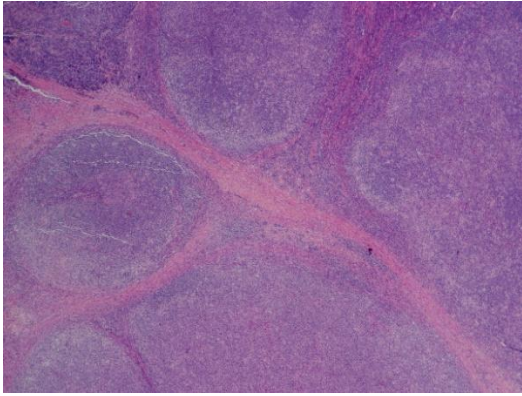
NO CD15/CD30

Célula en **palomita** de maíz

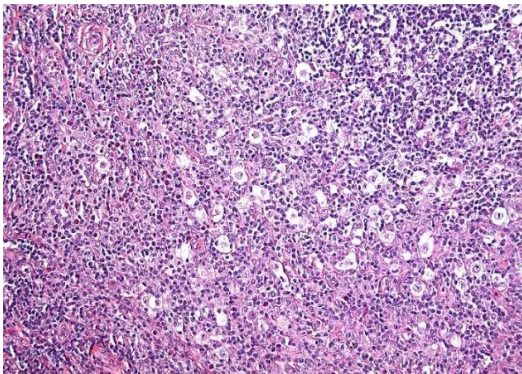
LH tipo esclerosis nodular

Es el más frecuente. Afecta sobre todo a mujeres jóvenes y presenta afectación mediastínica en el 80%.

Las células de RS son de la variante lacunar (siempre que la fijación haya sido en formol), con núcleo único o (poli)lobulado y citoplasma retraído. Existe depósito de colágeno en bandas fibrosas densas rodeando los nódulos tumorales, sobre un fondo polimorfo de eosinófilos, histiocitos, neutrófilos y necrosis.



Linfoma de Hodgkin de tipo esclerosis nodular. A bajo aumento se observa un patrón nodular con células neoplásicas entremezcladas con un infiltrado inflamatorio, delimitadas por densas bandas de colágeno acelulares (Tinción H-E)



Linfoma de Hodgkin de tipo esclerosis nodular. B. Se observan células de Reed Sternberg variante lacunar: células de gran tamaño, con citoplasma abundante y pálido que se retrae durante el proceso de fijación en formol, creando un espacio artificial perinuclear (laguna). El núcleo es frecuentemente multilobulado con nucléolos múltiples (Tinción H-E).

Regla mnemotécnica

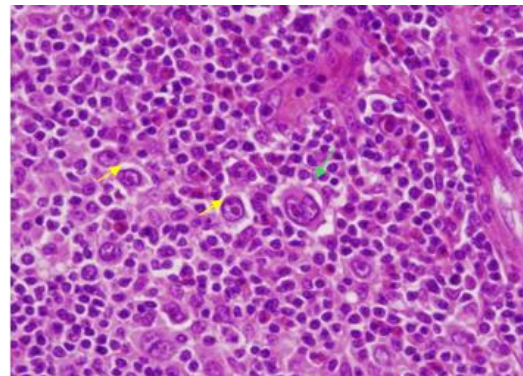
LH esclerosis nodular

NODULAR → LACUNAR

LH tipo celularidad mixta

Es el segundo más frecuente y suele manifestarse con síntomas B y en estadios más avanzados.

Aparecen células de RS clásicas y su variante mononuclear (células de Hodgkin) sobre un fondo inflamatorio difuso heterogéneo de células plasmáticas, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T. Se relaciona con el VEB.



Linfoma de Hodgkin de tipo celularidad mixta. Se observan células de Reed Sternberg clásicas, con núcleos grandes bilobulados, cromatina fina y nucléolos eosinófilos prominentes (flecha verde), así como su variante mononuclear (célula de Hodgkin, flecha amarilla), sobre un fondo inflamatorio heterogéneo rico en linfocitos de aspecto maduro, con presencia variable de eosinófilos, células plasmáticas, histiocitos y neutrófilos (Tinción H-E).

Regla mnemotécnica

LH celularidad mixta

“CELIA VEBE UNA MEZCLA CLÁSICA EN EL BARR”

Celularidad mixta → Células RS **clásica/mononuclear** (uno). Asociado a virus de Epstein-Barr (**VEB**)

LH tipo depleción linfoide

Es el menos frecuente (1%) y el de peor pronóstico, ya que habitualmente se presenta diseminado. Se suele presentar en edades avanzadas o en pacientes con inmunosupresión.

Las células RS son de la variante pleomórfica, de aspecto atípico, habitualmente positivas para VEB, sobre un estroma pobre en linfocitos.

Regla mnemotécnica

DEPLECIÓN LINFOIDE → INMUNOSUPRESIÓN
Para diferenciarlo de la variante linfocítica nodular:
Linfocítico **no**dular → **NO** inmunosupresión

LH rico en leucocitos

Tiene buen pronóstico.

Aparecen células de RS clásicas y variantes mononucleares sobre un denso infiltrado linfocitario de células pequeñas.

Tratamiento

El tratamiento de primera línea consiste en QT +/- RT.

El tratamiento con quimioterapia consiste en el esquema ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina.

La bleomicina es neumotóxica y las antraciclinas (adriamicina) son cardiotóxicas.

Regla mnemotécnica

De mayor a menor frecuencia:

“ESO NO PARECE MUY RICO DE LINFOCITOS”

ESclerosis **N**odular
Celularidad **m**ixta
Rico en linfocitos
Depleción **l**infoide

Regla mnemotécnica

De mejor a peor pronóstico: **“PRECEDE”**

Predominio linfocítico nodular

Rico en linfocitos

Esclerosis nodular

CElularidad mixta

DEpleción linfoide

Regla mnemotécnica

Esquema ABVD

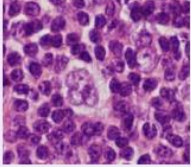
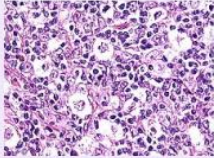
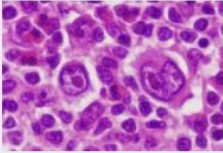
“DAVID Y HODGKIN BEBEN VINO BLANCO A DRIARIO”

Dacarbazina

Vinblastina

Bleomicina

Adriamicina

LINFOMA HODGKIN	CÉLULA DE RS/VARIANTE	FONDO	HISTOLOGÍA
Predominio linfocítico nodular	Palomita de maíz	Infiltrado linfocitario nodular	
Esclerosis nodular	Lacunar	Fondo polimorfo + colágeno	
Celularidad mixta	RS clásica/célula de Hodgkin	Inflamatorio difuso	
Depleción linfoide	RS pleomórfica	Hipocelular	
Rico en linfocitos	RS clásica	Infiltrado linfocitario	

LINFOMAS NO HODGKIN/SLPC

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS B

Leucemia linfática crónica (LLC)/Linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL)

Es un síndrome linfoproliferativo B que se caracteriza por la proliferación de linfocitos B inmunocompetentes. Invade médula ósea y sangre periférica (forma leucémica). También puede afectar ganglios linfáticos (linfoma). Presenta un ligero predominio en varones, en torno a los 60 años. Se considera de baja agresividad.

La evolución de esta leucemia a formas más agresivas, como el linfoma B difuso de células grandes, no es rara, y se conoce como síndrome de Richter.

Las anomalías genéticas más frecuentemente asociadas son las deleciones 13q, 11q y 17p, y la trisomía 12q.

Clínica

En alrededor del 70% de los casos es asintomática y se detecta como hallazgo casual en una analítica por linfocitosis (> 85%). Cuando se vuelve sintomática, aparecen manifestaciones inespecíficas como astenia, anorexia y pérdida de peso, y aproximadamente la mitad de los pacientes presenta al diagnóstico adenopatías bilaterales simétricas generalizadas y hepatoesplenomegalia.

Conforme progresa la invasión tisular pueden desarrollarse síntomas B, síndrome anémico (por aplasia pura de serie roja de origen infiltrativo, anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva o hiperesplenismo), infecciones de repetición (por hipogammaglobulinemia) y trombopenia, además de incrementarse el riesgo de

desarrollar otras neoplasias o trastornos autoinmunes.

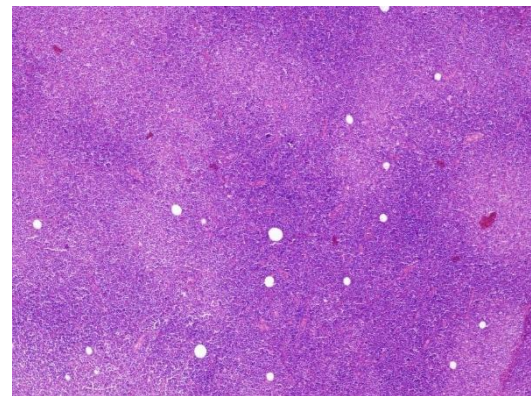
Morfología

En el frotis de sangre periférica aparecen linfocitos maduros de pequeño tamaño con sombras de Gümprecht (linfocitos rotos por fragilidad).

En el linfoma, se produce un borramiento difuso de la arquitectura ganglionar debido a un infiltrado de linfocitos maduros de pequeño tamaño, con cromatina condensada y escaso citoplasma. Entremezclados, aparecen linfocitos de mayor tamaño agrupados en los denominados centros de proliferación, los cuales se consideran característicos y patognomónicos cuando están presentes.

El inmunofenotipo clásico es CD5+ y CD23+, junto con restricción de cadenas ligeras, hallazgo fundamental para el diagnóstico, ya que indica la clonalidad de la población linfoide B (expresión de una única cadena ligera, kappa o lambda).

La mutación de TP53 confiere un peor pronóstico, mientras que la hipermutación de IgV/H, que aparece con más frecuencia en jóvenes, es de mejor pronóstico.



Leucemia linfática crónica, centros de proliferación. Se observa, a bajo aumento, una proliferación difusa de células linfoides de pequeño tamaño (zonas basófilas), borrando completamente la arquitectura ganglionar normal. Destacan de forma característica zonas de coloración pálida que corresponden a los centros de proliferación (pseudofolículos), considerados patognomónicos de esta entidad (Tinción H-E).

