

LIBRO DE PÓSTERES - CASOS - COMUNICACIONES

XLI CONGRESO ANUAL
SCLHH

Sociedad Castellano-Leonesa
de Hematología y Hemoterapia

VALLADOLID

Palacio de Congresos Conde Ansúrez

24 Y 25 DE MARZO
2023

ORGANIZA:





XLI CONGRESO ANUAL
SCLHH
Sociedad Castellano-Leonesa
de Hematología y Hemoterapia

ISBN: 978-84-09-49765-2



ÍNDICE

1 PÓSTERES SCLHH

1.1	APLASIA PURA DE SERIE ROJA (APSR): FENÓMENO AUTOINMUNE ASOCIADO A LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULA PEQUEÑA (LLCP).	9
	Carmen Santos Marcos	
1.2	¿ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE CON TEST DE COOMBS DIRECTO NEGATIVO?	10
	Álvaro Tamayo Velasco	
1.3	¿DIGESTIVO, DERMATOLOGÍA O MEDICINA INTERNA? RESPUESTA: HEMATOLOGÍA.	11
	María del Carmen Gilabert Gutiérrez	
1.4	¿EL HEMOFÍLICO NACE O SE HACE?	12
	Natalia Carpizo Jiménez	
1.5	¿LINFOMA O MIELOMA PLASMABLASTICO?	13
	Marta Mosquera Tapia	
1.6	¿UNA CURA OBSOLETA?	14
	Virginia Jano Fernández	
1.7	ANÁLISIS ISOINMUNIZACIÓN MATERNA	15
	Alfredo Gómez Lacuey	
1.8	ANEMIA NORMOCÍTICA ARREGENERATIVA CON RESPUESTA A CICLOSPORINA	16
	Miguel Osorio Manyari	
1.9	CAPLACIZUMAB: NUESTRA EXPERIENCIA EN PACIENTES CON PTTA REFRACTARIA	17
	Belén Ballina Martín	
1.10	COMBINACIÓN DE DARATUMUMAB Y BORTEZOMIB COMO MANTENIMIENTO PARA PACIENTES EN VIDA REAL CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE	18
	Belén Ballina Martín	
1.11	CUANDO LA CLÍNICA HEMORRÁGICA NO ES POR DÉFICIT FACTORIAL NI POR PATOLOGÍA PLAQUETAR	19
	Shally Marcellini Antonio	
1.12	EL LABORATORIO DE HEMOSTASIA ANTE LAS COMPLICACIONES GESTACIONALES ¿QUO VADIS?	20
	José Antonio Rodríguez García	
1.13	EL PAPEL DEL GRUPO SANGUÍNEO EN EL RIESGO DE TROMBOSIS	21
	José Antonio Rodríguez García	
1.14	EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR.	22
	Gerardo Xavier Aguilar Monserrate	
1.15	EVENTOS CLÍNICOS DE RELEVANCIA SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DE BRUTON EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA EN EL HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA EN LOS ÚLTIMOS 6 AÑOS	23
	Stefania Carvajal Altamiranda	

1.16	EXANGUINOTRANSFUSIÓN COMO SOLUCIÓN A LA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL	24
	Alejandro Llopis Giménez	
1.17	IBRUTINIB: EFICACIA Y SEGURIDAD EN VIDA REAL. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS	25
	JC Delgado Torres	
1.18	INFLAMACIÓN FACIAL EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO	26
	Carlos Puerta Vázquez	
1.19	LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA: FORMA INUSUAL DE COMIENZO DE UNA NEOPLASIA LINFOIDE B	27
	Pablo García Jaén	
1.20	LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B: UNA FORMA DE PRESENTACIÓN INFRECUENTE	28
	Pablo García Jaén	
1.21	LINFOMA MUY CONOCIDO, PERO, A VECES, DIFÍCIL DE TRATAR	29
	Violeta Reyes Rodríguez	
1.22	NADA ESCAPA A UN BUEN EXAMEN MICROSCÓPICO	30
	Virginia Jano Fernández	
1.23	NEOPLASIA LINFOPROLIFERATIVA ASOCIADO A VIRUS HERPES TIPO 8 CON DIFERENCIACIÓN PLASMA-BLÁSTICA	31
	Miguel Osorio Manyari	
1.24	NEUTROPENIA FEBRIL PERSISTENTE EN PACIENTE TRASPLANTADO	32
	Sandra Patricia Gómez Úbeda	
1.25	PACIENTE CON ERITRODERMIA Y ADENOPATÍAS: RETO EN EL DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA T PERIFÉRICO CON AFECTACIÓN CUTÁNEA.	33
	Suito Alcántara MA	
1.26	PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA Y CEFALEA HEMICRANEAL IZQUIERDA	34
	Evelyn Zapata	
1.27	PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA Y COLECCIÓN PURULENTO EN DELTOIDES	35
	Elena Alejo	
1.28	PACIENTE DE 70 AÑOS CON BICITOPENIA Y DETERIORO DEL ESTADO GENERAL	36
	Elena Alejo	
1.29	PACIENTE INGRESADO POR FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CON TROMBOCITOSIS EXTREMA	37
	Alfredo Gómez Lacuey	
1.30	PANCITOPENIA LEVE EN PACIENTE CON HIPERFOSFATEMIA Y ALTERACIONES OSEAS	38
	Alfredo Gómez Lacuey	
1.31	PANCITOPENIA Y SÍNDROME CONSTITUCIONAL	39
	Marta Mosquera Tapia	
1.32	PÉRDIDA DE AGUDEZA VISUAL EN PACIENTE CON ANTECEDENTES DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B Y TROMBOCITOPENIA ASOCIADA	40
	Esther Zato Hernández	
1.33	PERSEVERANCIA Y VUELTA A LOS CLÁSICOS	41
	Campano García Ana	

