

Patología hematolinfóide

O Recuncho do Pato



CLASIFICACIÓN DAS NEOPLASIAS DE ORIXE LINFOIDE

Atendendo á OMS, as neoplasias linfoides clasifícanse da seguinte maneira; expónse a continuación unha selección parcial da mesma:

Neoplasias de precursores de células B

- Leucemia/linfoma linfoblástico B

Neoplasias maduras de orixe B

- Linfomas de Hodgkin
- Leucemia linfática crónica B
- Linfoma folicular
- Linfoma do 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 orixe T/NK

- Micose fungoide/Síndrome de Sézary
- Linfoma anixioinmunoblástico de células T

Marcadores inmunohistoquímicos

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

LINFOMAS DE HODGKIN

É unha síndrome linfoproliferativa derivada de células B con preferencia polos ganglios cervicais e mediastínicos. Afecta maioritariamente a varóns e presenta dous picos de incidencia: entre os 20-30 anos e ao redor dos 60 anos.

En aproximadamente un 20-50% dos casos asóciase a infección polo virus de Epstein-Barr (VEB).

Clínica

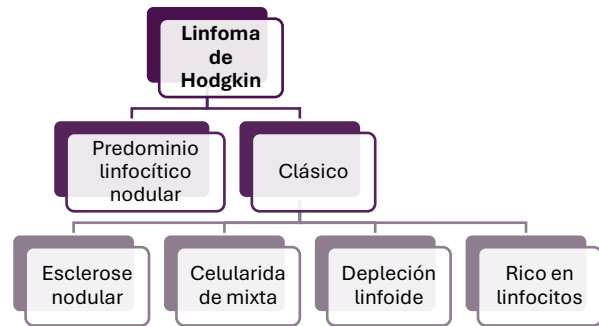
É asintomático en máis da metade dos casos. En máis do 80%, a primeira manifestación son adenopatías, principalmente axilares e supraclaviculares.

Tamén pode debutar con síntomas B (perda de peso involuntaria >10% nos últimos 6 meses, febre e sudación nocturna) ou con prurito, que en ocasión precede ao diagnóstico varios meses.

Lembra

Linfoma de Hodgkin

Asociado a VEB
Adenopatías + síntomas B
Células de Reed-Sternberg
CD15 +, CD30 + y CD45 -.



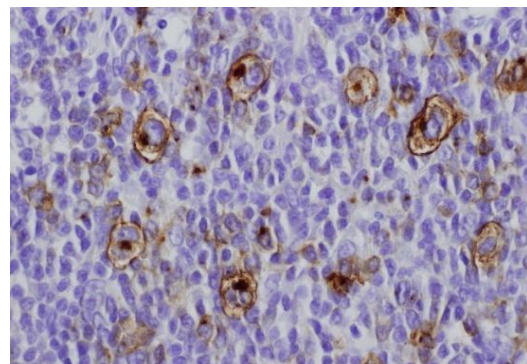
Como característica común a todos os linfomas de Hodgkin, e imprescindible para o diagnóstico, encóntanse unhas células neoplásicas características, de gran tamaño, que nas formas clásicas denomínanse células de Reed-Sternberg (RS), así como outras variantes, que se describen máis adiante.

As células RS do linfoma de Hodgkin clásico son grandes e mostran núcleos dobres en “espello”, con nucléolos eosinófilos prominentes e halos perinucleares. O seu inmunofenotipo clásico é CD15+, CD30+ e CD45-. Ademais, son positivas para PAX5 (factor de transcripción de linfocitos B). As células neoplásicas chamadas “células de Hodgkin” non son máis que variantes mononucleadas das anteriores, con idénticas características inmunofenotípicas.

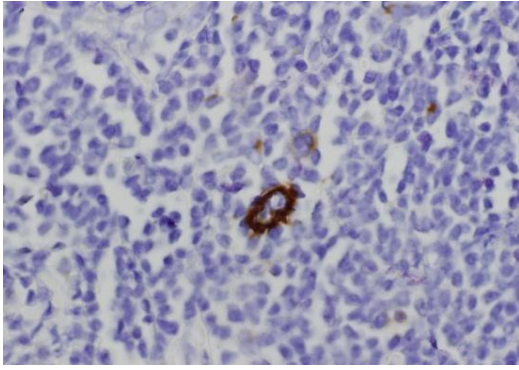
Morfoloxía

A nivel histolóxico, existen dous entidades principais:

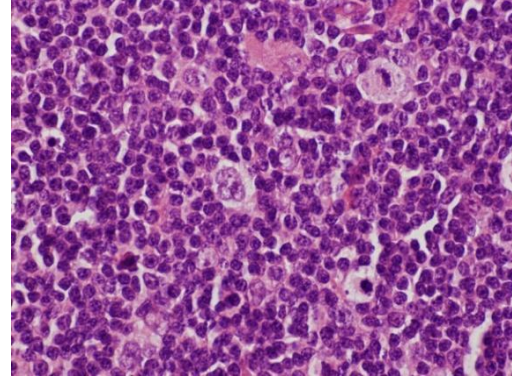
- Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular
- Linfoma de Hodgkin clásico. Este divídese en 4 tipos:
 - Esclerose nodular
 - Celularidade mixta
 - Depleción linfoide
 - Rico en linfocitos



Linfoma de Hodgkin clásico. Técnica inmunohistoquímica para CD30. Positividade nas células neoplásicas con patrón de membrana e Golgi.



Linfoma de Hodgkin clásico. Técnica inmunohistoquímica para CD15. Positividade citoplasmática nunha célula de Reed-Sternberg.

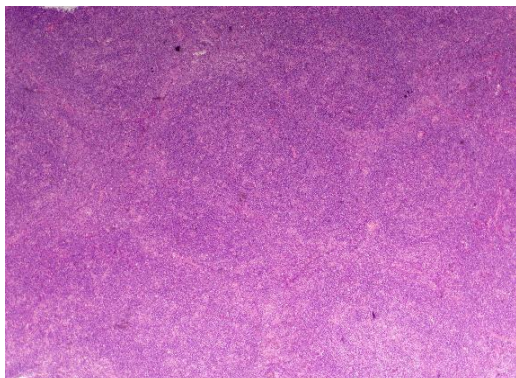


Linfoma de Hodgkin de tipo predominio linfocítico nodular. Obsérvanse células LP características (frecha), de maior tamaño, con citoplasma claro e núcleos lobulados ("en flocos de millo"), sobre un fondo rico en linfocitos de aspecto maduro (tinguidura H-E).

LH predominio linfocítico nodular

Aparece en ao redor do 5% dos casos e soe ter bo pronóstico, sempre que se presente en estadios localizados, que é o habitual.

As células neoplásicas deste tipo de linfoma de Hodgkin, denominadas células LP (de *Lymphocyte Predominance* en inglés), teñen núcleos multilobulados con morfoloxía en "flocos de millo". A diferenza das formas clásicas, son negativas para os marcadores CD15 e CD30, e positivas para EMA, CD20 e CD45. O fondo mostra un denso infiltrado linfocitario nodular, formado por linfocitos pequenos mesturados con histiocitos.



Linfoma de Hodgkin de tipo predominio linfocítico nodular. A baixo aumento, obsérvase un patrón nodular difuso composto por nódulos grandes e mal delimitados que borran a arquitectura normal dos ganglios linfáticos (tinguidura HE).

Regla mnemotécnica

LH Predominio linfocítico **NO**dular

"PALOMITAS NO"

NO CD15/CD30

Célula en **palomita** de maíz

LH tipo esclerose nodular

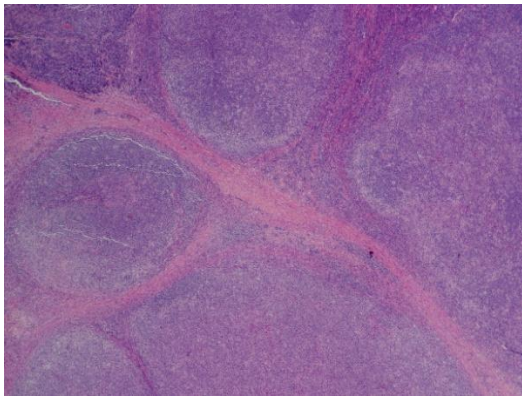
É o máis frecuente. Afecta sobre todo a mulleres mozas e presenta afectación mediastínica no 80%.

As células de RS son da variante lacunar (sempre que a fixación fora en formol), con núcleo único ou (poli)lobulado e citoplasma retraído. Existe depósito de coláxeno en bandas fibrosas densas rodeando os nódulos tumorais, sobre un fondo polimorfo de eosinófilos, histiocitos, neutrófilos e necrose.

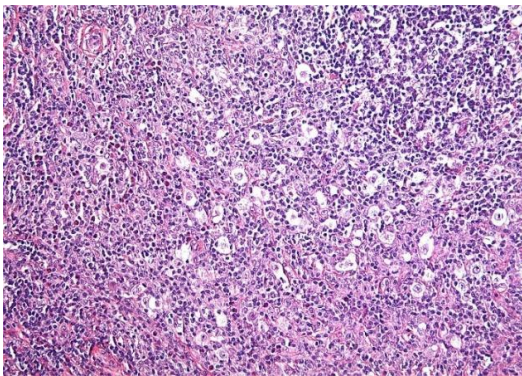
Regla mnemotécnica

LH esclerosis nodular

NODULAR → **LACUNAR**



Linfoma de Hodgkin de tipo esclerose nodular. A baixo aumento obsérvase un patrón nodular con células neoplásicas mesturadas cun infiltrado inflamatorio, delimitadas por densas bandas de coláxeno acelulares.