Tratamiento

En casos asintomáticos, la mayoría de los pacientes no se tratan (abstención terapéutica).

En caso de aparecer signos o síntomas:

- Jóvenes: obinutuzumab (anti-CD20) + venetoclax
- Mayores: iBTK (inhibidores TK de Bruton)

El venetoclax puede provocar síndrome de lisis tumoral y los iBTK son cardiotóxicos.

Regla mnemotécnica

“LOS JÓVENES ESTÁN OBINUBILADOS POR EL VENENO; LOS MAYORES SON MUY BRUTOS”

Jóvenes → **O**binutuzumab + **v**enetoclax
Mayores → iTK de **B**ruton

Tricoleucemia

Es un síndrome linfoproliferativo B poco frecuente y asociado a la radiación y el benceno.

Clínica

Presenta manifestaciones clínicas derivadas de la pancitopenia y esplenomegalia masiva (90%). Las adenopatías son poco frecuentes. Son habituales las infecciones oportunistas (*Legionella* principalmente) y se ha descrito asociación con vasculitis, especialmente panarteritis nodosa (PAN).

Morfología

En sangre periférica aparece de forma característica monocitopenia. Los linfocitos tienen núcleos ovalados o reniformes con vellosidades citoplasmáticas (tricleucocito o célula peluda). La biopsia de médula ósea muestra una médula hipercelular infiltrada por pequeñas células linfoides con núcleos ovalados y citoplasma pálido abundante, que confieren un aspecto característico de

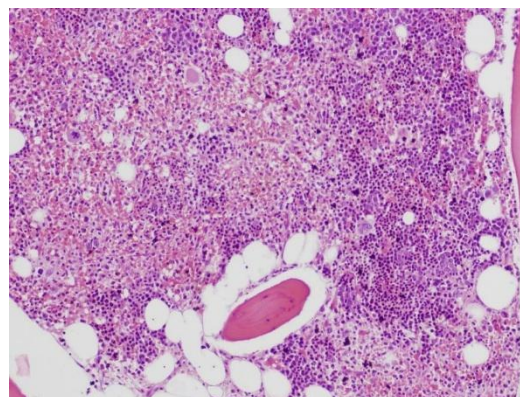
«huevo frito». Es frecuente la presencia de fibrosis reticulínica.

Es importante destacar que las células presentan positividad para la tinción con fosfatasa ácida resistente al tartrato y mutación BRAF.

Expresa marcadores pan-B (CD19, CD20 y CD22 de marcada intensidad) junto con CD25. Además, muestra positividad para CD103 y Anexina A1, marcadores muy típicos de la Tricoleucemia.

Recuerda

Edad avanzada
Linfocitosis + sombras de Gümprich en SP
Síndrome de Richter → evolución a LBDCG
Hipermutación IgV/H → Buen pronóstico



Tricoleucemia. La biopsia de médula ósea muestra una marcada hipercelularidad a expensas de una infiltración intersticial de linfocitos de citoplasma pálido abundante, con núcleos redondeados o arriñonados, en relación con abundantes hematíes (“lagos hemáticos” típicos de la tricoleucemia). En la parte derecha de la imagen se observa la mayor parte del tejido hematopoyético residual (Tinción H-E).

Tratamiento

El tratamiento con cladribina (análogo de las purinas) consigue remisión completa en más del 95% de los casos.

Recuerda

Pancitopenia + esplenomegalia masiva
Asociación a PAN y infección por *Legionella*
Mielofibrosis
Fosfatasa ácida resistente al tartrato, CD103+
Tratamiento con cladribina

Regla mnemotécnica

“TRINA ES CLADRIBIDENTE”
Tricoleucemia → **Cladribina**

LINFOMAS NO HODGKIN

Regla mnemotécnica

Mutaciones genéticas características

Linfoma de Burkitt → **t(8;14)**

(La B parece un 8)

Linfoma del Manto → **t(11;14)**

(La M son dos “1” besándose)

Linfoma Folicular → **t(14;18)**

(“FOurteen” en inglés)

Linfoma folicular

Se origina a partir de linfocitos B del centro germinal, y se asocia de forma característica a la translocación t(14;18), que condiciona la sobreexpresión de Bcl2.

Clínica

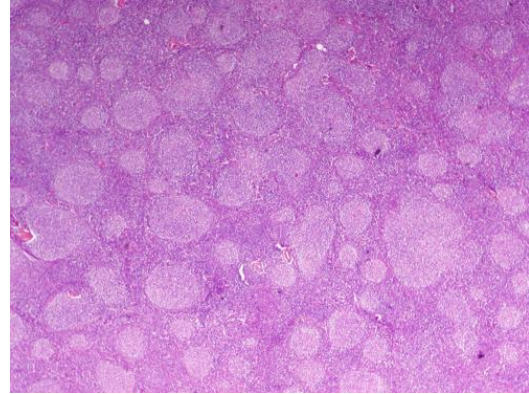
Es común la presencia de adenopatías indoloras generalizadas, simétricas. Los síntomas B son infrecuentes.

Morfología

Presenta un patrón de crecimiento nodular, con folículos muy próximos entre sí (back to back), de aspecto uniforme y monótono, con pérdida de la polarización del centro germinal y de macrófagos con cuerpos tingibles. Con frecuencia los folículos neoplásicos están formados predominantemente por centrocitos (células pequeñas de citoplasma escaso y núcleo irregular, sin nucleolo) y no presentan prácticamente mitosis, al contrario que los folículos normales.

En el estudio inmunohistoquímico, las células neoplásicas muestran positividad para marcadores del centro germinal como

CD10 y Bcl6, positividad también para Bcl2 y bajo índice proliferativo con Ki67; estos dos últimos marcadores ayudan a distinguir el linfoma de la hiperplasia folicular.



Linfoma folicular (ganglio linfático). Se observa un patrón nodular, con folículos que borran y sustituyen la arquitectura ganglionar normal. Estos folículos neoplásicos carecen de polarización del centro germinal (ausencia de zona clara/zona oscura) y presentan una celularidad más homogénea, a diferencia de los folículos reactivos. No se observan macrófagos con cuerpos tingibles

Recuerda

t(14;18) Bcl2
Adenopatías generalizadas
Patrón “back to back”
CD10+, Bcl2/Bcl6 +

Tratamiento

Si está asintomático → Estrategia *watch & wait*.

Si aparecen signos o síntomas, se indica tratamiento con R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina y Prednisona). Ante una recaída, puede considerarse el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Recuerda

Tratamientos del linfoma folicular

Estrategia *watch & wait* → asintomático
R-CHOP
TPH → recaídas

Recuerda
Rituximab
Ciclofosfamida
Hydroxydaunorubicina (Adriamicina)
Oncovin® (Vincristina)
Prednisona

Regla mnemotécnica
ADRIÁN ACABÓ PRESO POR ROBAR VINO
EN UN CIRCO
Adriamincina
Prednisona
Rituximab
Vincristina
Ciclofosfamida

Linfoma del manto

Su nombre se debe a su hipotético origen, en al menos parte de los casos, en las células B vírgenes (*naive*), pregerminales, del folículo linfoide (células del manto folicular). Es agresivo, pero los últimos avances terapéuticos han permitido pasar de una mediana de supervivencia de menos de 3 años a más de 6. Afecta con mayor frecuencia a los varones, entre la 5ª y 6ª década.

Se asocia de forma característica a la translocación t(11;14), que condiciona la sobreexpresión de Ciclina D1.

Clínica

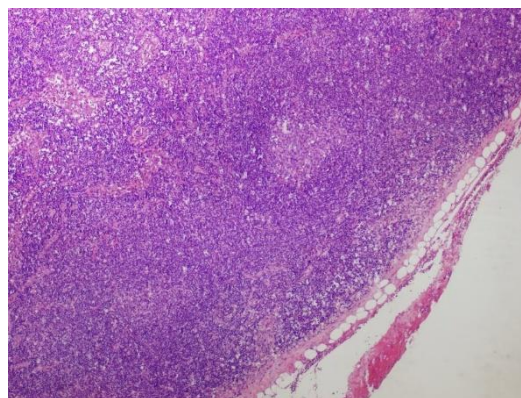
La mayoría de los pacientes presentan linfadenopatías al momento del diagnóstico. Es frecuente la afectación medular, de sangre periférica y extraganglionar ("poliposis linfomatoide" en el colon, afectación de anillo de Waldeyer, etc).

Morfología

Generalmente existe un borramiento difuso de la arquitectura ganglionar, a veces interrumpido por centros germinales residuales. Se observa una proliferación

difusa y homogénea de linfocitos pequeños, con núcleos irregulares y frecuentemente hendidos, acompañados de algunos histiocitos dispersos.

En el estudio inmunohistoquímico, las células neoplásicas expresan, además de marcadores B, ciclina D1 y CD5, un perfil típico del linfoma del manto.



Linfoma de células del manto. Se observa el borramiento de la arquitectura normal del ganglio linfático por un infiltrado difuso y monomorfo de linfocitos neoplásicos, con dos centros germinales residuales (flechas) (Tinción H-E).

Tratamiento

En líneas generales, se hace esquema R-CHOP. En caso de recaídas o ser refractario al tratamiento, se emplea terapia CAR-T.

Recuerda
Muy agresivo
t(11;14) Ciclina D1
Afectación extraganglionar
R-CHOP/CAR-T

Linfoma MALT

Es un linfoma de la zona marginal extraganglionar que asienta en el tejido linfoide asociado a las mucosas. Su forma de presentación más frecuente es la gástrica.

Linfoma MALT gástrico

Es el segundo tumor gástrico maligno más frecuente tras el adenocarcinoma. Es el segundo tumor gástrico maligno más frecuente tras el adenocarcinoma. Se trata de una proliferación neoplásica B de comportamiento indolente que asienta generalmente en un contexto de inflamación crónica. De hecho, en la inmensa mayoría de los casos se asocia a infección por *Helicobacter pylori*. En estos casos la erradicación del microorganismo consigue la remisión en el 90% de los casos.