1.34	RECURRENCIA DE ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA EN PACIENTES CON TROMBOFILIA	42
	Kenneth Alexander Herrera Robles	
1.35	REVISIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS EN EL HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA EN 20 AÑOS.	43
	Ana Torres Tienza	
1.36	SERENDIPIA DIAGNÓSTICA: PACIENTE DERIVADO A LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA POR OSTEOARTROPATÍA NECROTIZANTE Y TROMBOCITOSIS	44
	Alberto Hernández Sánchez	
1.37	SÍNDROME SARCOIDOSIS-LINFOMA	45
	Galán Álvarez P	
1.38	TRICOLEUCEMIA CLÁSICA Y RIESGO DE INFECCIÓN: 4 CASOS TRATADOS CON VEMURAFENIB EN PANDEMIA COVID-19	46
	Ágata Almela Gallego	
1.39	TROMBOPENIA TRAS RECUPERACIÓN PREVIA DESPUÉS DE DOBLE AUTOTRANSPLANTE	47
	Pilar Galán Álvarez	
1.40	UN DOBLE DIAGNÓSTICO SINCRÓNICO COMPLEJO	48
	Pablo Jiménez Montero	
1.41	USO DE ANTI CD-38 / INHIBIDOR DE PROTEASOMAS E INMUNOMODULADOR EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO	49
	Alejandra Blum Dominguez	

2 CASOS CLÍNICOS SCLHH

2.1	CUANDO EL ORIGEN DEL PACIENTE IMPORTA	51
	Carpizo Jiménez. Gómez Lacuey. Llopis Giménez. Cantalapiedra Díez. Bonis Izquierdo. Campano García. Fernández Fernández. Fernández Fontecha. Gutiérrez Pérez. Pozas Mañas. Martín Antorán. Bourgeois García, M1. García Frade.	
2.2	MANEJO TERAPÉUTICO DE LINFOMA PRIMARIO DEL SNC EN RECAÍDA TRAS 9 AÑOS EN REMISIÓN	54
	Alonso Castronuño, David; Baile, Mónica; Alejo, Elena; Navarro, José María; Hernández Sánchez, Alberto; Puertas, Borja; Gómez, Sandra Patricia; Puerta, Carlos; García, Pablo; Zapata, Evelyn; Díez, Bonis Izquierdo. Campano García. Fernández Fernández. Fernández Fontecha. Gutiérrez Pérez. Pozas Mañas. Martín Antorán. Bourgeois García. García Frade.	
2.3	MASA ABDOMINAL EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE INFECCIÓN CON VIH	59
	CAMPUZANO SAAVEDRA, V.; DIAZ GALVEZ, FJ; SERRA TORAL, F ; VICENTE CAMARA, MP.	
2.4	PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA AUTOINMUNE TRAS VACUNACIÓN: ¿CASUALIDAD O CAUSALIDAD?	63
	Gilbert Gutiérrez M.C.; Ballina Martín B.; Vidán Estévez J.; Ahmadi Sabbagh A.; Jano Fernández V.; Almela Gallego A.; Padilla Conejo I; Pichardo Condorhuaman L.; Rodríguez García J.A. Martínez Robles, V; Vidal Manceñido M.J.	
2.5	SÍNDROME FEBRIL Y DOLOR ÓSEO	67
	Gómez Úbeda, Sandra Patricia; Rey Búa, Beatriz; Román Molano, Luz Gema; Alejo Alonso, Elena; Díez-Campelo, María; Agomás Jiménez, Eduardo3; Puertas Martínez, Borja; Hernández Sánchez, Alberto; Azibeiro Melchor, Raúl; Vidriales Vicente, Belén; Puig Morón, Noemí1; Yeguas Bermejo, Ana; Sierra Pacho, Magdalena.	

3 CASOS CITOLÓGICOS SCLHH

- 3.1 **ANEMIA MACROCÍTICA Y NEUTROPENIA DE LARGA EVOLUCIÓN EN PACIENTE JOVEN** 72
Tamayo Velasco, Golvano Guerrero, Martínez García, Bourgeois García, Urrutia Rodríguez, Jiménez García, Sánchez Rodríguez, Gómez García, De la Fuente Graciani, Caballero Berrocal, Bombín Canal, Cebeira Moro, Pérez González, Pérez Martínez, Herrera Robles, Aguilar Monserrate, García de Coca, Cuello García, Peñarrubia Ponce.
- 3.2 **PACIENTE CON DOLOR LUMBAR Y SÍNDROME CONSTITUCIONAL** 78
Alejo; Díaz de la Pinta; Blanco; Alonso; Navarro; Puertas; Gómez; Hernández; García; Zapata; Yeguas; Sierra; Azibeiro; Vidriales; Pérez Moran; Avendaño; Baile; Cabero; De Ramón; García-Bacelar; Cabrero; López-Corral; Gutiérrez; Rey-Búa.
- 3.3 **UNA LUZ CITOLÓGICA EN LA OSCURIDAD** 82
Jano Fernández V., Gilabert Gutiérrez M.C., Sánchez-Real Linacero J., Castellanos Alonso M., Fuertes Núñez M., Rondón García F., Almela Gallego A., Padilla Conejo I., Martínez Robles V., Vidal Manceñido M.J., Rodríguez García JA.