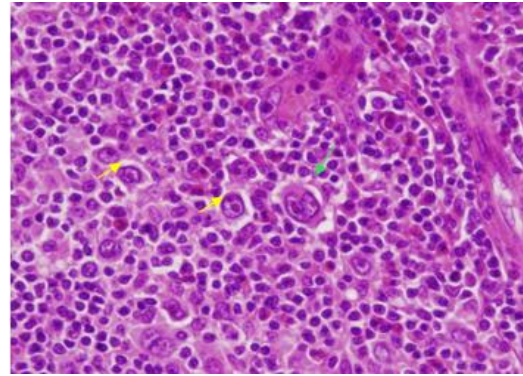


Linfoma de Hodgkin de tipo esclerose nodular. B. Obsérvanse células de Reed Sternberg variante lacunar: células de gran tamaño, con citoplasma abundante e pálido que se retrae durante o proceso de fixación en formol, creando un espazo artificial perinuclear (lagoa). O núcleo é frecuentemente multilobulado con nucléolos múltiples (tinguidura H-E).

LH tipo celularidade mixta

É o segundo máis frecuente e adoita manifestarse con síntomas B e en estadios máis avanzados.

Aparecen células de RS clásicas e a súa variante mononuclear (células de Hodgkin) sobre un fondo inflamatorio difuso heteroxéneo de células plasmáticas, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos e linfocitos T. Relaciónase co VEB.



Linfoma de Hodgkin de tipo celularidade mixta. Obsérvanse células de Reed Sternberg clásicas, con núcleos grandes bilobulados, cromatina fina e nucléolos eosinófilos prominentes (frecha verde), así coma a súa variante mononuclear (célula de Hodgkin, frecha amarela), sobre un fondo inflamatorio heteroxéneo rico en linfocitos de aspecto maduro, con presenza variable de eosinófilos, células plasmáticas, histiocitos e neutrófilos (tinguidura 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

É o menos frecuente (1%) e o de peor pronóstico, xa que habitualmente preséntase diseminado. Adoita aparecer en idades avanzadas ou en pacientes con inmunosupresión.

As células de RS son da variante pleomórfica, de aspecto atípico, habitualmente positivas para EBV, sobre un estroma pobre en linfocitos.

Regla mnemotécnica

DEPLECIÓN LINFOIDE →
INMUNOSUPRESIÓN

Para diferenciarlo de la variante linfocítica nodular:

Linfocítico nodular → **NO** inmunosupresión

LH tipo rico en linfocitos

Ten bo pronóstico.

Aparecen células de RS clásicas e variantes mononucleares sobre un denso infiltrado linfocitario de células pequenas.

Regla mnemotécnica

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

Predominio linfocítico nodular

Rico en linfocitos

Eslerosis nodular

Celularidad mixta

Depleción linfoide

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

Tratamento

O tratamento de primeira liña consiste en QT +/- RT.

O tratamento con quimioterapia baséase no esquema ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina.

A bleomicina é neumotóxica e as antraciclinas (adriamicina) son cardiotóxicas.

Regla mnemotécnica

Esquema ABVD

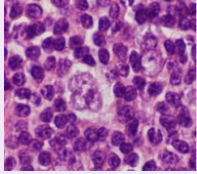
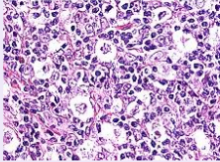
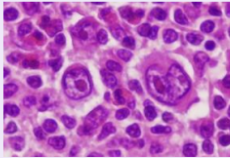
“**DAVID Y HODGKIN BEBEN VINO BLANCO A DRIARIO**”

Dacarbazina

Vinblastina

Bleomicina

Adriamicina

LINFOMA HODGKIN	CÉLULA DE RS/VARIANTE	FONDO	HISTOLOXÍA
Predominio linfocítico nodular	Floco de millo	Infiltrado linfocitario nodular	
Esclerose nodular	Lacunar	Fondo polimorfo + colágeno	
Celularidade mixta	RS clásica/célula de Hodgkin	Inflamatorio difuso	
Depleción linfoide	RS pleomórfica	Hipocelular	
Rico en linfocitos	RS clásica	Infiltrado linfocitario	

LINFOMAS NON HODGKIN/SLPC

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS B

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

É unha síndrome linfoproliferativa B que se caracteriza pola proliferación de linfocitos B inmunocompetentes. Invade medula ósea e sangue periférico (forma leucémica). Tamén pode afectar ganglios linfáticos (linfoma). Presenta un lixeiro predominio en homes, ao redor dos 60 anos. Considérase de baixa agresividade

A evolución desta leucemia a formas máis agresivas, como o linfoma B difuso de células grandes, non é rara, e coñécese como síndrome de Richter.

As anomalías xenéticas máis frecuentemente asociadas son as deleccións 13q, 11q e 17p, e a trisomía 12q.

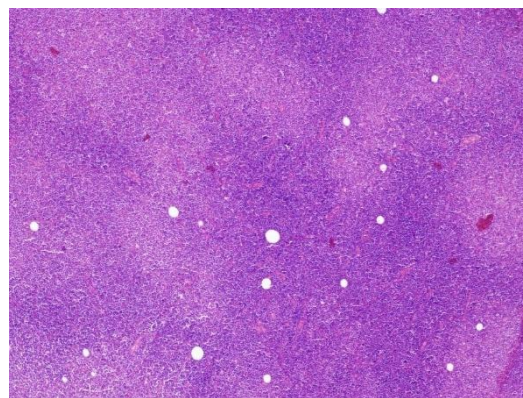
Clínica

Ao redor do 70% dos casos é asintomática e detéctase como achado casual nunha analítica por linfocitose (>85%). Cando se volve sintomática, aparecen manifestacións inespecíficas como astenia, anorexia e perda de peso, e aproximadamente a metade dos pacientes presenta ao diagnóstico adenopatías bilaterais simétricas xeneralizadas e hepatoesplenomegalia.

Conforme progresa a invasión tisular poden desenvolverse síntomas B, síndrome anémico (por aplasia pura de serie vermella, anemia hemolítica autoimune Coombs positiva ou hiperesplenismo), infeccións de repetición (por hipogammaglobulinemia) e trombopenia, ademais de incrementarse o risco de desenvolver outras neoplasias ou trastornos autoinmunes.

Morfoloxía

No frotis de sangue periférico aparecen linfocitos maduros de pequeno tamaño con sombras de Gümprrecht (linfocitos rotos por fragilidade). No linfoma, prodúcese un borramiento difuso da arquitectura ganglionar debido a un infiltrado de linfocitos maduros de pequeno tamaño, con cromatina condensada e escaso citoplasma. Mesturados, aparecen linfocitos de maior tamaño agrupados nos denominados centros de proliferación, os cales se consideran característicos e patognomónicos cando están presentes. O inmunofenotipo clásico é CD5+ e CD23+, xunto con restrición de cadeas lixeiras, achado fundamental para o diagnóstico, xa que indica a clonalidade da poboación linfoide B (expresión dunha única cadea lixeira, kappa ou lambda). A mutación de TP53 confire un peor pronóstico, mentres que a hipermutación de IgV/H, que aparece con máis frecuencia en mozas, é de mellor pronóstico.



Leucemia linfática crónica, centros de proliferación. Obsérvase, a baixo aumento, unha proliferación difusa de células linfoides de pequeno tamaño (zonas basófilas), borrando completamente a arquitectura ganglionar normal. Destacan de forma característica zonas de coloración pálida que corresponden aos centros de proliferación (seudofolículos), considerados patognomónicos desta entidade (tinguidura H-E).

Lembra

Idade avanzada

Linfocitose + sombras de Gümprrecht en SP
Síndrome de Richter → evolución a LBDCG
Hipermutación IgV/H → Bo pronóstico

Tratamento

En casos asintomáticos, a maioría dos doentes non se tratan (abstención terapéutica).

En caso de aparecer signos ou síntomas:

- Mozos: obinutuzumab (anti-CD20) + venetoclax
- Maiores: iBTK (inhibidores TK de Bruton)

O venetoclax pode provocar a síndrome de lise tumoral e os iBTK son cardiotóxicos.

Regla mnemotécnica

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

Jóvenes → **Obinutuzumab** + **venetoclax**
Mayores → iTK de **Bruton**

Tricoleucemia

É unha síndrome linfoproliferativa B pouco frecuente e asociada á radiación e o benceno.

Clínica

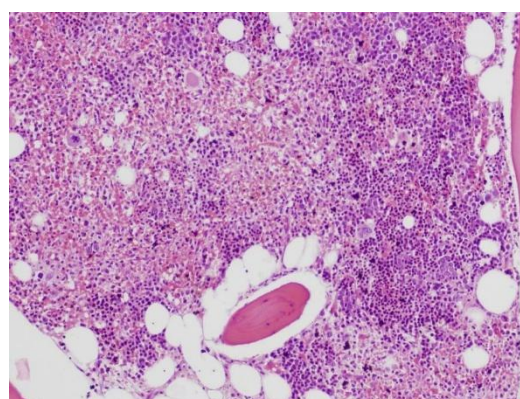
Presenta manifestacións clínicas derivadas da pancitopenia e esplenomegalia masiva (90%). As adenopatías son pouco frecuentes. Son habituais as infeccións oportunistas (*Legionella* principalmente) e describiuse asociación con vasculite, especialmente panarterite nodosa (PAN).