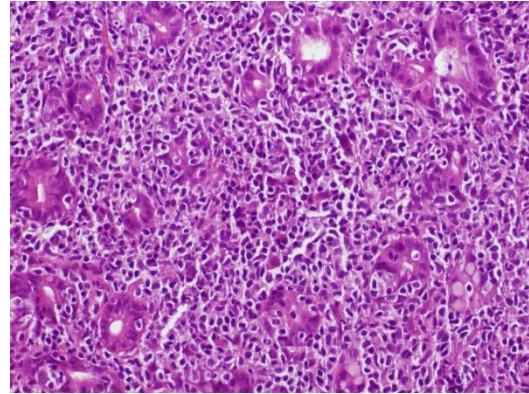
Es importante determinar la translocación t(11;18), presente en el 30-50% de los casos, ya que se asocia con mayor frecuencia a linfomas MALT más agresivos y con diseminación a otros órganos. Además, suele relacionarse con cepas de *H. pylori* CagA+ y predice fracaso de la erradicación del HP.

Clínica

Aparecen síntomas inespecíficos como epigastralgia, pirosis o dispepsia. En algunos casos puede observarse también hematemesis, melenas y síntomas constitucionales.

Morfología

Es importante para establecer el diagnóstico la presencia de lesiones linfoepiteliales con ≥ 3 linfocitos neoplásicos por glándula gástrica. ≥ 3 linfocitos neoplásicos por glándula gástrica. Presenta diferenciación plasmocítica en el 40% de casos, patrón difuso o vagamente nodular, frecuentemente centros germinales reactivos, expresión inmunohistoquímica de CD19/CD20 y restricción de cadenas ligeras concordantes con su estirpe B y naturaleza clonal.



Linfoma MALT gástrico. Se observa un infiltrado difuso de células linfoides de pequeño tamaño, con núcleos irregulares y citoplasma claro, que infiltra y destruye las glándulas gástricas formando las denominadas lesiones linfoepiteliales (LLE). La presencia de linfocitos B intraglandulares (flechas) es necesaria para establecer el diagnóstico de linfoma MALT.

Recuerda

MALT gástrico
Helicobacter pylori
t(11;18) → agresivo

Linfoma B difuso de células grandes

Es una categoría heterogénea, no una sola enfermedad. El comportamiento suele ser muy agresivo, por lo que el tratamiento ha de ser instaurado lo más rápido posible tras el diagnóstico.

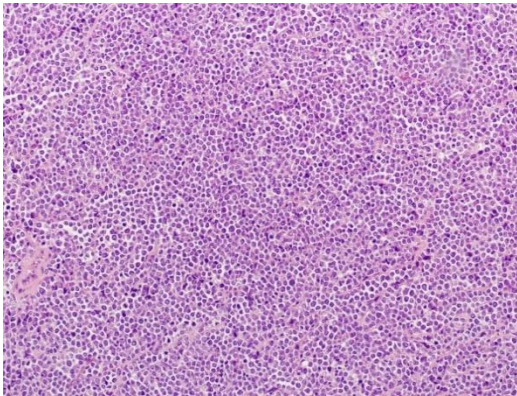
Se puede asociar a inmunodeficiencia, tanto congénita como adquirida, y a estados de inmunosupresión (trasplante, etc.); en estos casos se asocia generalmente a infección por el virus de Epstein-Barr.

Clínica

La localización y manifestación clínica más frecuentes son las adenopatías, pero son también comunes los casos extraganglionares, en prácticamente cualquier órgano. Entre éstos podríamos citar los linfomas B de células grandes primarios del SNC o los primarios mediastínicos (previamente conocidos como “linfomas B de células grandes mediastínicos esclerosantes”).

Morfología

Se observa un borramiento de la arquitectura ganglionar, con un crecimiento difuso de células grandes que muestran marcado pleomorfismo, citoplasmas abundantes y nucléolo/s prominentes. En las variantes más anaplásicas pueden apreciarse células multinucleadas que recuerdan a las de Reed-Sternberg. El perfil inmunohistoquímico muestra expresión de marcadores de linaje B, como CD19, CD20 y CD79a.



Linfoma B difuso de células grandes (transformación de linfoma folicular previo). Se observa pérdida de la arquitectura folicular, con proliferación difusa y monomorfa de células de gran tamaño. (Tinción H-E).

Tratamiento

En líneas generales, se hace esquema R-CHOP. En caso de recaídas o ser refractario al tratamiento, se emplea terapia CAR-T anti-CD19.

Linfoma de Burkitt

Linfoma de linfocitos B maduros de comportamiento muy agresivo, más típico de la infancia.

Está estrechamente relacionado con la translocación t(8;14) que condiciona la sobreexpresión del oncogén *c-myc*.

Clínica

Existen dos variedades:

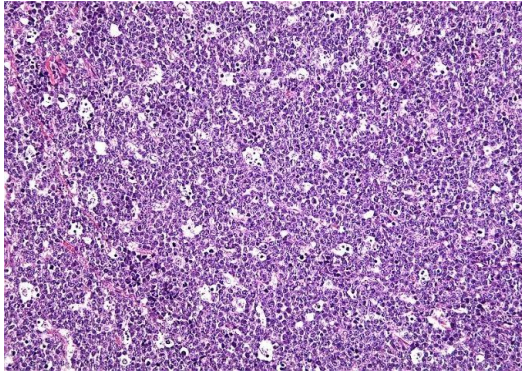
- Variedad endémica en África, estrechamente relacionada con el VEB, con afectación típica de la mandíbula.
- Variedad esporádica, que se manifiesta como una masa abdominal en el 70% de los casos y no se relaciona con el VEB.

Morfología

Se observa un infiltrado difuso de linfocitos de mediano tamaño, monótonos, con citoplasma basófilo y núcleos con varios nucleolos pequeños. Existen frecuentes mitosis. El infiltrado neoplásico confiere un fondo azul oscuro sobre el que se observan espacios claros dispersos, que corresponden a macrófagos cargados de cuerpos apoptóticos, lo que origina el característico patrón en “cielo estrellado”.

Marcadores inmunohistoquímicos

Marcadores B y de centro germinal, muy elevado índice proliferativo con Ki67 (típicamente más del 90 %) y negatividad para Bcl2.



Linfoma de Burkitt. Se observa una proliferación monótona y cohesiva de células linfoides, con núcleos redondos u ovalados, cromatina fina y nucléolos visibles, en ocasiones múltiples. Dispersos entre el infiltrado neoplásico se identifican macrófagos de cuerpo tingible, con citoplasma pálido y abundante cargado de cuerpos apoptóticos que le confieren el característico patrón en “cielo estrellado” (Tinción H-E).

Tratamiento

Debido a la elevada agresividad que presenta, es importante realizar profilaxis del SNC (intratecal).

El esquema general es quimioterapia con Rituximab. Existe riesgo de síndrome de lisis tumoral debido a la gran destrucción celular (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y deterioro de la función renal), por lo que se suele realizar profilaxis con alopurinol o rasburicasa (transforma el ácido úrico en alantoína, más fácilmente eliminable por el riñón).

Recuerda

Asociado a VEB
Adenopatías
SNC y mediastino
CD79a+
R-CHOP/CAR-T

Recuerda

t(8;14) c-myc
Endémico → VEB
Esporádico → Masa abdominal
Patrón en “cielo estrellado”
↑Ki67, CD20+
Profilaxis SNC

Micosis fungoide

Síndrome de Sézary

La micosis fungoide es un linfoma T CD4 + cutáneo. Normalmente es indolente, con una progresión muy lenta. Afecta a adultos y personas mayores.

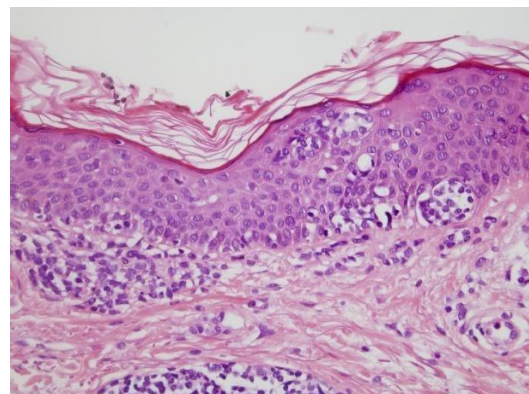
Clínica

Se desarrolla en 3 fases, desde lesiones eccematosas en zonas no fotoexpuestas hasta placas y tumores cutáneos elevados que con frecuencia se ulceran e infectan.

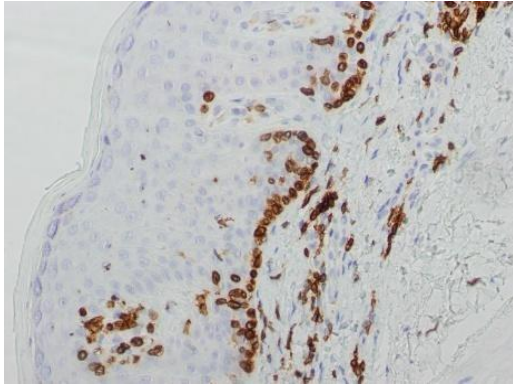
La leucemización de la micosis fungoide se denomina Síndrome de Sézary y es característica la triada de eritrodermia pruriginosa generalizada (típica facies leonina), adenopatías y células de Sézary en sangre periférica, con muy mal pronóstico.

Morfología

En la micosis fungoide se observa un infiltrado epidermotrópico de linfocitos T neoplásicos atípicos, con núcleos irregulares de aspecto cerebriforme, que afecta a la epidermis y a la porción superior de la dermis. En las etapas iniciales suele apreciarse un infiltrado linfocitario superficial dérmico de disposición en banda.



Micosis fungoide. Infiltrado linfocitario que muestra epidermotropismo prominente con migración de linfocitos atípicos hacia la epidermis. La flecha señala un microabsceso de Pautrier (flecha).



Micosis fungoide. Tinción inmunohistoquímica para CD3. Se observa epidermotropismo, con un Infiltrado en banda a lo largo de la línea basal que muestra positividad intensa para CD3.

También son característicos los microabscesos de Pautrier, formados por pequeños nidos intraepidérmicos de linfocitos atípicos, a menudo con un halo claro perinuclear.