4 COMUNICACIONES

- 4.1 **IDENTIFICACIÓN DEL PERFIL DE RIESGO DE TROMBOSIS ASOCIADA A COVID-19** 88
Rodríguez García JA, Cadenas Alonso P, Martínez Robles V, Álvarez Fernández I., Fernández Martínez Y., Rodríguez Sánchez F., Castañón López A., Vicente Morales B., Castrillo Pérez R., Nogal Arias C., Teijo Núñez C., García Furones J, Gilabert Gutiérrez MC, Rodríguez García MA, Almela Gallego A, Jano Fernández V, Pichardo Condorhuamán L.
- 4.2 **IMPACTO DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO EN AMILOIDOSIS AL. EXPERIENCIA DE UN CENTRO** 95
Alejo; Alonso; Navarro; Puertas; Gómez; Hernández; Puerta; García; Zapata; Rey; Puig; Navarro; López-Corral; Eirós; Villacorta; Escalante; Báez; García-Mateo; Díaz-Gálvez; Alonso; Hernández; García de Coca; López; Mateos; González-Calle.
- 4.3 **IMPACTO PRONÓSTICO DE LOS REORDENAMIENTOS DE BCL2, BCL6, MYC Y LA DELECCIÓN DE 17P EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES QUE RECIBEN TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CASTILLA Y LEÓN** 99
Alonso Castronuño, David Navarro Bailón, Almudena Alejo, Elena Navarro, José María, García Álvarez, María Puertas, Borja Gómez, Sandra Patricia Hernández Sánchez, Alberto García, Pablo Zapata, Evelyn, Puerta, Carlos Cabero Martínez, Almudena, Baile González, Mónica, DávilaValls, Julio, Labrador Gómez, Jorge, Fernández, Silvia, Albarrán, Beatriz, Aguilar Franco, Carlos, Pardal de la Mano, Emilia, de Cabo, Erik, Peñarrubia Ponce, María Jesús, Gerardo Martínez, Cidoncha, Borja, Villaescusa, Teresa, Queizán, José Antonio, Gutiérrez Gutiérrez, Norma, Martín García-Sancho, Alejandro Alcoceba Sánchez, Miguel.
- 4.4 **LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL AUMENTA LA INCIDENCIA DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN POBLACIÓN ESPAÑOLA.** 103
Tamayo Velasco, Álvaro Meca, Gómez García, De la Fuente Graciani, Caballero Berrocal, Bombín Canal, Cebeira Moro, Pérez González, Pérez Martínez, Urrutia Rodríguez, Herrera Robles, Aguilar Monserrate, Golvano Guerrero, García de Coca, Cuello García, Peñarrubia Ponce.
- 4.5 **MIELOMA MÚLTIPLE EN LA ERA DE LOS NUEVOS FÁRMACOS: ¿UNA ENFERMEDAD CURABLE?** 108
Borja Puertas; Verónica González-Calle; Eduardo Sobejano-Fuertes; Fernando Escalante; José A Queizán; Abelardo Báez; Jorge Labrador; José María Alonso-Alonso; Alfonso García de Coca; Alberto Cantalapiedra; Teresa Villaescusa; Carlos Aguilar-Franco; Sandra Gómez-Úbeda; Alberto Hernández-Sánchez; Elena Alejo; David Alons-Castronuño; José M. Navarro-García; Pablo García-Jaén; Carlos Puerta-Vázquez; Evelyn Zapata; Beatriz Rey-Bua; Lucía López-Corral; Ramón García-Sanz; Noemi Puig; Norma C. Gutiérrez, María-Victoria Mateos.

4.6 SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS PRECOZ TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO:
NUEVO MARCADOR PRONÓSTICO DE LA MORTALIDAD RELACIONADA CON EL TRASPLANTE

112

Hernández Sánchez, Cabero Martínez, Fonseca Santos, Puertas Martínez, Gómez Úbeda, Alonso Castronuño, Alejo Alonso, Navarro García, Puerta Vázquez, García Jaén, Zapata Tapia, Pablos López, Cabrero Calvo, Avendaño Pita, Baile González, Martín López, Pérez López, López Parra, Prieto García, Vázquez López, Sánchez-Guijo Martín, Caballero Barrigón, López Corral.

PÓSTERS

1 APLASIA PURA DE SERIE ROJA (APSR): FENÓMENO AUTOINMUNE ASOCIADO A LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULA PEQUEÑA (LLCP).

Carmen Santos Marcos



APLASIA PURA DE SERIE ROJA (APSR): FENÓMENO AUTOINMUNE ASOCIADO A LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULA PEQUEÑA (LLCP).

Santos-Marcos C^[1], Hernández-Sánchez A^[1], Zapata EG^[1], García-Jaen P^[1], Puerta C^[1], Fernández-Sánchez A^[1], Malaver RJ^[1], Clavo D^[1], Fuentes C^[1], López-Corral L^[1], Martín-López AA^[1], García-Bacelar A^[1], Cabrero M^[1], Baile M^[1], Avendaño A^[1], Pérez-López E^[1], Pérez-García ML^[2], Martín-Ordiales M^[2], Gutiérrez-Sampedro N^[2], Rodrigo A^[2], Navarro A^[2], De Ramón C^[1], Cabero A^[1].



[1] Servicio de Hematología y Hemoterapia, CAUSA. [2] Servicio de Medicina Interna, CAUSA.



INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) y el Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP) son consideradas dos versiones de una misma enfermedad hematológica:

- **LLC:** Más de $5 \times 10^9/L$ linfocitos B monoclonales en sangre periférica, durante al menos 3 meses, con inmunofenotipo característico (CD19+/CD20+/CD5+/CD23+/CD49d+). Puede haber o no adenopatías y/o hepato-esplenomegalia.
- **LLCP:** Menos de $5 \times 10^9/L$ linfocitos B monoclonales en sangre periférica, con adenopatías >1,5 cm y/o hepato-esplenomegalia.

Su relación con **fenómenos autoinmunes** como trombocitopenia o anemia hemolítica autoinmune está bien establecida (hasta en un 10-20% de los casos). Sin embargo, la **aplasia pura de células rojas (APSR)** es una complicación que se observa con mucha menor frecuencia.

CASO CLÍNICO

Paciente **varón de 73 años**, con HTA, DM2, dislipemia, FA crónica y ERC (en tratamiento con *EPO e hierro iv*), que acudió a Urgencias por cuadro de **debilidad generalizada y astenia** e incremento de su **disnea** basal. Además, a la exploración presentaba **palidez mucocutánea** marcada, hipofonosis pulmonar bilateral y **edemas** con fóvea en ambas extremidades inferiores.



- **Anemia severa** (Hb 5,3g/dL), **normocítica** (VCM 93), **normocrómica** (HCM 32), **arregenerativa** (reticulocitos 0,4%), sin otras citopenias (leucocitos 9210 con 2860 linfocitos, plaquetas 454.000).
- **Reagudización de ERC** (Cr 2.88 mg/dL).
- Estudio del hierro, Vit B12 y fólico normales.
- Niveles de EPO: dentro del rango normal.