Morfoloxía

En sangue periférico aparece de forma característica monocitopenia. Os linfocitos teñen núcleos ovalados ou reniformes con vilosidades citoplasmáticas (tricleucocito ou célula peluda). A biopsia de medula ósea mostra unha medula hipercelular infiltrada por pequenas células linfoides con núcleos ovalados e citoplasma pálido abundante, que confiren un aspecto característico de “ovo

frito”. É frecuente a presenza de fibrose reticulínica.

É importante destacar que as células presentan positividade para a tinción con fosfatase ácida resistente ao tartrato e mutación BRAF. Expresa marcadores pan-B (CD19, CD20 e CD22 de marcada intensidade) xunto con CD25. Ademais, mostra positividade para anexina A1 e CD103, marcadores moi típicos da tricoleucemia.



Tricoleucemia. . A biopsia de medula ósea mostra unha marcada hipercelularidade a expensas dunha infiltración intersticial de linfocitos de citoplasma pálido abundante, con núcleos redondeados ou con morfoloxía de ril, en relación con abundantes eritrocitos (“lagos hemáticos” típicos da Tricoleucemia). Na parte dereita da imaxe obsérvase a maior parte do tecido hematopoético residual (tinguidura H-E).

Tratamento

O tratamento con cladribina (análogo das purinas) consegue remisión completa en máis do 95% dos casos.

Lembra

Pancitopenia + esplenomegalia masiva
Asociación a PAN e infección por *Legionella*
Mielofibrose
Fosfatase ácida resistente ao tartrato,
CD103+
Tratamento con cladribina

Regla mnemotécnica

"TRINA ES CLADRIBIDENTE"
Tricoleucemia → **Cladribina**

Regla mnemotécnica

Mutaciones genéticas características
Linfoma de Burkitt → t(8;14) (La B parece un 8)
Linfoma del **M**anto → t(11;14) (La M son dos "1" besándose)
Linfoma **F**olicular → t(14;18) ("FOurteen" en inglés)

LINFOMAS NON HODGKIN

Linfoma folicular

Orixínase a partir de linfocitos B do centro xerminal, e asóciase de forma característica á translocación t(14;18), que condiciona a sobreexpresión de Bcl2.

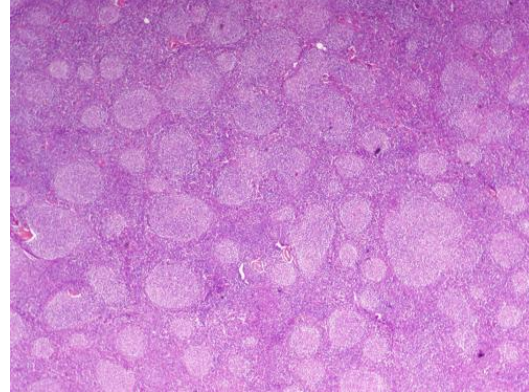
Clínica

É común a presenza de adenopatías indoloras xeneralizadas e simétricas. Os síntomas B son infrecuentes.

Morfoloxía

Presenta un patrón de crecemento nodular, con folículos moi próximos entre si (*back to back*), de aspecto uniforme e monótono, con perda da polarización do centro xerminal e de macrófagos con corpos tingibles. Con frecuencia os folículos neoplásicos están formados predominantemente por centrocitos (células pequenas de citoplasma escaso e núcleo irregular, sen nucléolo) e non presentan practicamente mitose, ao contrario que os folículos normais. No estudo inmunohistoquímico, as células neoplásicas mostran positividade para marcadores do

centro xerminal como CD10 e Bcl6, positividade tamén para Bcl2 e baixo índice proliferativo con Ki67; estes dous últimos marcadores axudan a distinguir o linfoma da hiperplasia folicular.



Linfoma folicular (ganglio linfático). Obsérvase un patrón nodular, con folículos que borran e substitúen a arquitectura ganglionar normal. Estes folículos neoplásicos carecen de polarización do centro xerminal (ausencia de zona clara/zona escura) e presentan unha celularidade máis homoxénea, a diferenza dos folículos reactivos. Non se observan macrófagos con corpos tingibles (tinguidura H-E).

Lembra

t(14;18) Bcl2
Adenopatías xeneralizadas
Patrón "back to back"
CD10+, Bcl2/Bcl6 +

Tratamiento

Se está asintomático → Estratexia watch & wait.

Se aparecen signos ou síntomas, indícase tratamento con R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina e Prednisona). Ante unha recaída, pode considerarse o transplante de proxenitores hematopoyéticos (TPH).

Lembra

Tratamentos do linfoma folicular
Estratexia watch & wait → asintomático
R-CHOP
TPH → recaídas

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

Regla mnemotécnica
ADRIÁN ACABÓ PRE SO POR RO BAR VINO
EN UN CIRCO
Adriamincina
Prednisona
Rituximab
Vincristina
Ciclofosfamida

LINFOMA DO MANTO

O seu nome débese á súa hipotética orixe, en polo menos parte dos casos, nas células B virxes (*naive*), prexerminais, do folículo linfoide (células do manto folicular). É agresivo, pero os últimos avances terapéuticos permitiron pasar dunha mediana de supervivencia de menos de 3 anos a máis de 6. Afecta con maior frecuencia aos varóns, entre a 5ª e 6ª década.

Asóciase de forma característica á translocación t(11;14), que condiciona a sobreexpresión de Ciclina D1.

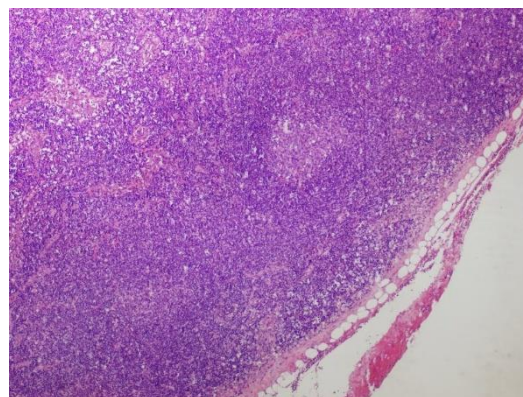
Clínica

A maioría dos pacientes presentan linfadenopatías no momento do diagnóstico. É frecuente a afectación medular, de sangue periférico e extraganglionar (“polipose linfomatoide” no colon, afectación do anel de Waldeyer, etc).

Morfoloxía

Xeralmente existe un borramento difuso da arquitectura ganglionar, ás veces

interrompido por centros xerminais residuais. Obsérvase unha proliferación difusa e homoxénea de linfocitos pequenos, con núcleos irregulares e frecuentemente fendidos, acompañados dalgúns histiocitos dispersos. No estudo inmunohistoquímico, as células neoplásicas expresan, ademais de marcadores B, ciclina D1 e CD5, un perfil típico do linfoma do manto.



Linfoma de células del manto. Obsérvase o borramento da arquitectura normal do ganglio linfático por un infiltrado difuso e monomorfo de linfocitos neoplásicos, con dous centros xerminais residuais (frechas) (tinguidura H-E).

Tratamento

En liñas xerais, faise esquema R-CHOP. En caso de recaídas ou ser refractario ao tratamento, emprégase terapia CAR-T.

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

Linfoma MALT

É un linfoma da zona marxinal extraganglionar que asenta no tecido linfoide asociado a mucosas. A súa forma de presentación máis frecuente é a gástrica.

Linfoma MALT gástrico

É o segundo tumor gástrico maligno máis frecuente tras o adenocarcinoma. Trátase dunha proliferación neoplásica B de comportamento indolente que asenta xeralmente nun contexto de inflamación crónica. De feito, na inmensa maioría dos casos asóciase a infección por *Helicobacter pylori*. Nestes casos a erradicación do microorganismo consegue a remisión no 90% dos casos.

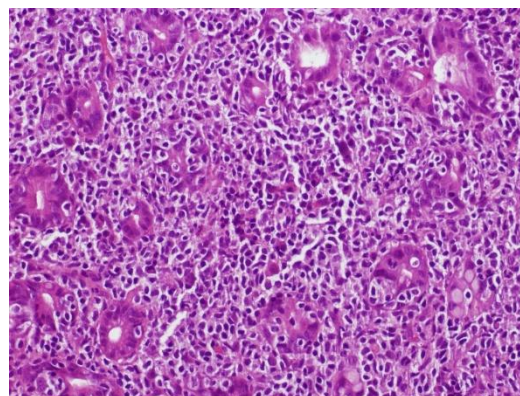
É importante determinar a translocación t(11;18), presente no 30-50% dos casos, xa que se asocia con maior frecuencia a linfomas MALT máis agresivos e con diseminación a outros órganos. Ademais, adoita relacionarse con cepas de *H. pylori* CagA+ e predí fracaso da erradicación do HP.

Clínica

Aparecen síntomas inespecíficos como epigastralxia, pirose ou dispepsia. Nalgúns casos pode observarse tamén hematemese, melenas e síntomas constitucionais.

Morfoloxía

É importante para establecer o diagnóstico a presenza de lesións linfoepiteliais con ≥ 3 linfocitos neoplásicos por glándula gástrica. Presenta diferenciación plasmocítica no 40% de casos, patrón difuso ou vagamente nodular, frecuentemente centros xerminais reactivos, expresión inmunohistoquímica de CD19/CD20 e restrición de cadeas lixeiras concordantes coa súa estirpe B e natureza clonal.