Recuerda

T CD4+
Núcleos “cerebriformes”
Leucemización → Síndrome de Sézary
Microabscesos de Darier Pautrier

Recuerda

Tríada del Síndrome de Sézary
Eritrodermia generalizada
Células de Sézary
Adenopatías

Tratamiento

A diferencia de la micosis fungoide, el síndrome de Sézary es muy agresivo con un pronóstico nefasto. El tratamiento se basa en quimioterapia intensiva, fotoaféresis y mogamulizumab (anticuerpo monoclonal frente al receptor CCR4 del linfocito T).

Regla mnemotécnica

SÉZARY MOGA (MOLA) MUCHO
Síndrome de **Sézary** → **Mogamulizumab**

Linfoma angioinmunoblástico de células T

El linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL) es un subtipo periférico raro de células T maduras y representa aproximadamente el 1–2% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH), constituyendo el segundo subtipo más frecuente de linfoma T periférico en el mundo occidental. Se origina a partir de la proliferación monoclonal de células Th foliculares (TFH).

Afecta predominantemente a adultos de edad avanzada, con ligero predominio en varones. Se presenta habitualmente en estado avanzado al momento del diagnóstico en más del 90% de los casos, con un pronóstico desfavorable.

Presenta una estrecha relación con el virus de Epstein-Barr, el cual se detecta, paradójicamente, en las células B grandes del fondo inflamatorio y no en las células TFH neoplásicas.

Clínica

Los síntomas B son frecuentes y suelen estar presentes en el momento del diagnóstico. También es habitual la linfadenopatía generalizada y la hepatoesplenomegalia, así como las lesiones cutáneas.

La intensa desregulación inmune característica de la enfermedad condiciona la aparición de manifestaciones autoinmunes, entre las que destacan la anemia hemolítica autoinmune, la trombocitopenia inmune, la artritis, la vasculitis leucocitoclástica y las alteraciones tiroideas. Además, existe una mayor predisposición a infecciones oportunistas y los pacientes pueden presentar manifestaciones relacionadas con un aumento de permeabilidad vascular como edema periférico, derrame pleural y ascitis. En los casos más avanzados o agresivos, puede desarrollarse un síndrome hemofagocítico (HLH).

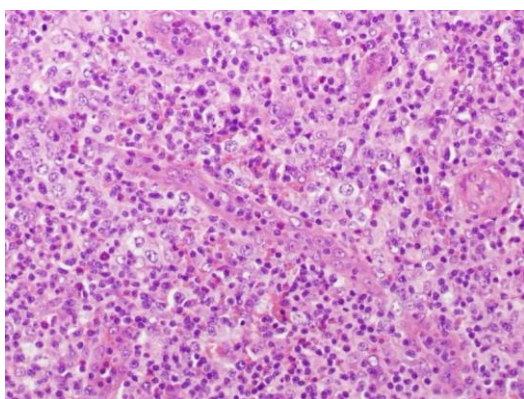
Analíticamente, la hipergammaglobulinemia policlonal es un hallazgo característico y frecuente.

Morfología

Aparece un borramiento parcial o total de la arquitectura ganglionar normal. El rasgo más característico es la proliferación arboriforme de vénulas de endotelio alto (HEV), así como una expansión irregular de células dendríticas foliculares (FDC) más allá de los límites de los centros germinales. Los folículos reactivos están habitualmente deplecionados o destruidos.

El infiltrado es polimórfico y heterogéneo, compuesto por una mezcla de linfocitos T y B reactivos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos. Las células neoplásicas son de tamaño intermedio-grande, con citoplasma claro o pálido y halo perinuclear, y se sitúan preferentemente en la periferia de las HEV. Es frecuente la presencia de células B grandes EBV-positivas dispersas, secundarias a la inmunodeficiencia del microentorno tumoral.

Las células TFH neoplásicas expresan marcadores de diferenciación TFH: CD3+, CD4+, CD10+, BCL6+.



Linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL). Se observa un infiltrado polimorfo y heterogéneo, compuesto por eosinófilos, linfocitos de diferentes tamaños, histiocitos y células plasmáticas. Las células TFH neoplásicas son de tamaño pequeño a mediano, con núcleo ovalado, cromatina laxa y citoplasma abundante y pálido, y se localizan formando agregados perivasculares rodeando las vénulas de endotelio alto (HEV). Estas muestran una proliferación arboriforme característica (hipervascularización).

Tratamiento

El tratamiento se realiza principalmente con el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) en combinación con inhibidores de la histona desacetilasa (HDACi), ya que esta estrategia ha demostrado mejorar de forma significativa la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con CHOP en monoterapia.

En pacientes respondedores, la consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) mejora los resultados, con una supervivencia libre de progresión a 5 años en torno al 40%.

Sin embargo, el AITL es una neoplasia de curso clínico agresivo y pronóstico desfavorable: la supervivencia mediana es inferior a 3 años y la supervivencia global a 5 años se sitúa alrededor del 30–35%.

Recuerda

Relación con VEB
Hipergammaglobulinemia policlonal
Desregulación inmune
Proliferación arboriforme de HEV + FDC
Tratamiento: CHOP ± HDACi

LEUCEMIAS AGUDAS

La leucemia aguda es una proliferación neoplásica clonal de células inmaduras (blastos) en la médula ósea.

Estas neoplasias se clasifican en dos grupos según el precursor celular de la que se origine:

- Leucemia mieloide aguda (LMA): deriva del precursor mieloide.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA): deriva del precursor linfoide.

Las leucemias presentan un curso muy agudo. Las manifestaciones clínicas que son comunes a ambos tipos de leucemias derivan principalmente de la pancitopenia que se produce, ocasionando síndrome anémico, infecciones y hemorragias o petequias.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Se produce a partir de un precursor mieloide (eritrocitos, monocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos y plaquetas). Es mucho más frecuente en adultos (80%).

Las alteraciones genéticas más relevantes incluyen t(8;21), inv(16) y t(15;17), que en conjunto se asocian a un pronóstico más favorable, y las mutaciones en FLT3, que se relacionan con un peor pronóstico.

Recuerda

Mutaciones

Buen pronóstico → t(15;17), t(8;21), inv(16)

Mal pronóstico → FLT3

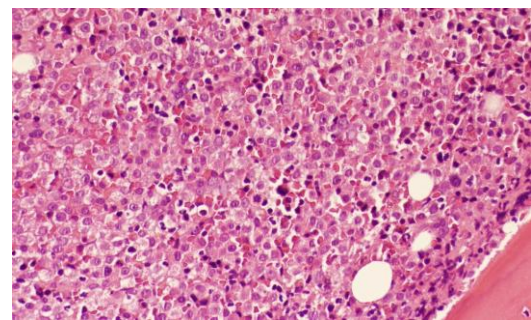
Leucemia aguda promielocítica

Esta variante de la LMA corresponde a la antigua M3, con t(15;17) en el gen PML-RAR α .

Es característica en esta leucemia la coagulación intravascular diseminada (CID) como consecuencia de la liberación de factor tisular por los blastos leucémicos, provocando una activación inadecuada de la cascada de coagulación, sobre todo tras inicio del tratamiento. Es potencialmente mortal debido al alto riesgo hemorrágico, principalmente del SNC.

Morfología

Existen varias variantes morfológicas de LPA, siendo la más frecuente la forma hipergranular, en la que se observan promielocitos atípicos grandes, con núcleo de gran tamaño, a menudo reniforme o bilobulado, y citoplasma densamente cargado de gránulos azurófilos de tonalidad púrpura. Además, son característicos los bastones de Auer, agregados azurófilos compuestos por proteínas lisosomales como la mieloperoxidasa.



Leucemia mieloide aguda. La médula ósea aparece reemplazada por grandes células blásticas mieloides atípicas, con citoplasma pálido y abundante, núcleos grandes de cromatina fina y nucleolos prominentes. Aparecen escasos precursores maduros, así como adipocitos residuales aislados (Tinción H-E).

Recuerda
LMA t(15;17) → PML/RARα Bastones de Auer Coagulación intravascular diseminada Tratamiento: ATRA + ATO

Tratamiento

El tratamiento estándar de la LMA está constituido por dos fases:

- Inducción: antraciclina (3 días) + citarabina (7 días). Es el llamado esquema 3 + 7.
- Postinducción: QT/alo-TPH

En ancianos, se usa el esquema azacitidina + venetoclax.

Recientemente, se ha aprobado la midostaurina (un inhibidor de la proteína FLT3) en combinación con quimioterapia convencional.

La leucemia mieloide promielocítica responde muy bien al ácido transretinoico (ATRA) y, actualmente, el tratamiento estándar combina ATRA con trióxido de arsénico (ATO), logrando tasas muy altas de remisión y supervivencia.

Recuerda
Leucemia mieloide aguda Inducción → Antraciclina (3 días) + citarabina (7 días) Ancianos → Azacitidina + venetoclax

Regla mnemotécnica
LOS MARTES, LOS JÓVENES SE CITAN EN ANTROS Y LOS ANCIANOS VENERAN A AZA Tratamiento LMA Jóvenes → Antraciclina (3 días) + citarabina (7 días) Ancianos → Azacitidina + venetoclax

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B/T

Son neoplasias formadas por células B (pre-B) o células T (pre-T) inmaduras.

La leucemia linfoblástica aguda ocurre en niños en aproximadamente el 80% de los casos y, en su variante de estirpe B, constituye la neoplasia pediátrica más frecuente. La forma de linfoma, por el contrario, se observa con mayor frecuencia en adultos.

Es importante destacar la t(9;22) del cromosoma Filadelfia, que transloca los genes BCR/ABL, confiriendo muy mal pronóstico.

Clínica

Tanto en la leucemia linfoblástica aguda B como en la T aparecen síntomas similares derivados de la insuficiencia medular, debida al desplazamiento de las series hematopoyéticas normales y a la supresión de la hematopoyesis eficaz por la proliferación de blastos, así como de la infiltración extramedular, aunque con algunas diferencias clínicas relevantes.

LLA-B

- Síndrome de insuficiencia medular más marcado: anemia, trombopenia (aumento del riesgo de hemorragias) y neutropenia (aumento del riesgo de infecciones).