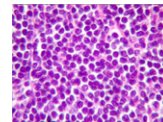
PROTIS SANGRE PERIFÉRICA: Anisocitosis marcada y hematías microcíticos. Algún eliptocito.

SEROLOGÍAS (VIH, hepatitis, CMV, VEB, Parvovirus B19): negativas.



TC CÉRVICO-TORACO-ABDOMINAL:

Pequeñas **adenopatías** en cadenas cervicales bilaterales, axilares derechas, retroperitoneales e inguinales (las de mayor tamaño, de hasta 21x14 mm).



- **BIOPSIA ÓSEA:** Infiltración por **linfocitos pequeños maduros**. **Hipoplasia grave roja**. **CMF:** CD19+/CD20+/CD5+ focal y débil/CD23+/CD49d+ y cadena ligera kappa. Compatible con **SLP-B tipo LLC**.
- **BIOPSIA GANGLIONAR:** SLP-B tipo LLC.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se discutió el caso en sesión clínica y dado que el **LLCP/LLC** es una etiología descrita, aunque no frecuente, de **aplasia pura de células rojas**, y el paciente no presentaba otras causas secundarias que la justificaran (microbiología negativa, biopsia ósea sin otros hallazgos), se interpretó dicha aplasia como **fenómeno autoinmune relacionado** con el síndrome linfoproliferativo. En este contexto, **ciclosporina** sería el tratamiento de elección en 1ª línea, pero dado el antecedente de HTA y nefropatía, se decidió finalmente comenzar **corticoterapia sistémica a altas dosis** (1mg/kg/día).



Finalmente, se produjo un deterioro progresivo, falleciendo el paciente en contexto de **shock séptico** con foco en **absceso hepático** y fallo multiorgánico secundario al mismo.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- En un paciente con **LLC/LLCP** que presente **citopenias** se debe descartar, en orden de frecuencia, infiltración medular por la enfermedad, mecanismos autoinmunes y otras causas (infecciosa, neoplásica, carencial, tóxica...).
- Dentro de los fenómenos **autoinmunes** podemos distinguir cuatro entidades: AHAI (55-70%), PTI (18-47%) y, en menor frecuencia, **APSR** (12%) y NAI (4%).
- El diagnóstico de confirmación de la APSR se realiza mediante una **biopsia de médula ósea**, observando **ausencia total de precursores eritroides**.

- Báñez A, González-Díaz M, Navarro A, Smucler A, Vidal MJ. Guía de Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) y Linfoma Linfocítico de Célula Pequeña (LLCP). [Internet]. Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. 2022.
 - Tsang M, Parikh SA. A Concise Review of Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2017 Feb;12(1):29-38.
 - Vlachaki E, Diamantidis MD, Klonizakis P, Haralambidou-Vranitsa S, Ioannidou-Papagiannaki E, Klonizakis I. Pure red cell aplasia and lymphoproliferative disorders: an infrequent association. ScientificWorldJournal. 2012;2012:475313.
 - Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortezzoli A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol. 2014;89(11):1055-62.

2 ¿ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE CON TEST DE COOMBS DIRECTO NEGATIVO?

Álvaro Tamayo Velasco



¿ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE CON TEST DE COOMBS DIRECTO NEGATIVO?

Tamayo Velasco A, Álvaro Meca A, Gómez García L, De la Fuente Graciani I, Caballero Berrocal JC, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, Pérez González S, Pérez Martínez C, Urrutia Rodríguez SY, Herrera Robles KA, Aguilar Monserrate GX, Golvano Guerrero EM, García de Coca A, Cuello García R, Peñarrubia Ponce MJ.

INTRODUCCIÓN

- ❖ La **anemia hemolítica autoinmune (AHA)** es un tipo de anemia hemolítica adquirida de baja incidencia (2,4 – 17 casos por cada 100.000 habitantes/año), producida por anticuerpos que reaccionan con los propios eritrocitos del paciente[1].
- ❖ Fundamentalmente se dividen en 2 grupos:
 - a) AHA por **anticuerpos calientes**: mediada por IgG y/o complemento (C3d).
 - b) AHA por **anticuerpos fríos**: mediada principalmente por IgM.
- ❖ El diagnóstico de AHA exige la presencia de anticuerpos anormales (autoanticuerpos), demostrables a través del **Test de Coombs Directo (TCD) positivo junto con parámetros de hemólisis** alterados a nivel analítico[1–3].
- ❖ Aunque el diagnóstico puede parecer sencillo, **a veces existen dificultades y peculiaridades** que pueden dificultar un adecuado diagnóstico etiológico y tratamiento específico, tanto de la anemia hemolítica como de la causa primaria desencadenante.

CASO CLÍNICO

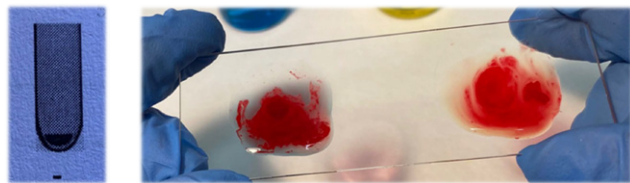
-Motivo de consulta: Astenia y debilidad.

Mujer de 16 años con antecedentes personales de PTI que acude a revisión refiriendo astenia durante la última semana otra sintomatología acompañante.

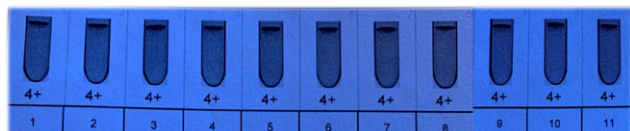
-Exploración y analítica → Anemia Hemolítica.

-Pruebas complementarias principales:

1. Estudio inmunohematológico básico:
 - **TCD: negativo (IgG, IgM, IgA y C3d)**
 - Escrutinio de anticuerpos irregulares: negativo
 - Autocontrol: negativo
2. Estudio inmunohematológico ampliado:
 - **Eluido: panaglutinina**
 - Crioaglutininas: negativas.
3. Inmunoglobulinas:
 - o IgG 296 mg/dL (rango 700-1500).
 - o IgA 18.6 mg/dL (rango 50-232).
 - o IgM 14.8 mg/dL (rango 45-240).
 - o Complemento: C3 y C4 normales para la edad.
8. Estudio de inmunodeficiencias:
 - Anticuerpos vacunales: **sin niveles protectores**
 - Estudio de poblaciones linfocitarias: **ICV**.
 - Anticuerpos antineutrófilo: **TD positivo**, TI negativo.
 - Estudio genético de la ICV por NGS: VSI c.425C>T p.(Pro142Leu) detectada en el gen IGLL1.