Linfoma MALT gástrico. Obsérvase un infiltrado difuso de células linfoides de pequeno tamaño, con núcleos irregulares e citoplasma claro, que infiltra e destrúe as glándulas gástricas formando as denominadas lesións linfoepiteliais (LLE). A presenza de linfocitos B intraglandulares (frechas) é necesaria para establecer o diagnóstico de linfoma MALT (tinguidura H-E).

Lembra

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

Linfoma B difuso de células grandes

É unha categoría heteroxénea, non unha soa enfermidade. O comportamento adoita ser moi agresivo, polo que o tratamento ten que ser instaurado o máis rápido posible tras o diagnóstico.

Pódese asociar a inmunodeficiencia, tanto conxénita como adquirida, e a estados de inmunosupresión (transplante, etc); nestes casos asóciase xeralmente a infección polo virus de Epstein-Barr.

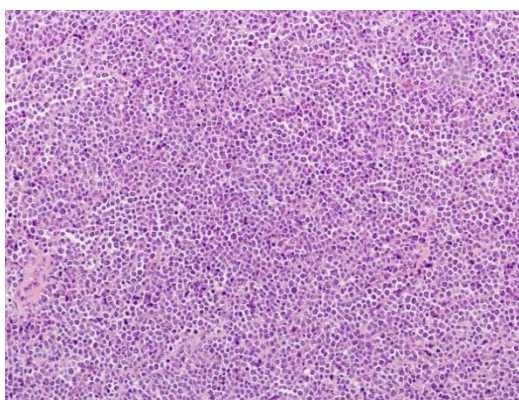
Clínica

A localización e manifestación clínica máis frecuentes son as adenopatías, pero son tamén comúns os casos extraganglionares, en practicamente calquera órgano. Entre estes destacan os linfomas B de células grandes primarios do SNC ou os primarios mediastínicos (previamente coñecidos como

“linfomas B de células grandes mediastínicos esclerosantes”)

Morfoloxía

Obsérvase un borramiento da arquitectura ganglionar, cun crecemento difuso de células grandes que mostran marcado pleomorfismo, citoplasma abundante e nucléolo/s prominente/s. Nas variantes máis anaplásicas poden apreciarse células multinucleadas que lembran ás de Reed-Sternberg. O perfil inmunohistoquímico mostra expresión de marcadores de liñaxe B, como CD19, CD20 e CD79a.



Linfoma B difuso de células grandes (transformación de linfoma folicular previo). Obsérvase perda da arquitectura folicular, con proliferación difusa e monomorfa de células de gran tamaño. Aprécianse tamén numerosas figuras de mitose (frechas) (tinguidura H-E).

Tratamento

En liñas xerais, faise esquema R-CHOP. En caso de recaídas ou ser refractario ao tratamento, emprégase terapia CAR-T antiCD19

Linfoma de Burkitt

Linfoma de linfocitos B maduros de comportamento moi agresivo, máis típico da infancia.

Está estreitamente relacionado coa translocación t(8;14) que condiciona a sobreexpresión do oncoxene c-myc.

Clínica

Existen dúas variedades:

- Variedade endémica en África, estreitamente relacionada co VEB, con afectación típica da mandíbula.
- Variedade esporádica, que se manifesta como unha masa abdominal no 70% dos casos e non se relaciona co VEB.

Morfoloxía

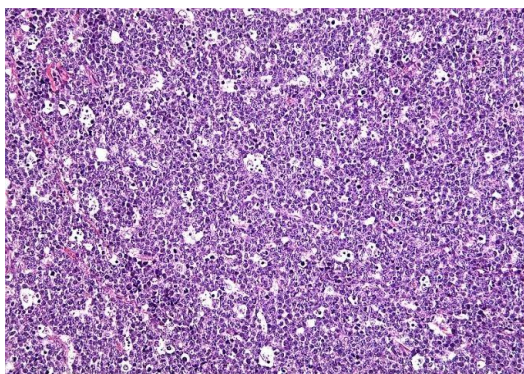
Obsérvase un infiltrado difuso de linfocitos de mediano tamaño, monótonos, con citoplasma basófilo e núcleos con varios nucléolos pequenos. Existen frecuentes mitoses. O infiltrado neoplásico confire un fondo azul escuro sobre o que se observan espazos claros dispersos, que corresponden a macrófagos cargados de corpos apoptóticos, o que orixina o característico patrón en “ceo estrelado”.

Marcadores inmunohistoquímicos

Marcadores B e de centro xerminal, moi elevado índice proliferativo con Ki67 (tipicamente máis do 90%) e negatividade para Bcl2.

Lembra

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



Linfoma de Burkitt. Obsérvase unha proliferación monótona e cohesiva de células linfoides, con núcleos redondos ou ovais, cromatina fina e nucléolos visibles, en ocasións múltiples. Dispersos entre o infiltrado neoplásico identifícanse macrófagos de corpos tinxibles, con citoplasma pálido e abundante cargado de corpos apoptóticos que lle confiren o característico patrón en “ceo estrelado” (tinguidura H-E).

Tratamento

Debido á elevada agresividade que presenta, é importante realizar profilaxe do SNC (intratecal).

O esquema xeral é quimioterapia con Rituximab. Existe risco de síndrome de lise tumoral debido á gran destrución celular (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e deterioro da función renal), polo que se adoita realizar profilaxe con alopurinol ou rasburicasa (transforma o ácido úrico en alantoína, máis facilmente eliminable polo ril).

Lembra

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

Micose fungoide y síndrome de Sézary

A micose fungoide é un linfoma T CD4+ cutáneo. Normalmente é indolente, cunha progresión moi lenta. Afecta a adultos e persoas maiores.

Clínica

Desenvólvese en 3 fases, desde lesións eccematosas en zonas non fotoexpostas ata placas e tumores cutáneos elevados que con frecuencia se ulceran e infectan.

A leucemización da micose fungoide denomínase Síndrome de Sézary, e é característica a tríade de eritrodermia prurixinosa xeneralizada (típica face leonina), adenopatías e células de Sézary en sangue periférico, con moi mal pronóstico.

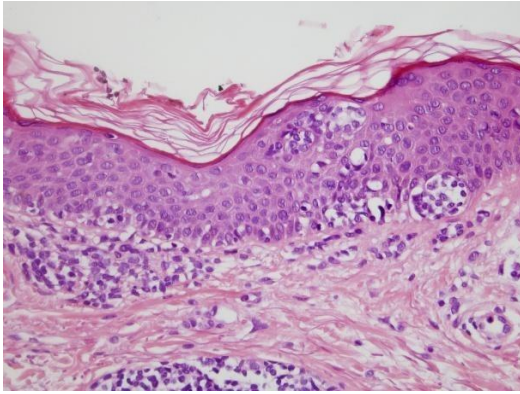
Morfoloxía

Na micose fungoide obsérvase un infiltrado epidermotrope de linfocitos T neoplásicos atípicos, con núcleos irregulares de aspecto cerebriforme, que afecta á epiderme e á porción superior da derme. Nas etapas iniciais adoita apreciarse un infiltrado linfocitario superficial dérmico de disposición en banda.

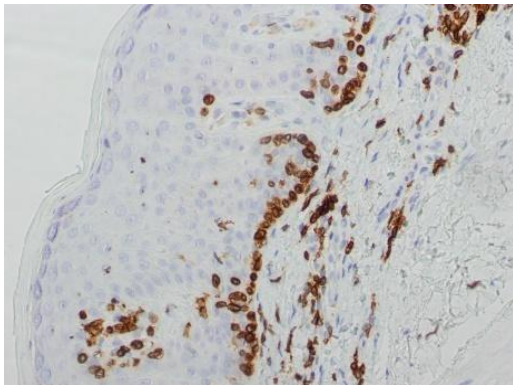
Tamén son característicos os microabscesos de Pautrier, formados por pequenos niños intraepidérmicos de linfocitos atípicos, a miúdo cun halo claro perinuclear.

Lembra

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



Micose fungoide. Infiltrado linfocitario que mostra epidermotropismo prominente con migración de linfocitos atípicos cara á epiderme. A frecha sinala un microabsceso de Pautrier.



Micose fungoide. Técnica inmunohistoquímica para CD3. Obsérvase epidermotropismo, cun infiltrado en bando ao longo da liña basal que mostra positividade intensa para CD3.

Lembra

Tríade da Síndrome de Sézary

Eritrodermia xeneralizada

Células de Sézary

Adenopatías

Tratamento

A diferenza da micose fungoide, a síndrome de Sézary é moi agresiva cun pronóstico nefasto. O tratamento baséase en quimioterapia intensiva, fotoaférese e mogamulizumab (anticorpo monoclonal fronte ao receptor CCR4 do linfocito T).

Regla mnemotécnica

SÉZARY MOGA (MOLA) MUCHO

Síndrome de **Sézary** → **Mogamulizumab**

Linfoma anxioinmunoblástico de células T

O linfoma anxioinmunoblástico de células T (AITL) é un subtipo periférico raro de células T maduras e representa aproximadamente o 1–2% de todos os linfomas non Hodgkin (LNH), constituíndo o segundo subtipo máis frecuente de linfoma T periférico no mundo occidental. Orixínase a partir da proliferación monoclonal de células Th foliculares (TFH).

Afecta predominantemente a adultos de idade avanzada, con lixeiro predominio en homes. Preséntase habitualmente en estado avanzado ao momento do diagnóstico en máis do 90% dos casos, cun pronóstico desfavorable. Presenta unha estreita relación co virus de Epstein-Barr, o cal se detecta, paradoxalmente, nas células B grandes do fondo inflamatorio e non nas células TFH neoplásicas.