- Dolor óseo y artralgias por infiltración ósea y del periostio, muy típico en niños.
- Hepatoesplenomegalia frecuente.
- Posible afectación del sistema nervioso central.

LLA-T

- Síndrome de insuficiencia medular (anemia, trombopenia, neutropenia).
- Síntomas generales: fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso.
- Masa mediastínica anterior, que puede causar compresión de la vía respiratoria o de grandes vasos, incluido síndrome de vena cava superior.
- Adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia.

LLA - B	LLA - T
Dolor óseo y artralgias	Síntomas B
Afectación SNC	Masa mediastínica + adenopatías
Síndrome de insuficiencia medular	
Hepatoesplenomegalia	

Morfología

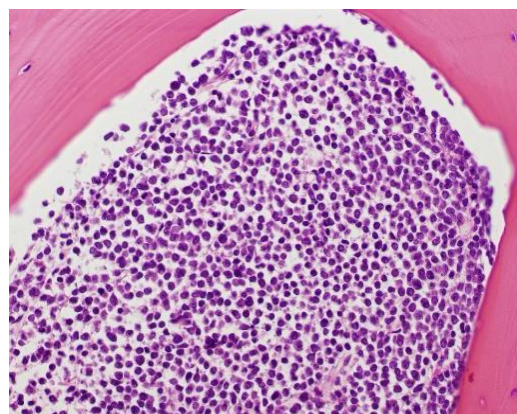
En sangre periférica se objetivan citopenias (anemia, neutropenia y trombopenia) con presencia de blastos; sin embargo, en aproximadamente un 10-20% de los casos la enfermedad puede presentarse sin blastos circulantes (leucemia aleucémica). Presenta, además, una tasa mitótica alta debido a su comportamiento agresivo.

La médula ósea es hiper celular, con un porcentaje de blastos superior al 20% que desplaza a las restantes series

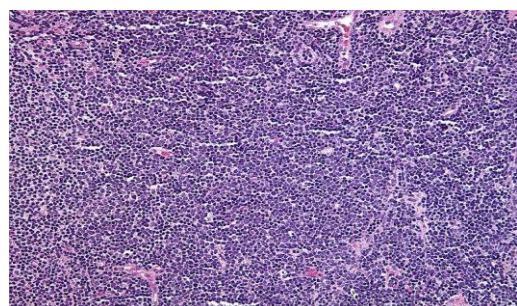
hematopoyéticas normales. Las células son de tamaño pequeño o mediano, con escasa variabilidad morfológica, citoplasma basófilo escaso y un núcleo grande, en ocasiones indentado. La cromatina es fina y de distribución uniforme. En el subtipo Burkitt-like (LLA-B) pueden observarse vacuolas citoplasmáticas prominentes y está asociado al VEB. Por otra parte, el HTLV-1 se asocia a la LLA-T.

Marcadores inmunohistoquímicos:

- Células inmaduras: TdT, CD34
- Linfocitos B: CD20, CD79a. El CD10 (CALLA) se detecta en la LAL-B común
- Linfocitos C: CD3, CD4, CD5



Leucemia linfoblástica aguda B. A. Se observa una médula ósea hiper celular, con sustitución de los elementos medulares normales por una población monótona de linfoblastos.



Linfoma linfoblástico T/Leucemia linfoblástica aguda T. Se observa una proliferación difusa y monomorfa de linfoblastos T de pequeño y mediano tamaño, con escaso citoplasma, núcleos irregulares, cromatina fina y nucleolos poco evidentes.

Tratamiento

Como prevención de las recidivas meníngeas, se realiza profilaxis intratecal con metotrexato + Ara-C + esteroides.

- Tratamiento de inducción: vincristina, prednisona, L-asparaginasa y daunorrubicina.
- Tratamiento de Postinducción: QT/alo-TPH

En caso de recidiva o recaída, se utiliza terapia CAR-T / inotuzumab ozogamicina (anti-CD22 + citotóxico). Como efecto adverso típico está el síndrome de obstrucción sinusoidal.

Para la LLA Filadelfia positiva se añade a la quimioterapia imatinib (inhibidor de la tirosin quinasa), confiriendo altas tasas de supervivencia.

Regla mnemotécnica

OLALLA PREFIERE VINO Y ASPÁRRAGOS PARA CADA UNO

LLA → **PREDNISONA**, **VINCRISTINA**,
ASPARAGINASA, **DAUNORRUBICINA**

Recuerda

Leucemia linfoblástica aguda

Intratecal → metotrexato + Ara-C + esteroides

Inducción → vincristina, prednisona, L-asparaginasa y daunorrubicina

Recidiva/recaída → CAR-T / inotuzumab ozogamicina

NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Linfoma linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Waldenström)

Es un tipo de linfoma no Hodgkin caracterizado por una proliferación monoclonal de linfocitos B que secreta Ig (habitualmente IgM) e infiltra la médula ósea. En más del 90% de casos expresa la mutación MYD88 L265P.

Clínica

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por un cuadro constitucional (astenia, anorexia), citopenias derivadas de la insuficiencia medular y adenopatías y hepatoesplenomegalia por infiltración tumoral.

Debido a las paraproteínas monoclonales puede desarrollarse un síndrome de hiperviscosidad (macroglobulinemia de Waldenström), que ocasiona manifestaciones neurológicas, oculares, cardíacas y hemorrágicas. También pueden aparecer crioglobulinemias (crioaglutininas), que producen anemia hemolítica, fenómeno de Raynaud y necrosis acra.

Recuerda

Triada de crioglobulinemia

Anemia hemolítica

Fenómeno de Raynaud

Necrosis acra

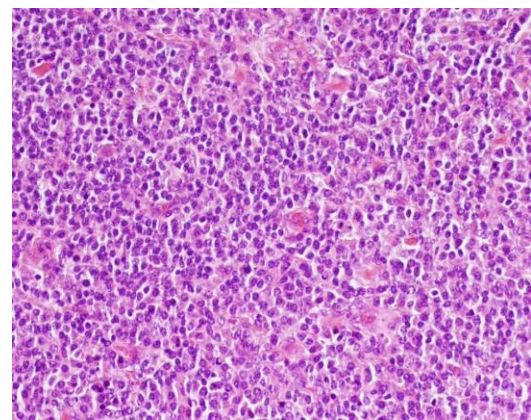
Morfología

Es típico en sangre periférica la disposición “en pila de monedas” de hematíes (fenómeno de *rouleaux*).

En la médula ósea, presenta un patrón de infiltración paratrabecular e intestinal combinado, caracterizado por un infiltrado

linfocitario con células plasmáticas y linfocitos de aspecto plasmocitoide, junto con una frecuente hiperplasia de mastocitos.

Es habitual la presencia de pseudoinclusiones nucleares (cuerpos de Dutcher) y citoplasmáticas (cuerpos de Russell) de inmunoglobulinas en las células plasmáticas, ambas típicamente positivas para PAS. También pueden aparecer macrófagos cargados de hemosiderina.



Linfoma linfoplasmocítico. Se observa un infiltrado difuso compuesto predominantemente por linfocitos pequeños (área superior izquierda), células plasmáticas (área inferior derecha) y linfocitos plasmacitoides (células intermedias).

Regla mnemotécnica

Pseudoinclusiones

“NO DUDES, CITA A RUSSELL”

NUCLEAR → **DUTCHER**

CITOPLASMÁTICA → **RUSSELL**

Marcadores inmunohistoquímicos

Presenta positividad para los marcadores B (CD19 y CD20) y para las células plasmáticas (CD138). También es importante el patrón CD25+/CD22+ débil, muy característico de la macroglobulinemia de Waldenström.

Recuerda
Linfoma linfoplasmocítico
Mutación MYD88
Fenómeno de <i>rouleaux</i>
Cuerpos de Dutcher y Russell
Macroglobulinemia de Waldenström + crioglobulinemia

Tratamiento

Se administra Rituximab junto con otros tratamientos de QT.

Mieloma múltiple

Es una proliferación clonal maligna de células plasmáticas que producen una proteína monoclonal (componente M o paraproteína), frecuentemente IgG, que infiltran la médula ósea. Representa alrededor del 10% de todas las hemopatías malignas y aparece con más frecuencia entre los 60-65 años.

Clínica

La manifestación más frecuente es el dolor óseo (en torno al 70-80%) secundario a las lesiones osteolíticas en “sacabocados”. También es típica la insuficiencia renal crónica, cuyas causas más habituales son la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras monoclonales (riñón de mieloma) y la hipercalcemia, en un contexto de proteinuria de Bence-Jones. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son la anemia normocítica normocrómica, el síndrome de hiperviscosidad y la mayor susceptibilidad a infecciones.

Regla mnemotécnica



Síntomas del mieloma múltiple: CRAB

Calcemia (hipercalcemia)

Renal (insuficiencia renal)

Anemia

Bone (dolores óseos)

Recuerda

Afectación renal del mieloma múltiple

Riñón de mieloma → depósito tubular de proteínas de Bence-Jones

Enfermedad por depósito de cadenas ligeras → depósito mesangial

Síndrome de Fanconi del adulto → acidosis tubular proximal renal

Hiperuricemia, hipercalcemia

Recuerda

Cilindros del mieloma

Proteínas de Bence-Jones (cadenas ligeras monoclonales)

+

Proteínas de Tamm-Horsfall (uromodulina)

Morfología

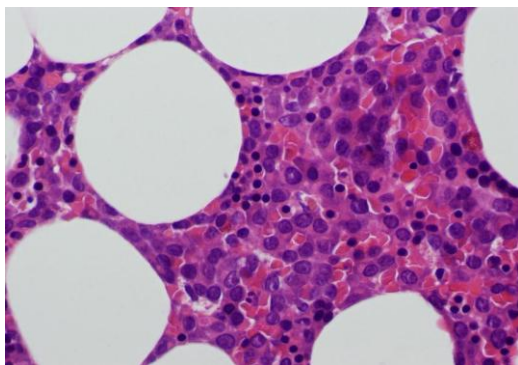
Debido a las altas concentraciones de proteína M, en la sangre periférica es típica la disposición de los hematíes “en pilas de monedas” (fenómeno de *rouleaux*) y el aumento de la VSG.