TCD negativo con EAI negativo y AC negativo



Eluido con panaglutinina compatible con AHA

- **DIAGNÓSTICO:**
 - Anemia hemolítica autoinmune con TCD negativo
 - Inmunodeficiencia común variable
 - Anticuerpos antineutrófilo positivo (Prueba directa positiva)
- **TRATAMIENTO:** Metilprednisolona 50 mg diarios.
- **EVOLUCIÓN:** Respuesta completa en 2 semanas.

CONCLUSIONES

- ✓ Ante una anemia hemolítica con alta sospecha de causa inmune, aunque el TCD sea negativo, es necesaria la realización de estudios inmunohematológicos ampliados, incluyendo estudio del eluido.
- ✓ La ICV asociada a déficit severo de inmunoglobulinas puede cursar con citopenias inmunes, incluyendo AHA con TCD negativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol. 2002;69:258–71.
2. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev. 2020;41:100648.
3. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood. 2010;116:1831–8.
4. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: case studies. Blood. 2019;134:1787–95.

3 ¿DIGESTIVO, DERMATOLOGÍA O MEDICINA INTERNA? RESPUESTA: HEMATOLOGÍA.

María del Carmen Gilabert Gutiérrez



¿DIGESTIVO, DERMATOLOGÍA O MEDICINA INTERNA? RESPUESTA: HEMATOLOGÍA.

Gilabert Gutiérrez M.C.; Fuertes Núñez M.; Sánchez-Real Linacero J.; Jano Fernández V.; Almela Gallego A.; Ahmadi Sabbagh A.; Rondón García F.; Padilla Conejo I.; Ballina Martín B.; Pichardo Condorhuaman L.; Vidal Manceñido M.J.; Vidán Estévez J.; Rodríguez García J.A. Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN

Varón de 72 años que ingresa en Medicina Interna por astenia intensa, sensación de plenitud precoz postprandial y pérdida de peso de unos 8 kg sin anorexia de, aproximadamente, nueve meses de evolución. Presentó episodios de epistaxis, un episodio aislado de hemorragia digestiva baja y diarrea.

ANTECEDENTES PERSONALES

Sin alergias medicamentosas conocidas. Ex fumador y dislipemia. Fibrilación auricular paroxística. Trombocitopenia y neutropenia moderadas desde 2013 con estudio medular normal. Anemia microcítica e hipocrómica desde julio de 2020 para la que estuvo en tratamiento con hierro.

Tratamiento habitual: Edoxabán, Rosuvastatina y Bisoprolol.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Sin adenopatías palpables en áreas ganglionares superficiales. Rash papular no confluyente violáceo-marrónáceo en axilas y en región inguinal izquierda que fue biopsiada. Arritmia ya conocida y crepitanes bibasales. Abdomen muy distendido y ligeramente a tensión con semiología de ascitis.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

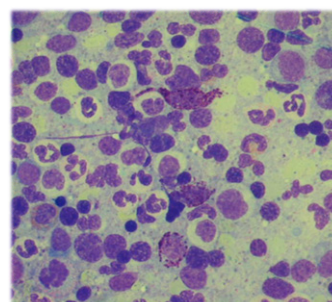
Hemograma: leucocitos: 4.910/ μ L (18% linfocitos, 15% monocitos, 3% eosinófilos, 62% segmentados y 2% cayados). Hemoglobina: 8,9 g/dL, plaquetas: 67.000/ μ L. **Frotis de sangre periférica (SP):** hipocromía y anisopoiquilocitosis intensa con estomatocitos, ovalocitos y eliptocitos. **Coagulación:** tasa de protrombina: 52%, INR: 1,54; fibrinógeno: 582 mg/dL y dímero D: 2476 mg/ml. **Bioquímica:** Beta 2 microglobulina 5.42 mg/L, histamina: 0.38 μ g/dL, Triptasa 272 μ g/l, IST 21% y ferritina 1363 ng/mL.

JAK2 y BCR/ABL en SP: negativos. **PCR** de Citomegalovirus y SARS COV 2 negativas.

TAC toraco-abdomino-pélvico: hepatoesplenomegalia y adenopatías en regiones ganglionares torácica, abdominal y visceral esplénica y ascitis, sugestivo de proceso linfoproliferativo.

Biopsia cutánea: compatible con mastocitosis cutánea. **Colonoscopia:** biopsia CD117 positivo.

Líquido ascítico: negativo para malignidad.



MÉDULA ÓSEA (MO)

Aspirado (AMO): aumento de mastocitos, 70% morfológicamente atípicos (fusiformes e hipogranulares). Citomorfológicamente sin datos sugestivos de infiltración por proceso linfoproliferativo (tampoco por Citometría de flujo).

Biopsia (BMO): marcada hiper celularidad hematopoyética trilineal con >15 mastocitos fusiformes en agregados, con leve atipia e inmunohistoquímica positiva para C-Kit, triptasa, CD68, CD25, CD2.

Citogenética: clon celular con delección de la región cromosómica 1p. Estudio HIS de la región 14q32 sin afectación del gen IGH. **Biología molecular:** mutación de C KIT D816V.

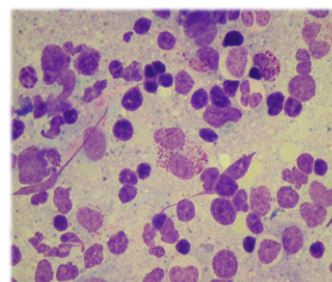


Imagen 1: En el centro, mastocito fusiforme e hipogranular. Imagen 2: Mastocitos hipogranulares.

DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

Mastocitosis sistémica agresiva (MSA) con afectación visceral, ósea y cutánea.

Inició Cladribina 0,10 mg/ Kg/24h intravenosa, cinco días, con premedicación con antihistamínicos, sin respuesta. Actualmente se encuentra en tratamiento con Midostaurina 100 mg/12 h con buena tolerancia pero con ingresos repetidos por episodios de insuficiencia cardíaca aguda, hemorragias digestivas muy frecuentes por angiodisplasia colónica y hematuria de probable causa infiltrativa vesical.

DISCUSIÓN

La Mastocitosis es una neoplasia hematológica caracterizada por acumulación de células mastocitarias neoplásicas en uno o más órganos sistémicos. La OMS describe varios tipos: mastocitosis cutánea, mastocitosis sistémica y sarcoma de células mastocitarias.


El diagnóstico se basa en la biopsia y la demostración de inmunofenotipo aberrante con o sin la mutación KIT (CD117). Según la OMS 2017 se deben de cumplir un criterio mayor y otro menor, o ≥ 3 criterios menores. Nuestro paciente cumplió el mayor y todos los menores. El diagnóstico de MSA se basa en la demostración de daño tisular por infiltración mastocitaria orgánica o criterios C (citopenias, disfunción hepática, esplénica, osteopatía y malabsorción). El tratamiento consiste en medidas profilácticas de liberación mastocitaria y citoreductores como Cladribina, Midostaurina y Avapritinib.

CRITERIOS OMS 2017

Criterio mayor	<ul style="list-style-type: none"> Identificación de infiltrados multifocales de células mastocitarias (≥ 15 agregados) detectadas en MO y/u otros órganos extracutáneos.
Criterios menores	<ul style="list-style-type: none"> 1) En BMO u otros órganos extracutáneos: <ul style="list-style-type: none"> Más del 25% de células mastocitarias en el infiltrado tienen forma de huso o morfología atípica o Más del 25% de las células mastocitarias en el AMO son inmaduras o atípicas. 1) Detección de la mutación KIT D816V en MO, SP u otro órgano extracutáneo. 2) Expresión de CD25 con o sin CD2 en mastocitos de MO, SP u otro órgano extracutáneo. 3) Niveles de Triptasa sérica > 20 ng/mL.

5 ¿LINFOMA O MIELOMA PLASMABLASTICO?


Marta Mosquera Tapia



XLI CONGRESO ANUAL SCLHH
Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hematología

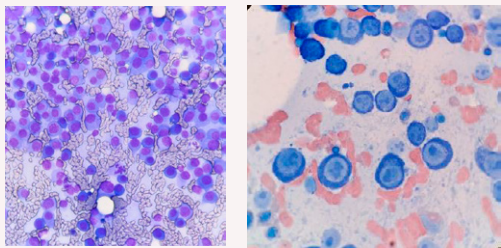
VALLADOLID | Palacio de Congresos Conde Ansúrez | 24 Y 25 DE MARZO 2023

ORGANIZA:



¿LINFOMA O MIELOMA PLASMABLASTICO?

Mosquera Tapia, M; Torres Tienza, A; Galán Álvarez, P; Jiménez Montero, P; Osorio Manyari, M.A; Carvajal Altamirano, S; Amarilla Lanzas, I; García Mateo, A; Marcellini Antonio, S; Valencia Castillo, S; Queizán Hernández, J.A.; Olivier Cornacchia, C.