Clínica

Os síntomas B son frecuentes e adoitan estar presentes no momento do diagnóstico. Tamén é habitual a linfadenopatía xeneralizada e a hepatoesplenomegalia, así como as lesións cutáneas.

A intensa desregulación inmune característica da enfermidade condiciona a aparición de manifestacións autoinmunes, entre as que destacan a anemia hemolítica autoinmune, a trombocitopenia inmune, a artrite, a vasculite leucocitoclástica e as alteracións tiroideas. Ademais, existe unha maior predisposición a infeccións oportunistas e os pacientes poden presentar manifestacións relacionadas cun aumento de permeabilidade vascular como edema periférico, derrame pleural e ascite. Nos casos máis avanzados ou agresivos, pode desenvolverse unha síndrome hemofagocítica (HLH). Analiticamente, a

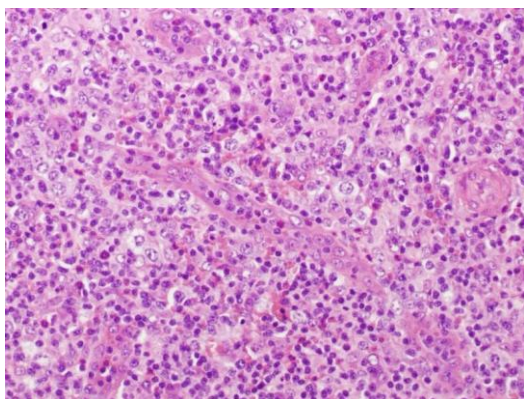
hipergammaglobulinemia policlonal é un achado característico e frecuente.

Morfoloxía

Aparece un borramento parcial ou total da arquitectura ganglionar normal. O trazo máis característico é a proliferación arboriforme de vénulas de endotelio alto (HEV), así como unha expansión irregular de células dendríticas foliculares (FDC) máis aló dos límites dos centros xerminais. Os folículos reactivos están habitualmente deplecionados ou destruídos.

O infiltrado é polimórfico e heteroxéneo, composto por unha mestura de linfocitos T e B reactivos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos. As células neoplásicas son de tamaño intermedio-grande, con citoplasma claro ou pálido e halo perinuclear, e sitúanse preferentemente na periferia das HEV. É frecuente a presenza de células B grandes EBV-positivas dispersas, secundarias á inmunodeficiencia do microentorno tumoral.

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



Linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL). Obsérvase un infiltrado polimorfo e heteroxéneo, composto por eosinófilos, linfocitos de diferentes tamaños, histiocitos e células plasmáticas. As células TFH neoplásicas son de tamaño pequeno a mediano, con núcleo oval, cromatina laxa e citoplasma abundante e pálido, e localízanse formando agregados perivasculares rodeando as vénulas de endotelio alto (HEV). Estas mostran unha proliferación arboriforme característica (hipervascularización).

Tratamento

O tratamento realízase principalmente co esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) en combinación con inhibidores da histona desacetilase (HDACi), xa que esta estratexia demostrou mellorar de forma significativa a supervivencia libre de progresión e a supervivencia global en comparanza con CHOP en monoterapia.

En pacientes respondedores, a consolidación con transplante autólogo de proxenitores hematopoéticos (auto-TPH) mellora os resultados, cunha supervivencia libre de progresión a 5 anos ao redor do 40%.

Con todo, o AITL é unha neoplasia de curso clínico agresivo e prognóstico desfavorable: a supervivencia mediana é inferior a 3 anos e a supervivencia global a 5 anos sitúase ao redor do 30–35%

Lembra

Relación con VEB

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

LEUCEMIAS AGUDAS

A leucemia aguda é unha proliferación neoplásica clonal de células inmaduras (blastos) na medula ósea.

Estas neoplasias clasifícanse en dous grupos segundo o precursor celular do que se orixinen:

Leucemia mieloide aguda (LMA): deriva do precursor mieloide

Leucemia linfoblástica aguda (LLA): deriva do precursor linfóide

As leucemias presentan un curso moi agudo. As manifestacións clínicas comúns a ambos os tipos de leucemias derivan principalmente da pancitopenia que se produce, ocasionando síndrome anémica, infeccións e hemorrxias ou petequias.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Prodúcese a partir dun precursor mieloide (eritrocitos, monocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos e plaquetas). É moito máis frecuente en adultos (80%).

As alteracións xenéticas máis relevantes inclúen t(8;21), inv(16) e t(15;17), que en conxunto se asocian a un pronóstico máis favorable, e as mutacións en FLT3, que se relacionan cun peor pronóstico.

Lembra

Mutaciones

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

Mal pronóstico → FLT3

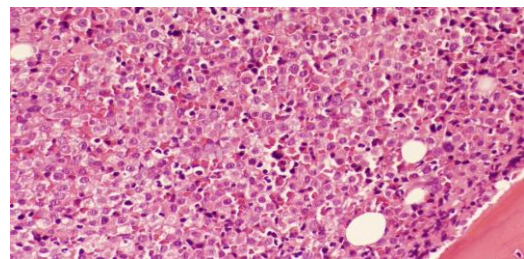
Leucemia aguda promielocítica

Esta variante da LMA corresponde á antiga M3, con t(15;17) no xene PML-RAR α .

É característica nesta leucemia a coagulación intravascular diseminada (CID) como consecuencia da liberación de factor tisular polos blastos leucémicos, provocando unha activación inadecuada da fervenza da coagulación, principalmente tras o inicio do tratamento. É potencialmente mortal debido ó alto risco hemorráxico, principalmente do SNC.

Morfoloxía

Existen varias variantes morfolóxicas de LPA, sendo a máis frecuente a forma hipergranular, na que se observan promielocitos atípicos grandes, con núcleo de gran tamaño, a miúdo reniforme ou bilobulado, e citoplasma densamente cargado de gránulos azurófilos de tonalidade púrpura. Ademais, son característicos os bastóns de Auer, agregados azurófilos compostos por proteínas lisosomais como a mieloperoxidase.



Leucemia mieloide aguda. A medula ósea aparece substituída por grandes células blásticas mieloideas atípicas, con citoplasma pálido e abundante, núcleos grandes de cromatina fina e nucléolos prominentes. Aparecen escasos precusores maduros, así como adipocitos residuais illados. Aprécianse así mesmo figuras de mitose (frecha) (tinguidura H-E).

Lembra

LMA

t(15;17) → PML/RAR α
Bastóns de Auer
Coagulación intravascular diseminada
Tratamento: ATRA + ATO

Tratamento

O tratamento estándar da LMA está constituído por dúas fases:

- Indución: antraciclina (3 días) + citarabina (7 días). É o chamado esquema 3 + 7.
- Posindución: QT/alo-TPH

En anciáns, úsase o esquema azacitidina + venetoclax.

Recentemente, aprobouse a midostaurina (inhibidor da proteína FLT3) en combinación con quimioterapia convencional.

A leucemia mieloide promielocítica responde moi ben ao ácido transretinoico (ATRA) e, actualmente, o tratamento estándar combina ATRA con trióxido de arsénico (ATO), logrando taxas moi altas de remisión e supervivencia.

Lembra

Leucemia mieloide aguda

Indución → Antraciclina (3 días) + citarabina (7 días)
Anciáns → 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) ou células T (pre-T) inmaturas. A leucemia linfoblástica aguda ocorre en nenos en aproximadamente o 80% dos casos e, na súa variante de estirpe B, constitúe a neoplasia pediátrica máis frecuente. A forma de linfoma, pola contra, obsérvase con maior frecuencia en adultos.

É importante destacar a t(9;22) do cromosoma Filadelfia, que transloca os xenes BCR/ABL, conferindo moi mal pronóstico.

Clínica

Tanto na leucemia linfoblástica aguda B como na T aparecen síntomas similares derivados da insuficiencia medular, debida ao desprazamento das series hematopoéticas normais e á supresión da hematopoeese eficaz pola proliferación de blastos, así como da infiltración extramedular, aínda que con algunhas diferenzas clínicas relevantes.

LLA-B

- Síndrome de insuficiencia medular máis marcada: anemia, trombopenia e neutropenia.
- Dor ósea e artralxias por infiltración ósea e do periósteo, moi típico en nenos.
- Hepatoesplenomegalia frecuente.
- Posible afectación do sistema nervioso central.

LLA-T

- Síndrome de insuficiencia medular (anemia, trombopenia, neutropenia).
- Síntomas xerais: febre, suoración nocturna e perda de peso.

- Masa mediastínica anterior, que pode causar compresión da vía respiratoria ou de grandes vasos, incluída síndrome de vea cava superior.
- Adenopatías xeneralizadas e hepatoesplenomegalia.

LLA - B	LLA - T
Dor ósea e artralgias	Síntomas B
Afectación SNC	Masa mediastínica + adenopatías
Síndrome de insuficiencia medular	
Hepatoesplenomegalia	

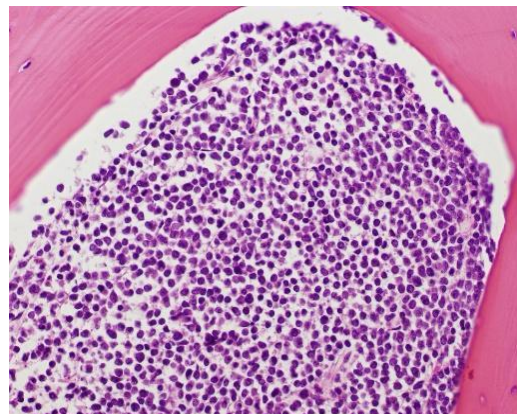
Morfoloxía

En sangue periférico obxectívanse citopenias (anemia, neutropenia e trombopenia) con presenza de blastos; con todo, en aproximadamente un 10-20% dos casos a enfermidade pode presentarse sen blastos circulantes (leucemia aleucémica). Presenta, ademais, unha taxa mitótica alta debido ao seu comportamento agresivo.