En la médula ósea aparece una infiltración por células plasmáticas atípicas, que constituyen al menos un 10% de la celularidad y desplazan al resto de las series hematopoyéticas normales; macroscópicamente esto se corresponde con lesiones óseas líticas “en sacabocados”, producidas por la destrucción del hueso esponjoso y su sustitución por infiltrados plasmocitarios.

Las células plasmáticas muestran citoplasma basófilo con halo perinuclear y

núcleo excéntrico único o múltiple, con un grado de atipia variable. Son frecuentes los depósitos intracelulares de inmunoglobulinas en forma de cuerpos de Dutcher (pseudoinclusiones intranucleares), cuerpos de Russell (citoplasmáticos) y células de Mott, formadas por múltiples inclusiones esféricas citoplasmáticas basófilas o eosinófilas que les confieren un aspecto morular.

Marcadores inmunohistoquímicos: CD138 y EMACD56 y cadenas ligeras (restricción de cadenas ligeras: en lugar de lo que ocurre en poblaciones inflamatorias, en que se observa una mezcla de células plasmáticas con expresión kappa+ y lambda+, en el mieloma la expresión se encuentra prácticamente restringida a una de ellas).



Mieloma múltiple. Se aprecia un infiltrado difuso de células plasmáticas desplazando la médula ósea normal. Las células presentan citoplasma abundante con halo perinuclear, núcleo excéntrico redondeado, cromatina condensada en “rueda de carro” distribuida periféricamente y nucléolo central único. (Tinción H-E).

Tratamiento

Según la edad del paciente:

- <70 años: tratamiento de inducción (DVRd: daratumumab, bortezomib, lenalidomida, dexametasona) + tratamiento de consolidación con auto-TPH.
- >70 años: se emplea daratumumab combinado con otros fármacos

Regla mnemotécnica

“LE DA MIEL CON LENTEJAS DE BOTE”

Mieloma múltiple → Daratumumab,
Lenalidomida, Dexametasona,
Bortezomib

APLASIA MEDULAR

Es una insuficiencia medular debida a la disminución o desaparición de las células hematopoyéticas, en ausencia de infiltración neoplásica o de neoplasias mieloproliferativas crónicas, que en sangre periférica se manifiesta como pancitopenia de una o varias líneas celulares.

Las aplasias medulares adquiridas idiopáticas constituyen la causa más frecuente, aunque también pueden ser secundarias a fármacos, tóxicos, tumores y otros muchos factores.

Entre las aplasias congénitas, la anemia de Fanconi es la más habitual. Se trata de una enfermedad de herencia autosómica recesiva que suele manifestarse entre los 5 y los 10 años debido a mutaciones de los genes reparadores del ADN. Cursa con citopenias (siendo la trombocitopenia la primera en aparecer), manchas cutáneas “café con leche”, malformaciones óseas (hipoplasia del pulgar y del radio), talla baja y mayor predisposición a otras neoplasias. El tratamiento es el trasplante de médula ósea con HLA-idéntico.

Recuerda

Anemia de Fanconi

Autosómica recesiva
Aparición en la infancia
Riesgo de otras neoplasias
Tratamiento: TPH

Regla mnemotécnica

Síntomas anemia de Fanconi: **BONE**

Baja (talla baja)
Oseo (malformaciones óseas)
Neoplasias nuevas
Epidermis (manchas cutáneas)

Recuerda

Clínica de la anemia de Fanconi

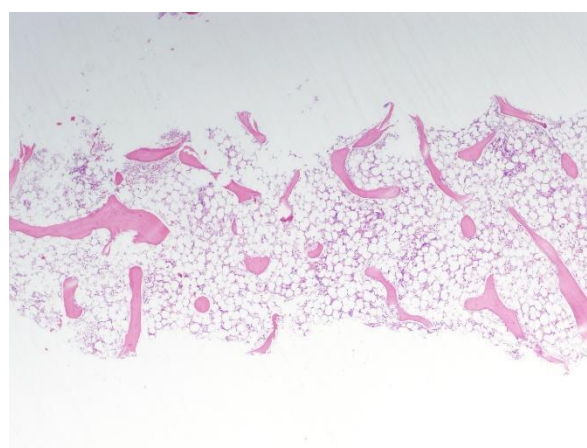
Manchas cutáneas “café con leche”
Malformaciones esqueléticas
Talla baja
Riesgo de otras neoplasias

Clínica

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y derivadas de las citopenias. Es importante destacar la ausencia de adenopatías y hepatoesplenomegalia (“si no hay nada dentro de la médula, no hay nada fuera”).

Morfología

En sangre periférica se observa pancitopenia con disminución de reticulocitos. La médula ósea es hipocelular, con sustitución del tejido hematopoyético por grasa.



Aplasia medular. Se observa una hipocelularidad extrema, con marcada sustitución del tejido hematopoyético por grasa. Generalmente, es habitual que se acompañe de una celularidad “de relleno” inflamatoria (tinción H-E).

Regla mnemotécnica

“Si no hay nada dentro, no hay nada fuera”

Pancitopenia

NO adenopatías

NO esplenomegalia

Tratamiento

Según la edad del paciente:

- <45 años: alo-TPH
- >45 años: globulina antitimocítica (ATG) + ciclosporina + eltrombopag

Recuerda

Aplasia medular

<45 años: alo-TPH

>45 años: ATG + ciclosporina + eltrombopag

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD)

Comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética pluripotencial, caracterizadas por citopenias, dishematopoyesis, hematopoyesis ineficaz y un elevado riesgo de evolución a leucemia mieloide aguda (LMA).

Aunque en la mayoría de los casos se desconoce la etiología, en un pequeño porcentaje se relacionan con factores hereditarios (como la anemia de Fanconi o el síndrome de Bloom) o con causas adquiridas, entre las que destacan los fármacos citostáticos.

En la actualidad, estos síndromes se clasifican según sus características moleculares y citogenéticas. Se distingue el SMD con del(5q), más frecuente en mujeres y con buena respuesta a lenalidomida, y los SMD con mutación en SF3B1 o TP53.

Atendiendo a las características morfológicas, destaca el SMD con exceso de blastos, que se divide en tipo 1 (5-10% de blastos) y tipo 2 (10-20% de blastos).

Recuerda

Síndrome 5q-

Mujeres

Trombocitosis y megacariocitos monolobulados

Buen pronóstico

Tratamiento con lenalidomida

Clínica

Presentan un curso indolente y progresivo. El caso típico es un paciente de edad avanzada con anemia y volumen corpuscular medio (VCM) elevado (anemia macrocítica) en la analítica, con vitamina B12, ácido fólico y hormonas tiroideas dentro de la normalidad.

Los factores pronósticos (IPSS) para síndromes mielodisplásicos son el porcentaje de blastos de la médula ósea, el cariotipo y el grado de citopenia.

Recuerda

IPSS

Porcentaje de blastos en MO

Cariotipo

Nº de citopenias

Recuerda

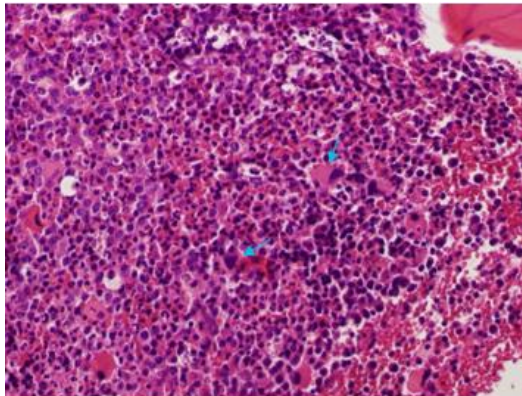
Sospechamos de un SMD en una persona anciana con anemia y VCM alto

Morfología

En sangre periférica se observan citopenias de las tres series celulares: anemia macrocítica, leucopenia (neutrófilos hiposegmentados o seudocélulas de Pelger-Hüet) y trombocitopenia, con micromegacariocitos; el síndrome 5q- cursa con trombocitosis.

La médula ósea suele ser hiper celular al momento del diagnóstico. En la serie eritroide, los precursores pueden mostrar diversas alteraciones morfológicas que se engloban bajo el término diseritropoyesis: multinuclearidad, irregularidades del contorno nuclear, puentes internucleares, asincronía de maduración núcleo-citoplásmica y vacuolización citoplasmática. La anomalía más frecuente y diagnósticamente relevante son los

sideroblastos en anillo (depósitos de hierro mitocondrial perinuclear en los precursores eritroides, visibles con la tinción de Perls), que se asocian con frecuencia a mutaciones en el gen SF3B1. Para que la diseritropoyesis sea diagnósticamente significativa, debe estar presente en al menos el 10% de los eritroblastos evaluados en el aspirado medular. En el síndrome 5q- aparecen megacariocitos monolobulados.



Síndrome mielodisplásico. Se observa marcada hipercelularidad con megacariocitos de pequeño tamaño, hipolobulados (marcador morfológico muy típico, flecha azul).

Tratamiento

En el SMD de bajo riesgo:

- Soporte transfusional
- Factores estimulantes del crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF) y eritropoyetina (EPO)

En el SMD de alto riesgo:

- <65 años: alo-TPH
- >65 años: azacitidina

Recuerda

Hallazgos característicos

SP → neutrófilos hiposegmentados (seudocélulas de Pelger-Hüet), micromegacariocitos

MO → Sideroblastos en anillo (SF3B1)
/megacariocitos monolobulados (5q -)

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Este grupo engloba un conjunto de neoplasias que afecta a la serie mieloide y que tienen en común una alteración clonal en la célula madre pluripotencial, dando lugar a una panmielosis, con predominio de una serie sobre el resto según la entidad.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

Se caracteriza por un aumento de la serie mieloide y marcada leucocitosis. Es característica la t(9;22) del cromosoma Filadelfia, produciendo el gen de fusión ABL/BCR.