<div style="background-color: #f0f0f0; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; color: #c00000;">INTRODUCCIÓN</div> <p>- El diagnóstico diferencial entre el linfoma plasmablastico (PBL) y el mieloma plasmablastico (PBM) puede ser complicado debido a sus similares características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas.</p> <p>- A pesar de que se han propuesto múltiples algoritmos diagnósticos, actualmente no existen unos criterios claros que nos permitan distinguir ambas entidades.</p> <p>- Aunque resulte difícil diferenciar el tipo de neoplasia plasmablastica, un diagnóstico temprano y preciso es fundamental, dado que sus tratamientos difieren de forma significativa.</p>	<div style="background-color: #f0f0f0; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; color: #c00000;">CASO CLÍNICO</div> <p>Varón de 67 años de edad</p> <p>ANTECEDENTES PERSONALES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extabaquismo, hiperuricemia, ulcus gástrico - Adenocarcinoma duodenal mucinoso en remisión completa <p>URGENCIAS (Abril/2022) → PANCITOPENIA en analítica solicitada por el Servicio de Urología por hematuria macroscópica y astenia de 1 mes de evolución.</p> <p>EXPLORACIÓN FÍSICA: normal, salvo palidez cutáneo-mucosa.</p>
<div style="background-color: #f0f0f0; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; color: #c00000;">PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:</div> <ul style="list-style-type: none"> - HEMOGRAMA: Hb 10.5g/dL, Leucocitos 3.45x10⁹/L, Plaquetas 84x10⁹/L. - FROTIS SP: síndrome leucoeritroblástico con fenómeno de Rouleaux. - BIOQUÍMICA: LDH 3024U/L, Cr 1.7mg/dL, ácido úrico 20.5mg/dL, proteínas totales 8.5g/dL, ferritina 322 ng/mL, ↑ ca 15.3 (sugerente de neoplasia mamaria o pulmonar de tipo adenocarcinoma). - PROTEINOGRAMA: pico monoclonal IgA-kappa de 2.63 g/dL, IgA 2220 mg/dL, kappa libre 56.5 mg/L con índice K/L 7.53. - TAC BODY: esplenomegalia homogénea (17,2cm); engrosamiento de pared de colon ascendente; engrosamiento de pared de vejiga y múltiples lesiones sólidas mesentéricas y retroperitoneales. - BIOPSIA IMPLANTES PERITONEALES Y VESICALES: infiltración por mieloma plasmablastico (ALK-, HHV8-, EBV-, EBER-, Ki67 95%). - PET-TAC: infiltración medular generalizada secundaria a Mieloma Múltiple, con implantes en cavidad abdominal. 	<div style="background-color: #f0f0f0; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; color: #c00000;">ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA (AMO):</div>  <p>Hiper celularidad con infiltración por un 69% de células plasmablasticas</p> <ul style="list-style-type: none"> - CMF: 58.22% de células plasmáticas (100% fenotipo patológico: CD138+, CD38+d, CD45+d, CD56+ y restricción de cadena kappa, CD19-, CD117-, CD81-, CD27-, CD20-, CD10-, CD5-). - BM/CITOGENÉTICA/FISH: cariotipo complejo (incluyendo la t(8;14) y la amplificación de 1q).
<div style="background-color: #f0f0f0; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; color: #c00000;">DISCUSIÓN</div> <ul style="list-style-type: none"> • Según la Clasificación de la OMS 2016 y 2022, el PBL se engloba dentro de los linfomas B de células grandes (1,4). Se describió por primera vez en la cavidad oral asociado con el virus Epstein-Barr (EBV) en individuos VIH positivos (1,3,5). • El PBM se engloba dentro de las neoplasias de células plasmáticas (4) y su asociación con el VEB y con el VIH es muy rara (1,3). Aunque existen determinados signos típicos del mieloma múltiple (MM), éstos no son específicos del PBM (2,3). • Fenotípicamente, a pesar de que PBL se considera un tipo de linfoma B, va a expresar marcadores de CP. Dado que el diagnóstico diferencial basándonos en las características morfológicas e inmunofenotípicas es complicado (2), existen otros datos que pueden ser de ayuda, como la detección de EBER mediante hibridación in situ y el índice de proliferación Ki-67. • La tasa de EBER positivo en neoplasias de CP es bajo (7-8%), mientras que en PBL es elevado (66%)¹. Sin embargo, hay que tener en cuenta que puede estar ausente en hasta el 40% de los casos de PBL (2). • Por otro lado, algunos estudios sugieren que el índice de proliferación Ki-67 es más elevado en PBL (83-90%) que en las neoplasias de CP (en MM 3–15%, en plasmocitoma extramedular 61%) (1), mientras que otros defienden que ambas patologías poseen un Ki67 elevado (2). De hecho, el paciente de nuestro caso, tenía un Ki67 de 95%. 	<div style="background-color: #c00000; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold;">Mieloma Plasmablastico IgA-kappa ISS-3, ISS-R 3 (según la Clasificación de la OMS 2016) con enfermedad extramedular (vejiga, abdomen) y alteraciones citogenéticas de riesgo desfavorable.</div>
<div style="background-color: #f0f0f0; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; color: #c00000;">CONCLUSIONES</div> <ul style="list-style-type: none"> • Las características que nos pueden orientar al diagnóstico de PBL incluyen el antecedente de inmunodeficiencia, la alta tasa de proliferación Ki-67 y la presencia de EBV, siendo este último el más importante debido a su elevado valor predictivo positivo por la infrecuente asociación de PBM con el EBV; mientras que las que favorecen el diagnóstico de PBM son la presencia de infiltración de la MO por CP, de componente monoclonal, de síntomas CRAB y de alteraciones citogenéticas típicas del MM. • Debido a que no existen unos criterios diagnósticos homogéneos para diferenciar ambas entidades, parece fundamental la creación de estudios multicéntricos que permitan establecer recomendaciones estandarizadas en el diagnóstico, manejo y tratamiento de estos pacientes. 	<div style="background-color: #f0f0f0; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; color: #c00000;">VRD-PACE*2</div> <p style="text-align: center; font-weight: bold; color: #c00000;">RCs e inmunofenotípica con probable respuesta metabólica completa</p> <div style="background-color: #f0f0f0; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; color: #c00000;">TPH-autólogo</div> <p style="text-align: center; font-weight: bold; color: #c00000;">Sospecha de progresión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PET/TAC: aparición de 4 focos periancreáticos y 1-2 periesplénicos. - Reevaluación medular: persiste RC morfológica con EMR negativa, pero con reaparición de dos componentes monoclonales en suero (IgG-kappa e IgA-kappa de 0.21 g/dL y 0.17 g/dL). <div style="background-color: #f0f0f0; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; color: #c00000;">Ecoendoscopia transgástrica → hemoperitoneo por sangrado activo → fallece</div>
<div style="background-color: #f0f0f0; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; color: #c00000;">BIBLIOGRAFÍA</div> <p style="font-size: 0.8em;">1. Mori H, Fukatsu M, Ohkawara H, Oka Y, Kataoka Y, Taito S, Ikezoe T. Heterogeneity in the diagnosis of plasmablastic lymphoma, plasmablastic myeloma, and plasmablastic neoplasm: a scoping review. <i>Int J Hematol</i>. 2021 Dec;114(6):639-652. / 2. Ahn, Janice S; Okal, Ryan; Vos, Jeffrey A; Smolkin, Matthew; Kanate, Abraham S; Rosado, Flavia G (2017). Plasmablastic lymphoma versus plasmablastic myeloma: an ongoing diagnostic dilemma. <i>Journal of Clinical Pathology</i>. / 3. Chadburn A, Said J, Grazinger D, Chan JK, de Jong D, Jaffe ES, Natkunam Y, Goodlad JR. HHV8/KSHV-Positive Lymphoproliferative Disorders and the Spectrum of Plasmablastic and Plasma Cell Neoplasms: 2015 SH/EHP Workshop Report-Part 3. <i>Am J Clin Pathol</i>. 2017 Feb 1;147(2):171-187. / 4. Alaggio R, Amador C, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors: Lymphoid Neoplasms. <i>Leukemia</i>. 2022 Jul;36(7):1720-1748 / 5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised, 4th ed. Volume 2. Lyon: IARC; 2017. / 6. Entas Eladi, Hong Chang. Bone marrow infiltration by plasmablastic neoplasm: plasmablastic myeloma or plasmablastic lymphoma? <i>Blood</i> (2021) 137 (9): 1268.</p>	

6 ¿UNA CURA OBSOLETA?

Virginia Jano Fernández

XLI CONGRESO ANUAL SCLHH VALLADOLID | Palacio de Congresos Conde Ansúrez | 24 Y 25 DE MARZO 2023

¿UNA CURA OBSOLETA?