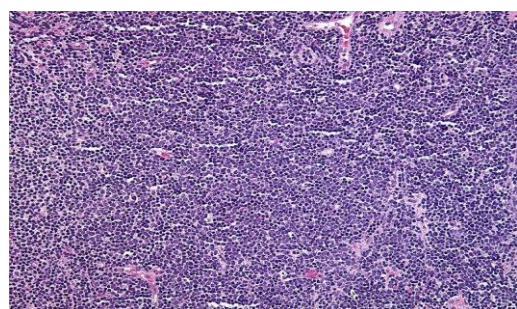
A medula ósea é hiper celular, cunha porcentaxe de blastos superior ao 20% que despraza ás restantes series hematopoéticas normais. As células son de tamaño pequeno ou mediano, con escasa variabilidade morfolóxica, citoplasma basófilo escaso e un núcleo grande, en ocasións indentado. A cromatina é fina e de distribución uniforme. No subtipo Burkitt-like (LLA-B) poden observarse vacuolas citoplasmáticas prominentes e está asociado ao VEB. Por outra banda, o HTLV-1 asóciase á 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. Obsérvase unha medula ósea hiper celular, con substitución dos elementos medulares normais por unha poboación monótona de linfoblastos.



Linfoma linfoblástico T/Leucemia linfoblástica aguda T. Obsérvase unha proliferación difusa e monomorfa de linfoblastos T de pequeno e mediano tamaño, con escaso citoplasma, núcleos irregulares, cromatina fina e nucléolos pouco evidentes (tinguidura H-E).

Tratamento

Como prevención das recidivas menínxeas, realízase profilaxe intratecal con metotrexato + Ara-C + esteroides.

- Tratamento de indución: vincristina, prednisona, L-asparaxinase e daunorrubicina.
- Tratamento de Posindución: QT/alo-TPH

En caso de recidiva ou recaída, utilízase terapia CAR-T / inotuzumab ozogamicina (anti-CD22 + citotóxico). Como efecto adverso típico está a síndrome de obstrución sinusoidal.

Para a LLA Filadelfia positiva engádesse ao tratamento imatinib (inhibidor da tirosina cinasa).

Lembra

Leucemia linfoblástica aguda

Intratecal → metotrexato + Ara-C + esteroides

Inducción → vincristina, prednisona, L-asparaginase e daunorrubicina

Recidiva/recaída → CAR-T / inotuzumab
ozogamicina

Regla mnemotécnica

OLALLA PREFIERE VINO Y ASPÁRRAGOS
PARA CADA UNO

LLA → PREDNISONA, VINCRISTINA,
ASPARAGINASA, DAUNORRUBICINA

LEUCEMIAS AGUDAS

Linfoma linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Waldenström)

É un tipo de linfoma non Hodgkin caracterizado por unha proliferación monoclonal de linfocitos B que secreta Ig (habitualmente IgM) e infiltra a medula ósea. En máis do 90% dos casos expresa a mutación *MYD88 L265P*.

Clínica

As manifestacións clínicas caracterízanse por un cadro constitucional (astenia, anorexia), citopenias derivadas da insuficiencia medular e adenopatías e hepatoesplenomegalia por infiltración tumoral.

Debido ás paraproteínas monoclonais pode desenvolverse unha síndrome de hiperviscosidade (macroglobulinemia de Waldenström), que ocasiona manifestacións neurolóxicas, oculares, cardíacas e hemorráxicas. Tamén poden aparecer crioglobulinemias (crioaglutininas), que producen anemia hemolítica, fenómeno de Raynaud e necrose acra.

Lembra

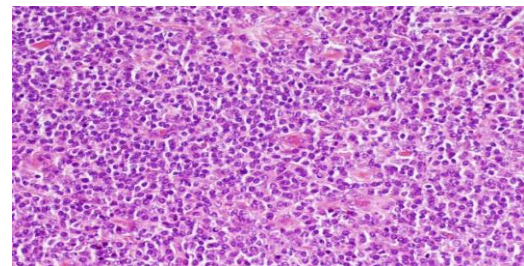
Tríade de crioglobulinemia
Anemia hemolítica
Fenómeno de Raynaud
Necrose acra

Morfoloxía

É típica en sangue periférico a disposición “en rima de moedas” dos eritrocitos (fenómeno de rouleaux).

Na medula ósea, presenta un patrón de infiltración paratrabecular e intersticial combinado, caracterizado por un infiltrado linfocitario con células plasmáticas e linfocitos de aspecto plasmocitoide, xunto cunha frecuente hiperplasia de mastocitos. É habitual a presenza de pseudoinclusións nucleares (corpos de Dutcher) e citoplasmáticas (corpos de Russell) de inmunoglobulinas nas células plasmáticas.

Presenta positividade para os marcadores B (CD19 e CD20) e para as células plasmáticas (CD138). Tamén é importante o patrón CD25+/CD22+ débil, moi característico da macroglobulinemia de Waldenström.



Linfoma linfoplasmocítico. Obsérvase un infiltrado difuso composto predominantemente por linfocitos pequenos (área superior esquerda), células plasmáticas (área inferior dereita) e linfocitos plasmacitoides (células intermedias).

Regla mnemotécnica

Pseudoinclusiones

“NO DUDES, CITA A RUSSELL”

NUCLEAR → DUTCHER

CITOPLASMÁTICA → RUSSELL

Tratamento

Adminístrase Rituximab xunto con outros tratamentos de quimioterapia.

Lembra
Linfoma linfoplasmocítico Mutación MYD88 Fenómeno de rouleaux Corpos de Dutcher e Russell Macroglobulinemia de Waldenström + crioglobulinemia

Mieloma múltiple

É unha proliferación clonal maligna de células plasmáticas que producen unha proteína monoclonal (compoñente M ou paraproteína), frecuentemente IgG, que infiltran a medula ósea. Representa ao redor do 10% de todas as hemopatías malignas e aparece con máis frecuencia entre os 60-65 anos.

Clínica

A manifestación máis frecuente é a dor ósea (ao redor do 70-80%) secundaria ás lesións osteolíticas en “sacabocados”. Tamén é típica a insuficiencia renal crónica, cuxa causa máis habitual é a nefropatía por cilindros de cadeas lixeiras monoclonais (ril de mieloma) e a hipercalcemia, nun contexto de proteinuria de Bence-Jones. Outras manifestacións frecuentes son a anemia normocítica normocrómica, a síndrome de hiperviscosidade e a maior susceptibilidade a infeccións.

Regla mnemotécnica



Síntomas del mieloma múltiple: **CRAB**

Calcemia (hipercalcemia)

Renal (insuficiencia renal)

Anemia

Bone (dolores óseos)

Lembra
Afectación renal do mieloma múltiple Ril de mieloma → depósito tubular de proteínas de Bence-Jones Enfermidade por depósito de cadeas lixeiras → depósito mesanxial Síndrome de Fanconi do adulto → acidose tubular proximal renal Hiperuricemia, hipercalcemia

Lembra
Cilindros do mieloma Proteínas de Bence-Jones (cadeas lixeiras monoclonais) Proteínas de Tamm-Horsfall (uromodulina)

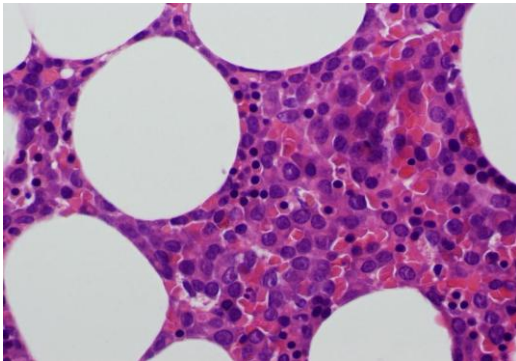
Morfoloxía

Debido ás altas concentracións de proteína M, en sangue periférico é típica a disposición dos eritrocitos “en rima de moedas” (fenómeno de rouleaux) e o aumento da VSG.

Na medula ósea aparece unha infiltración por células plasmáticas atípicas, que constitúen polo menos un 10% da celularidad e desprazan ao resto das series hematopoéticas normais; macroscópicamente isto correspóndese con lesións óseas líticas “en sacabocados”, producidas pola destrución do óso trabecular e a súa substitución por infiltrados plasmocitarios.

As células plasmáticas mostran citoplasma basófilo con halo perinuclear e núcleo excéntrico único ou múltiple, cun grao de atipia variable. Son frecuentes os depósitos intracelulares de inmunoglobulinas en forma de corpos de Dutcher (pseudoinclusións intranucleares), corpos de Russell (citoplasmáticos) e células de Mott, formadas por múltiples inclusións esféricas citoplasmáticas basófilas ou eosinófilas que lles confiren un aspecto morular.

Marcadores inmunohistoquímicos: CD138 e EMA, CD56 e cdeas lixeiras ((restrición de cadeas lixeiras: en lugar do que ocorre en poboacións inflamatorias, nas que se observa unha mestura de células plasmáticas con expresión kappa + e lambda +, no mieloma a expresión atópase practicamente restrinxida a unha delas).