Clínica

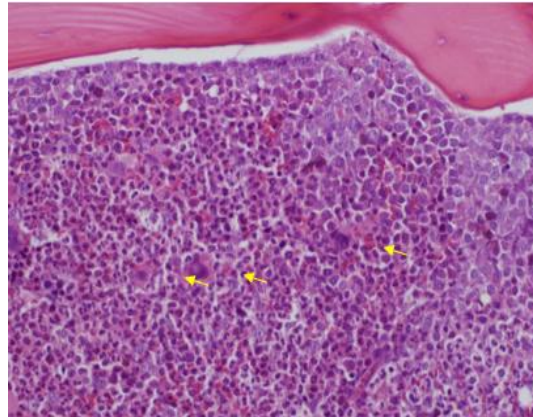
En la mitad de los casos es asintomática y se descubre como hallazgo casual en una analítica. Entre las manifestaciones clínicas, destacan los síntomas constitucionales, el síndrome anémico y la hepatoesplenomegalia, presente en más del 90% por infiltración.

Morfología

En sangre periférica aparece leucocitosis a expensas de la serie granulocítica, con predominio de neutrófilos segmentados y ausencia de hiato leucémico (células en todos los estadios madurativos). También aparece trombocitosis y anemia.

Además, una disminución muy acusada (o incluso la ausencia) de la actividad de la fosfatasa alcalina granulocitaria (FAG) es un dato diagnóstico especialmente útil, porque permite diferenciar la LMC de otras causas de leucocitosis.

La médula ósea es hipercelular, con un aumento de la relación mieloide/eritroide (10:1) y marcada hiperplasia granulocítica. También se observan megacariocitos pequeños e hipolobulados.



Leucemia mieloide crónica. Se observa con detalle la marcada hipercelularidad medular con los precursores granulocíticos en distintos estadios de maduración. Se identifican megacariocitos de pequeño tamaño o hipolobulados (flechas).

Recuerda

Leucemia mieloide crónica

Cromosoma Filadelfia → t(9;22) BCR/ABL

Leucocitosis con neutrofilia

Relación mieloide/eritroide (10:1) en MO

Megacariocitos pequeños e hipolobulados

Tratamiento con imatinib (inhibidor TK)

Recuerda

Leucemia mieloide crónica

Leucocitosis con desviación izquierda +
esplenomegalia + FAG ↓

Tratamiento

Es importante conocer el tratamiento de primera línea con imatinib, nilotinib o dasatinib (inhibidores de la tirosina cinasa), ya que se administran de forma indefinida y permiten una supervivencia prácticamente equivalente a la de la población general.

Policitemia vera (PV)

Se caracteriza por hiperplasia eritroide, ocasionando un aumento de la masa eritrocitaria, la hemoglobina y el hematocrito, y disminución secundaria de la eritropoyetina.

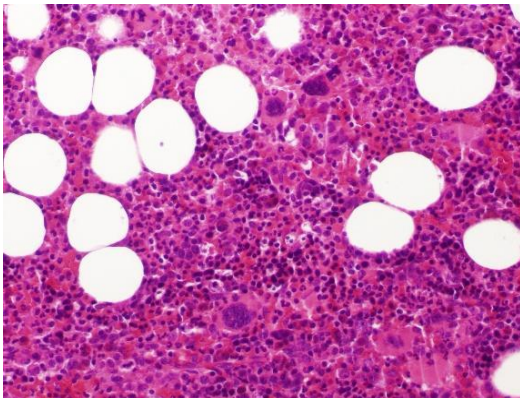
En más del 95% de los casos, la PV se asocia a la mutación en *JAK2 V617F*.

Clínica

Es característico el prurito acuagénico, que ayuda a orientar el diagnóstico. También aparece sudoración, trombosis y hemorragias, cefalea, mareos, HTA, síntomas gastrointestinales, hepatoesplenomegalia y eritromegalia (hiperemia y dolor tras la exposición al calor).

Morfología

Se observa la médula ósea se observa hipercelular, con panmielosis marcada y predominio de la serie eritroide, acompañada de aumento de los precursores granulocíticos y de los megacariocitos.



Policitemia vera. Se observa marcada hipercelularidad con proliferación de las tres series hematopoyéticas (panmielosis), con relativo predominio de la serie eritroide sobre la granulocítica y megacariocítica. Se identifican megacariocitos pleomorfos de tamaño variable, con núcleos hiper cromáticos y agrupados, y escasos adipocitos residuales.

Recuerda

Policitemia vera

Mutación *JAK2 V617F*

Prurito acuagénico + eritromegalia

Tratamiento con HU

Regla mnemotécnica

Policitemia vera → Prurito + eritromegalia

Tratamiento

En casos leves se realizan flebotomías de manera periódica. En casos graves, se emplea hidroxiurea (HU).

Si existe resistencia o intolerancia al tratamiento, se administra ruxolitinib (inhibidor *JAK2*)

Recuerda

Policitemia vera

Flebotomías

HU

Ruxolitinib

Trombocitemia esencial (TE)

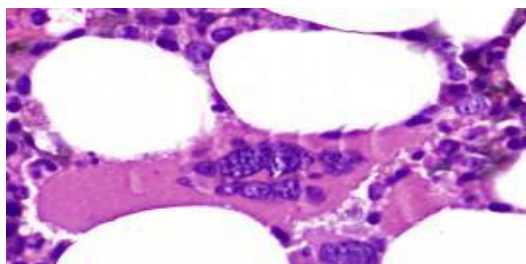
Se caracteriza por hiperplasia de megacariocitos en la médula ósea y trombocitosis sangre periférica ($>450 \times 10^9/l$). Más de la mitad de los casos presenta mutación en *JAK2* y, en menor proporción, mutaciones en *CARL* (calreticulina) y *MLP*.

Clínica

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las trombosis y las hemorragias. Puede aparecer eritromegalia.

Morfología

Predominio de megacariocitos maduros de gran tamaño con núcleo hiperlobulado (núcleos “en asta de ciervo”), sin incremento significativo de la granulopoyesis o eritropoyesis; de hecho, la médula ósea globalmente suele ser normocelular.



Trombocitemia esencial. Megacariocito de gran tamaño con núcleo hiperlobulado en “asta de ciervo”, formado por múltiples lóbulos irregulares conectados por puentes de cromatina, y con citoplasma abundante. Este patrón morfológico megacariocítico es característico y diagnóstico de la trombocitemia esencial.

Tratamiento

El tratamiento de primera línea es con hidroxiurea.

Recuerda

Trombocitemia esencial

Mutación JAK2

Trombocitosis en SP ($>450 \times 10^9/l$) y eritromegalia

Megacariocitos grandes e hiperlobulados en MO

Tratamiento con HU

Mielofibrosis primaria

Se caracteriza por una intensa fibrosis de la médula ósea, con extensa hematopoyesis extramedular y reacción leucoeritroblástica en sangre periférica. Predominan las mutaciones en JAK2, y con menor frecuencia se detectan alteraciones en CALR y MPL.

Clínica

Aparece esplenomegalia secundaria a la metaplasia mieloide (hematopoyesis extramedular por desplazamiento de la hematopoyesis fuera de la médula ósea) en más del 90% de los casos. También es frecuente la sintomatología derivada de la insuficiencia medular (anemia, trombopenia e infecciones).

En fases avanzadas puede cursar con síntomas constitucionales, en relación con el estado hipermetabólico secundario a la mieloproliferación, y con lesiones óseas escleróticas debidas a la fibrosis medular.

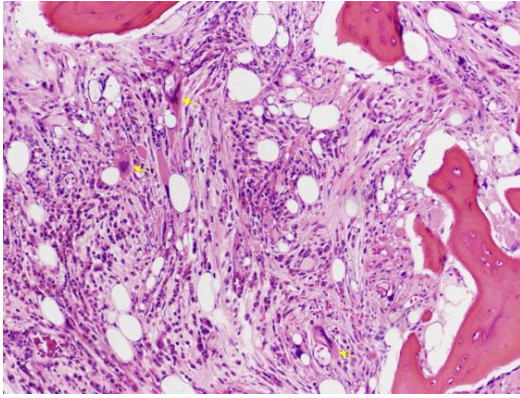
Morfología

En sangre periférica son frecuentes los dacriocitos (hematíes en forma de lágrima) y la reacción leucoeritroblástica, evolucionando en poco tiempo a una pancitopenia.

En la etapa prefibrótica, la médula ósea es hiper celular por aumento de todas las estirpes celulares, destacando los megacariocitos grandes y displásicos, con morfología nuclear “en nube” y formación de agregados atípicos. Con la evolución de la enfermedad, la hematopoyesis va siendo progresivamente reemplazada por fibrosis, como consecuencia de factores estimulantes de los fibroblastos liberados por los propios megacariocitos neoplásicos.

En esta fase fibrótica, lo más característico es la marcada proliferación y atipia megacariocítica. Los megacariocitos tienden a formar grupos densos y a localizarse en sitios anómalos como el espacio paratrabecular. Suelen exhibir alteraciones de la relación núcleo-citoplasma, núcleos hipercromáticos, “en nube” o núcleos “desnudos”. Otros hallazgos paralelos a la fibrosis son la presencia de sinusoides muy dilatados con hematopoyesis en su interior (“hematopoyesis intrasinusoidal”).

En fases muy avanzadas puede aparecer osteoesclerosis, debido a la sustitución de las áreas fibróticas por hueso.



Mielofibrosis idiopática. El espacio medular situado entre las trabéculas aparece sustituido por una intensa fibrosis. Se aprecian megacariocitos con marcado pleomorfismo, deformados, con núcleos hipobulbados e hipocromáticos (flechas). Las trabéculas óseas muestran un contorno irregular y engrosamiento de aspecto denso, hallazgos compatibles con osteosclerosis incipiente (Tinción H-E).

Tratamiento

En casos asintomáticos se realiza abstención terapéutica. Si aparecen signos o síntomas de la enfermedad, se utiliza HU, TPH o ruxolitinib.