Mieloma múltiple. Apréciase un infiltrado difuso de células plasmáticas desprazando a medula ósea normal. As células presentan citoplasma abundante, con halo perinuclear pálido (frecha verde), núcleo excéntrico redondeado, cromatina condensada en “roda de carro” distribuída periféricamente e nucléolo central único.

Tratamento

Segundo a idade do paciente:

- <70 anos: tratamento de indución (DVRd: daratumumab, bortezomib, lenalidomida, dexametasona) + tratamento de consolidación con alo-TPH.
- >70 anos: emprégase daratumumab combinado con outros fármacos.

Regla mnemotécnica

“LE DA MIEL CON LENTEJAS DE BOTE”

Mieloma múltiple → **D**aratumumab, **L**enalidomida, **D**exametasona, **B**ortezomib

APLASIA MEDULAR

É unha insuficiencia medular debida á diminución ou desaparición das células hematopoéticas, en ausencia de infiltración neoplásica ou de neoplasias mieloproliferativas crónicas, que en sangue periférico maniféstase como pancitopenia dunha ou varias liñas celulares.

As aplasias medulares adquiridas idiopáticas constitúen a causa máis frecuente, aínda que tamén poden ser secundarias a fármacos, tóxicos, tumores e moitos outros factores.

Entre as aplasias conxénitas, a anemia de Fanconi é a máis habitual. Trátase dunha enfermidade de herdanza autosómica recesiva que adoita manifestarse entre os 5 e os 10 anos debido a mutacións dos xenes reparadores do ADN. Cursa con citopenias (sendo a trombocitopenia a primeira en aparecer), manchas cutáneas “café con leite”, malformacións óseas (hipoplasia do polgar e do radio), talle baixo e maior predisposición a outras neoplasias. O tratamento é o transplante de medula ósea con HLA-idéntico.

Lembra

Anemia de Fanconi
Autosómica recesiva
Aparición na infancia
Risco doutras neoplasias
Tratamento: TPH

Clínica

As manifestacións clínicas son inespecíficas e derivadas das citopenias. É importante destacar a ausencia de adenopatías e hepatoesplenomegalia (“se non hai nada dentro da medula, non hai nada fóra”).

Lembra

Clínica da anemia de Fanconi
Manchas cutáneas “café con leite”
Malformacións esqueléticas
Talle baixo
Risco doutras neoplasias

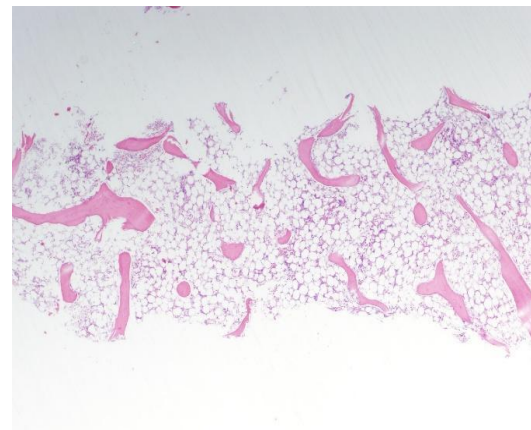
Regla mnemotécnica

Síntomas anemia de Fanconi: BONE

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

Morfoloxía

En sangue periférico obsérvase pancitopenia con diminución de reticulocitos. A medula ósea é hipocelular, con substitución do tecido hematopoético por graxa.



Aplasia medular. Obsérvase unha hipocelularidade extrema, con marcada substitución do tecido hematopoético por graxa. Xeralmente, é habitual que se acompañe dunha celularidade “de recheo” inflamatoria (tinguidura H-E).

Regla mnemotécnica

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

Pancitopenia

NO adenopatías

NO esplenomegalia

Tratamiento

Segundo a idade do paciente:

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

Lembra

Aplasia medular

<45 anos: alo-TPH

>45 anos: ATG + ciclosporina + eltrombopag

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS (SMD)

Comprenden un grupo heteroxéneo de enfermidades clonais da célula nai hematopoética pluripotencial, caracterizadas por citopenias, dishematopoeise (alteracións morfolóxicas celulares), hematopoeise ineficaz e un elevado risco de evolución a leucemia mieloide aguda (LMA).

Aínda que na maioría dos casos descoécese a etioloxía, nunha pequena porcentaxe relaciónanse con factores hereditarios (como a anemia de Fanconi ou a síndrome de Bloom) ou con causas adquiridas, entre as que destacan os fármacos citostáticos.

Na actualidade, estas síndromes clasifícanse segundo as súas características moleculares e citoxenéticas. Distínguese a SMD con del(5q), máis frecuente en mulleres e con boa resposta a lenalidomida, e as SMD con mutación en SF3B1 ou TP53. Atendendo ás características morfolóxicas, destaca a SMD con exceso de blastos, dividíndose en tipo 1 (5-10% de blastos) e tipo 2 (10-20% de blastos).

Lembra

Síndrome 5q-
Mulleres
Trombocitose e megacariocitos
monolobulados
Bo pronóstico
Tratamento con lenalidomida

Clínica

Presentan un curso indolente e progresivo. O caso típico é un paciente de idade avanzada con anemia e volume corpuscular medio (VCM) elevado (anemia macrocítica) na analítica, con vitamina B12, ácido fólico e hormonas tiroideas dentro da normalidade.

Os factores prognósticos (IPSS) para síndromes mielodisplásicas son a porcentaxe de blastos da medula ósea, o cariotipo e o grao de citopenia.

Lembra

IPSS

Porcentaxe de blastos en MO
Cariotipo
Nº de citopenias

Lembra

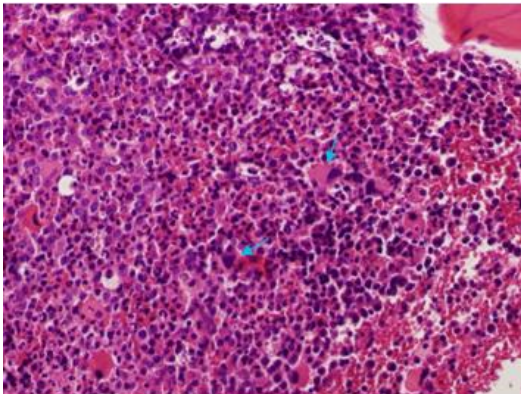
Sospeitamos dunha SMD nunha persoa anciá con anemia e VCM alto.

Morfoloxía

En sangue periférico obsérvanse citopenias das tres series celulares: anemia macrocítica, leucopenia (neutrófilos hiposegmentados ou seudocélulas de Pelger-Hüet) e trombocitopenia, con micromegacariocitos; a síndrome 5q- cursa con trombocitose.

A medula ósea adoita ser hiper celular ao momento do diagnóstico. Na serie eritroide, os precursores poden mostrar diversas alteracións morfolóxicas que se engloban baixo o termo diseritropoeise: multinuclearidade, irregularidades do contorno nuclear, pontes internucleares, asincronía de maduración núcleo-citoplásmica e vacuolización citoplasmática. A anomalía máis frecuente e diagnósticamente relevante son os sideroblastos en anel (depósitos de ferro mitocondrial perinuclear nos precursores eritroides, visibles coa tinción de Perls), que se asocian con frecuencia a mutacións no xene SF3B1. Para que a diseritropoeise sexa diagnósticamente significativa, debe estar presente en polo menos o 10% dos eritroblastos avaliados no aspirado medular.

Na síndrome 5q- aparecem megacariocitos monolobulados.



Síndrome mielodisplásica. Obsérvase marcada hiper celularidade con megacariocitos de pequeno tamaño, hipolobulados (marcador morfológico moi típico, frecha azul).

Lembra

Achados característicos

SP → neutrófilos hiposegmentados (pseudocélulas de Pelger-Hüet), micromegacariocitos
MO → Sideroblastos en anel (SF3B1) / megacariocitos monolobulados (5q-)

Tratamento

Na SMD de baixo risco:

- Soporte transfusional
- Factores estimulantes do crecemento de colonias granulocíticas (G-CSF) e eritropoetina (EPO)

Na SMD de alto risco:

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

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Este grupo engloba un conxunto de neoplasias que afectan á serie mieloide e que teñen en común unha alteración clonal na célula nai pluripotencial, dando lugar a unha panmielose, con predominio dunha serie sobre o resto segundo a entidade.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

Caracterízase por un aumento da serie mieloide e marcada leucocitose. É característica a t(9;22) do cromosoma Filadelfia, producindo o xene de fusión ABL/BCR.

Clínica

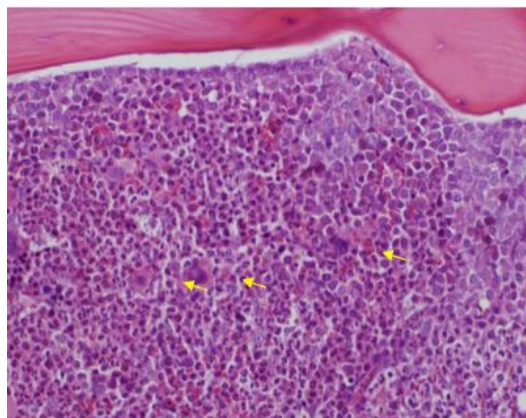
Na metade dos casos é asintomática e descúbrese como achado casual nunha analítica. Entre as manifestacións clínicas, destacan os síntomas constitucionais, a síndrome anémica e a hepatoesplenomegalia, presente en máis do 90% por infiltración.

Morfoloxía

En sangue periférico aparece leucocitose a expensas da serie granulocítica, con predominio de neutrófilos segmentados e ausencia de hiato leucémico (células en todos os estadios maturativos). Tamén aparece trombocitose e anemia.

Ademais, unha diminución moi acusada (ou incluso a ausencia) da actividade da fosfatase alcalina granulocitaria (FAG) é un dato diagnóstico especialmente útil, porque permite diferenciar a LMC doutras causas de leucocitose.

A medula ósea é hipercelular, cun aumento da relación mieloide/eritroide (10:1) e marcada hiperplasia granulocítica. Tamén se observan megacariocitos pequenos e hipolobulados.



Leucemia mieloide crónica. Obsérvase con detalle a marcada hipercelularidade medular cos precursores granulocíticos en distintos estadios de maduración. Identifícanse megacariocitos de pequeno tamaño ou hipolobulados (frechas).

Lembra

Leucemia mieloide crónica

Cromosoma Filadelfia → t(9;22) BCR/ABL
Leucocitose con neutrofilia
Relación mieloide/eritroide (10:1) en MO
Megacariocitos pequenos e hipolobulados
Tratamento con imatinib (inhibidor TK)

Lembra

Leucemia mieloide crónica

Leucocitose con desviación esquerda +
esplenomegalia + FAG ↓

Tratamento

É importante coñecer o tratamento de primeira liña con imatinib, nilotinib ou dasatinib (inhibidores da tirosina cinasa), xa que se administran de forma indefinida e permiten unha supervivencia practicamente equivalente á da poboación xeral.

Policitemia vera (PV)

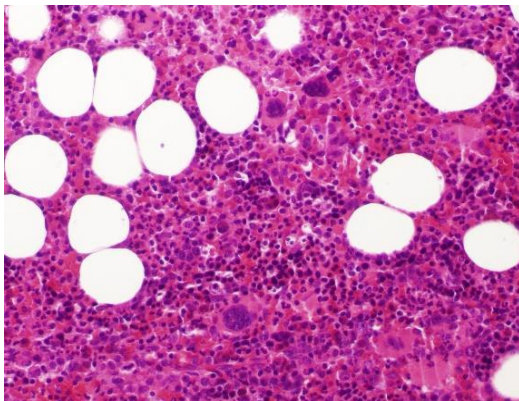
Caracterízase por hiperplasia eritroide, ocasionando un aumento da masa eritrocitaria, a hemoglobina e o hematocrito, e diminución secundaria da eritropoetina. En máis do 95% dos casos, a PV asóciase á mutación en JAK2 V617F.

Clínica

É característico o prurito acuaxénico, que axuda a orientar o diagnóstico. Tamén aparecen suoración, trombose e hemorrxias, cefalea, mareos, HTA, síntomas gastrointestinais, hepatoesplenomegalia e eritromegalia (hiperemia e dor tras a exposición ao calor).

Morfoloxía

A medula ósea é hipercelular, con panmielose marcada e predominio da serie eritroide, acompañada de aumento dos precursores granulocíticos e dos megacariocitos.



Policitemia vera. Obsérvase marcada hipercelularidade con proliferación das tres series hematopoéticas (panmielose), con relativo predominio da serie eritroide sobre a granulocítica e megacariocítica. Identifícanse megacariocitos pleomorfos de tamaño variable, con núcleos hipercromáticos e agrupados, e escasos adipocitos residuais.

Regla mnemotécnica

Policitemia vera → Prurito + eritromegalia

Tratamento

En casos leves realízanse flebotomías de maneira periódica. En casos graves, emprégase hidroxiurea (HU). Se existe resistencia ou intolerancia ao tratamento, adminístrase ruxolitinib (inhibidor JAK2).

Lembra

Policitemia vera

Flebotomías

HU

Ruxolitinib

Lembra

Policitemia vera

Mutación JAK2 V617F

Prurito acuaxénico + eritromegalia

Tratamento con HU

Trombocitemia esencial (TE)

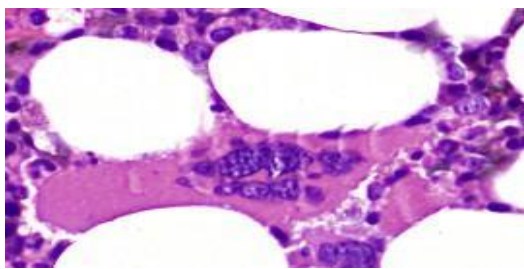
Caracterízase por hiperplasia de megacariocitos na medula ósea e trombocitose en sangue periférico (>450 x 10⁹/l). Máis da metade dos casos presenta mutación en JAK2 e, en menor proporción, mutacións en CARL (calreticulina) e MLP.

Clínica

As manifestacións clínicas máis frecuentes son as tromboses e as hemorrxias. Pode aparecer eritromegalia.

Morfoloxía

Predominio de megacariocitos maduros de gran tamaño con núcleos hiperlobulados (núcleos en “hasta de cervo”), sen incremento significativo da granulopoeise ou eritropoeise; de feito, a medula ósea soe ser globalmente normocelular.



Trombocitemia esencial. Megacariocito de gran tamaño con núcleo hiperlobulado en “hasta de cervo”, formado por múltiples lóbulos irregulares conectados por pontes de cromatina, e con citoplasma abundante. Este patrón morfolóxico megacariocítico é característico e diagnóstico da trombocitemia esencial.

Lembra

Trombocitemia esencial

Mutación JAK2

Trombocitose en SP ($>450 \times 10^9/l$) e eritromegalia

Megacariocitos grandes e hiperlobulados en MO

Tratamento con HU

Tratamento

O tratamento de primeira liña é con hidroxiurea.

Mielofibrose primaria

Caracterízase por unha intensa fibrose da medula ósea, con extensa hematopoese extramedular e reacción leucoeritroblástica en sangue periférico. Predominan as mutacións en JAK2, e con menor frecuencia detectanse alteracións en CALR e MPL.

Clínica

Aparece esplenomegalia secundaria á metaplasia mieloide (hematopoese extramedular por desprazamento da hematopoese fóra da medula ósea) en máis do 90% dos casos. Tamén é frecuente a sintomatoloxía derivada da insuficiencia medular (anemia, trombopenia e infeccións).

En fases avanzadas pode cursar con síntomas constitucionais, en relación co estado hipermetabólico secundario á mieloproliferación, e con lesións óseas escleróticas debidas á fibrose medular.

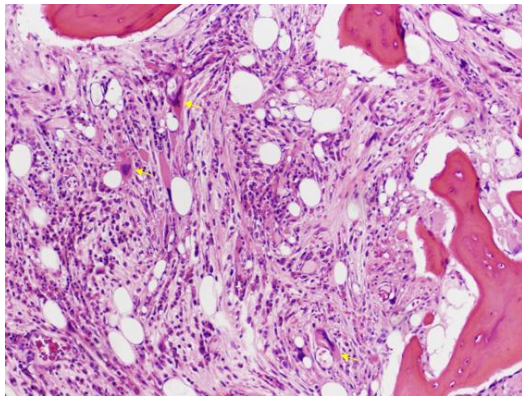
Morfoloxía

En sangue periférico son frecuentes os dacriocitos (eritrocitos en forma de bágoa) e a reacción leucoeritroblástica, evolucionando en pouco tempo a unha pancitopenia.

Na etapa prefibrótica, a medula ósea é hipercelular por aumento de todas as estirpes celulares, destacando os megacariocitos grandes e displásicos, con morfoloxía nuclear “en nube” e formación de agregados atípicos. Coa evolución da enfermidade, a medula vólvese progresivamente hipocelular e aparece fibrose de maneira difusa, consecuencia de factores estimulantes dos fibroblastos liberados polos propios megacariocitos neoplásicos.

Coa evolución da enfermidade, a hematopoese vai sendo progresivamente substituída por fibrose, como consecuencia de factores estimulantes dos fibroblastos liberados polos propios megacariocitos neoplásicos. Nesta fase fibrótica, o máis característico é a marcada proliferación e atipia megacariocítica. Os megacariocitos tenden a formar grupos densos e a localizarse en sitios anómalos como o espazo paratrabecular. Adoitan exhibir alteracións da relación núcleo-citoplasma, núcleos hipercromáticos, “en nube” ou núcleos “espídos”. Outros achados paralelos á fibrose son a presenza de sinusoides moi dilatados con hematopoese no seu interior (“hematopoese intrasinusoidal”).

En fases moi avanzadas pode aparecer osteoesclerose, por substitución das áreas fibróticas por óso.



Mielofibrosis idiopática. O espazo medular situado entre as trabéculas aparece substituído por unha intensa fibrose, aparecendo un extenso infiltrado de células fibroblásticas de morfoloxía fusiforme F. Aprécianse megacariocitos con marcado pleomorfismo, deformados, con núcleos hipolobulados e hipocromáticos (frechas). As trabéculas óseas mostran un contorno irregular e engrosamento de aspecto denso, achados compatíbles con osteoesclerose incipiente (tinguidura H-E).

Tratamento

En casos asintomáticos realízase abstención terapéutica. Se aparecen signos ou síntomas da enfermidade, utilízase HU, TPH ou Ruxolitinib.

Lembra
Mielofibrose
Fibrose MO con aspirado seco
Reacción leucoeritroblástica + Dacriocitos en SP
Esplenomegalia
Tratamento con HU, TPH ou ruxolitinib

Lembra
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, Sabattini 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-Wichowska 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.
- 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, Bertoni 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/M4_T20_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, Kiladjian 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/>