Recuerda

Mielofibrosis

Fibrosis MO con aspirado seco

Reacción leucoeritroblástica + Dacriocitos en SP

Esplenomegalia

Tratamiento con HU, TPH o ruxolitinib

Recuerda

LH → ABVD

LNH → R-CHOP

LLC → Obinutuzumab + venetoclax /iTKB

Tricoleucemia → Cladribina

Síndrome de Sézary → Mogamulizumab

AITL → CHOP ± HDACi

LMA → Antraciclina + citarabina /Aza + venetoclax

LPA → ATRA + ATO

MM → Daratumumab, bortezomib, lenalidomida, dexametasona

Aplasia medular → alo -TPH

SMD → Alo-TPH/AZA

PV → HU/Ruxolitinib

TE → HU

LMC → Imatinib

MF → HU/Ruxolitinib/TPH

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- García-Caballero L, Gándara M, Gallego R. Técnicas histológicas: microscopía óptica, inmunohistoquímica, hibridación in situ y microscopía electrónica. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela; s. f. (Colección Esenciais USC).
- Gallego R, García-Caballero L, Gándara M, Ferreirós A, Masa P, García-Caballero T. Atlas de prácticas. Histología humana general y especial. Santiago de Compostela: Fundación Universidade de Santiago de Compostela; s. f.
- Ross MH, Pawlina W. Histology: a text and atlas with correlated cell and molecular biology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
- O'Dowd G, Bell S, Wright S. Wheater's functional histology: a text and colour atlas. 7th ed. London: Elsevier; 2024.
- Kierszenbaum AL, Tres LL. Histology and cell biology: an introduction to pathology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
- Lowe JS, Anderson PG, Anderson SI, Stevens & Lowe's human histology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
- Martín-Lacave I, Utrilla Alcolea J, Fernández-Santos JM, García-Caballero T. Atlas de histología: microscopía óptica y electrónica. Sevilla: Editorial Universidad de Sevilla; 2020.
- Martín-Lacave I, García-Caballero T. Atlas de inmunohistoquímica: caracterización de células, tejidos y órganos normales. Madrid: Díaz de Santos; 2012.
- Mescher AL. Junqueira's basic histology: text and atlas. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. (Mescher AL. Junqueira. Histología básica. 13.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2022.)
- Pawlina W. Histology: a text and atlas with correlated cell and molecular biology. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2024.
- Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's essential histology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
- Carbone A, Alibrahim MN. Hodgkin lymphoma classification: from historical concepts to current refinements. Cancers (Basel). 2025;17(17):2929. doi:10.3390/cancers17172929.
- Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2025 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99(12):2367-78. doi:10.1002/ajh.27470.
- Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabbatini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. J Clin Pathol. 2002;55(3):162-76. doi:10.1136/jcp.55.3.162.
- Burney IA, Siddiqui T, Ahmed I, Jaffer AM. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma presenting as severe hypercalcaemia: a case report. Sultan Qaboos Univ Med J. 2007;7(3):247-51.
- Vasef MA, Alsabeh R, Medeiros LJ, Weiss LM. Immunophenotype of Reed-Sternberg and Hodgkin's cells in sequential biopsy specimens of Hodgkin's disease: a paraffin-section immunohistochemical study using the heat-induced epitope retrieval method. Am J Clin Pathol. 1997;108(1):54-9. doi:10.1093/ajcp/108.1.54.
- Goel A, Fan W, Patel AA, Devabhaktuni M, Grossbard ML. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: biology, diagnosis and treatment. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014;14(4):261-70. doi:10.1016/j.clml.2013.11.014.
- Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, Master SR. Chronic lymphocytic leukemia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2026 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/>
- Stilgenbauer S, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukemia: 2025 update on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy. Leukemia. 2025;39(2):215-33. doi:10.1038/s41375-024-02290-5.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Chronic lymphocytic leukemia—cancer stat facts [Internet]. National Cancer Institute; 2025 [cited 2026 May 30]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
- Terasawa T, Misra S, Mukkamalla SKR. Hairy cell leukemia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2026 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499845/>
- Kowalczyk A, Gawęda-Wichorńska M, Maciejewski T. Hairy cell leukemia – etiopathogenesis, diagnosis and modern therapeutic approach. Adv Clin Exp Med. 2024;33(6):663-76. doi:10.17219/acem/182960.
- Kuriakose P, Ramesh R, Jagathnath Krishna KM, Mathews V, Viswabandya A, George B, et al. Immunophenotypic analysis of hairy cell leukemia: diagnostic utility of CD103 and CD123. Am J Clin Pathol. 2011;136(4):625-35. doi:10.1309/AJCP4MZOVZ6WVPBJ.
- Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. J Clin Invest. 2012;122(10):3424-31. doi:10.1172/JCI63186.

26. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms (section: follicular lymphoma). *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
27. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 2015;125(1):48-55. doi:10.1182/blood-2014-05-521393.
28. Swerdlow SH, Campo E, Jaffe ES, et al., editors. WHO classification of tumours of haematolymphoid tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2022. (Mantle cell lymphoma.)
29. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-58. doi:10.1056/NEJMra2027612.
30. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms (diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphomas). *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
31. Zucca E, Berton F. Extranodal marginal zone lymphoma of MALT type: clinical features and management. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(1-2):81-9. doi:10.1016/j.beha.2016.08.001.
32. Swerdlow SH, Campo E, Jaffe ES, et al., editors. WHO classification of tumours of haematolymphoid tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2022. (Extranodal marginal zone lymphoma of MALT type.)
33. Pardo Martínez C, García Nebreda M, Paseiro Crespo G. Adenocarcinoma gástrico. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Linfomas gástricos. In: Máster en cirugía oncológica [Internet]. Madrid: Editorial Médica Panamericana; [cited 2026 Jan 11]. Available from: https://aula.campuspanamericana.com/_Cursos/Curso01623/Temario/Master_Cirugia_Oncologica/M4T20_Texto.pdf
34. Montalbán C, García Manzanal A, Boixeda D, Redondo C, Álvarez I, de Frutos B, et al. Tratamiento del linfoma gástrico MALT de bajo grado con erradicación de *Helicobacter pylori*. Seguimiento de la respuesta histológica y molecular. *Med Clin (Barc)*. 1998;110(1):41-4.
35. Capelario EFS, Silva FRA, Cunha GM, Caetano BRF, Souza BCR, Pedroza AP, et al. Group I carcinogen infection, *Helicobacter pylori*, as a predisposing factor for MALT lymphoma. *Res Soc Dev*. 2022;11(13):e153111335419. doi:10.33448/rsd-v11i13.35419.
36. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. 2004;104(10):3009-20. doi:10.1182/blood-2003-12-004275.
37. Swerdlow SH, Campo E, Jaffe ES, et al., editors. WHO classification of tumours of haematolymphoid tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2022. (Burkitt lymphoma.)
38. Kazakov DV, Burg G, Kempf W. The histological spectrum of early mycosis fungoides: a study of 58 patients. *Am J Dermatopathol*. 2002;24(6):440-7. doi:10.1097/00000372-200212000-00002.
39. DermNet NZ. Mycosis fungoides pathology [Internet]. 2024 May 22 [cited 2026 May 30]. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/mycosis-fungoides-pathology>
40. Omuro A, Kim YH. Mycosis fungoides. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519572/>
41. Lunning MA, Vose JM. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: the many faces of a single disease entity. *Blood*. 2017;129(9):1095-102. doi:10.1182/blood-2016-09-692541.
42. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms (nodal T-cell lymphomas, including angioimmunoblastic T-cell lymphoma). *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
43. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598-607. doi:10.1200/JCO.2010.32.0630.
44. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(2):266-84. doi:10.1002/ajh.27482.
45. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60. doi:10.1056/NEJMra1011442.
46. Rajkumar SV. Multiple myeloma. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2026 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>
47. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Tedeschi A, Pullarkat V, Castillo JJ, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv41-iv50. doi:10.1093/annonc/mdy148.
48. Askari E, Bermúdez Rodríguez MA, Canales Albendea MA, Escalante Barrigón F, García-Sanz R, Jiménez Sánchez C, et al. Linfoma linfoplasmocítico / macroglobulinemia de Waldenström: guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento y entidades relacionadas. Madrid: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO); 2025. 160 p. ISBN: 978-84-09-78302-1.

49. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2730-41. doi:10.1056/NEJMoa0900386.
50. Mehta A, Malempati S. Acute lymphoblastic leukemia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459143/>
51. Brown PA, Shah B, Fathi A, Wieduwilt M, Advani A, O'Brien S, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adults: evolving biology, genomics, and therapeutic strategies. *Blood*. 2020;136(10):1165-75. doi:10.1182/blood.2019000932.
52. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Döhner K, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2022;140(12):1345-77. doi:10.1182/blood.2022016867.
53. Shah S, Konopleva M. Acute myeloid leukemia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2026 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>
54. Arber DA, Hasserjian RP, Orazi A, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. What is new in acute myeloid leukemia classification? *Virchows Arch*. 2024;485(1):3-19. doi:10.1007/s00428-024-03570-0.
55. Young NS. Aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1643-56. doi:10.1056/NEJMra1413485.
56. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187-207. doi:10.1111/bjh.13853.
57. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl 6):vi76-vi81. doi:10.1093/annonc/mdt297.
58. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, et al. The 5th edition WHO classification: myeloid neoplasms and myelodysplastic syndromes. *Virchows Arch*. 2025;486(2):117-39. doi:10.1007/s00428-024-03611-8.
59. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2024 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2024;99(3):371-85. doi:10.1002/ajh.27488.
60. Tariq S, Mushtaq K. Chronic myelogenous leukemia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2026 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/>
61. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2024;99(1):68-79. doi:10.1002/ajh.27472.
62. Zeidan AM, Gerds AT. Polycythemia vera. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2026 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526081/>
63. Alvarez-Larrán A, Cervantes F. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2024;99(4):512-23. doi:10.1002/ajh.27504.
64. McMahon B, Stein BL. Essential thrombocytosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539709/>
65. Verstovsek S, Mesa RA, Gerds AT, Harrison CN, Kiladjan JJ, McMullin MF, et al. Myelofibrosis: 2024 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Blood Rev*. 2024;60:101050. doi:10.1016/j.blre.2024.101050.
66. Mesa RA, Jamieson C. Primary myelofibrosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518985/>
67. PathologyOutlines.com, Inc. PathologyOutlines.com [Internet]. PathologyOutlines.com; [cited 2026 May 30]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/>
68. WebPathology. WebPathology [Internet]. WebPathology; [cited 2026 May 30]. Available from: <https://www.webpathology.com/>