V Jano Fernández, V Martínez Robles, A Pérez Álvarez*, M Ortega Méndez*, P Cadenas Alonso, C Gilabert Gutiérrez, A Almela Gallego, F Escalante Barrigón, L Pichardo Condorhuamán, JA Rodríguez García
 Unidad de Hemostasia y Trombosis. Sº Hematología y Hemoterapia. Hospital de León.
 *Unidad de Investigación Complejo Asistencial de León.

INTRODUCCIÓN

Se define la púrpura trombocitopenia inmune (PTI) como la destrucción acelerada de plaquetas además de una deficiente producción de estas. Llega un punto en el tratamiento de las PTI, en el que una vez agotadas las primeras líneas terapéuticas, no disponemos de más herramientas de tratamiento de forma consensuada.

Tras revisión de la literatura, hemos encontrado muy pocas series de casos de PTI tratadas con Vincristina (VCR) (2) por lo que queremos contar la experiencia de nuestro centro. Si bien es conocido el empleo de los alcaloides en varios trastornos autoinmunes (3), parece estar claramente en desuso. ¿Podrían seguir teniendo su lugar en nuestro arsenal terapéutico en PTI?

OBJETIVOS

Analizar si la VCR es un fármaco útil en ciertos pacientes, cuantificar las respuestas, la duración de las mismas y los efectos adversos para valorar si podría ser ventajoso o no seguir considerando este fármaco como una alternativa.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio de análisis retrospectivo se analizarán los efectos de la VCR en el tratamiento de pacientes diagnosticados de PTI. Para esto hemos creado una base de datos con un total de 22 pacientes.

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, recuento de plaquetas, el tratamiento administrado y el tipo de respuesta.

Hemos clasificado la respuesta dependiendo del recuento de plaquetas. Consideraremos como "respuesta" recuentos superiores a $30 \times 10^9/L$ que al menos han duplicado el recuento basal, y "respuesta completa" a un recuento superior a $100 \times 10^9/L$.

Hemos tenido en cuenta la clasificación diagnóstica de la PTI en función del tiempo de evolución: PTI de reciente diagnóstico (< de 3 meses), PTI persistente (3-12 meses) y PTI crónica (> de 12 meses)

Hemos realizado un recuento plaquetario semanal durante el primer mes, posteriormente a los tres meses y por último al cumplir el año desde la primera dosis de VCR, teniendo en cuenta una variación de +/- 2 días, +/- 30 y +/-60 días en cada periodo de tiempo.

RESULTADOS

La media de edad fueron 84.3 años, mientras que la mediana fueron 87. El paciente más longevo contaba con 97 años y el de menor edad tenía 56 años. El 59.1% fueron varones. La mayoría de las PTI fueron clasificadas como primarias, un total de 16 (72.7%), en las secundarias se encontraron como causas: dos pacientes con SMD (Síndrome mielodisplásico) y una paciente con LBDCG (Linfoma B difuso de célula grande) y dos Síndromes de Evans. El 36,4% de los pacientes estudiados presentaban PTI crónica. (Tabla 1).

Dieciséis pacientes alcanzaron respuesta (72.7%), de las cuales 15 fueron completas (93.7% de las respuestas). Si bien es cierto que en algunos de los pacientes y dadas las condiciones en las que se administró la VCR (pacientes con hemorragias severas y trombocitopenias refractarias), es difícil achacar la respuesta sólo a la VCR (9 pacientes) ya que estaban recibiendo tratamiento concomitante con otros fármacos, aunque sin respuesta en los días previos. Las respuestas se observaron en un intervalo de 2-13 días tras la administración de la VCR. El 54.5% de las respuestas se mantuvieron al menos durante 12 meses.

La inmensa mayoría de los tratamientos de administraron hospitalizados, al menos la primera dosis, en todos los casos de había probado con líneas de tratamiento previas sin éxito (esteroides + inmunoglobulinas en todos ellos, al menos 6 habían recibido previamente agonistas rTPO (receptor trombopoyetina), uno de ellos Rituximab y otro fue esplenectomizado).

En ninguno de los pacientes observamos efectos secundarios graves, ni ningún efecto adverso claramente atribuible al fármaco.

CONCLUSIONES

Aunque con necesidad de estudios más amplios, la VCR podría ser un tratamiento alternativo en pacientes ancianos (dados los pocos efectos secundarios observados) una vez agotadas las líneas terapéuticas dentro de indicación. Además de ello las respuestas parecen ser duraderas en mucho de los casos y relativamente rápidas.

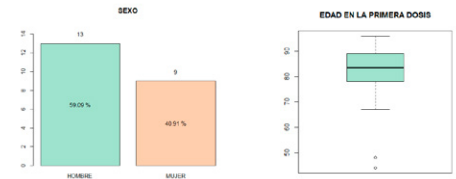


Fig 3. Catharanthus roseus, planta de la que se obtiene la Vincristina. Fig 4. Antiguo dibujo. Fuente: pilancurador.com. Catharanthus roseus es conocida por sus propiedades desde la antigüedad.

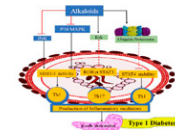


Fig 5. Mecanismo de actuación de los alcaloides de la Vinca. Como inmunomoduladores, en este caso en células T reguladoras.

N = 22		
SEXO	Hombre	13 (59.09%)
	Mujer	9 (40.91%)
EXITUS	Fallecido	8 (36.36%)
	Vivo	14 (63.64%)
Nº DE DOSIS	1	6 (27.27%)
	2	9 (40.91%)
	3	1 (4.55%)
	4	6 (27.27%)
PTI	1	17 (77.27%)
	2	5 (22.73%)
TIPO PTI	Aguda	6 (27.27%)
	Crónica	12 (54.55%)
	Persistente	4 (18.18%)
COMORBILIDADES	Sí	8 (36.36%)
	No	14 (63.64%)

Tabla 1. Características de los pacientes de la serie.

Bibliografía
 Otsuki M, et al. Addressing AM, Splinu A, Gáman M, Bumbaca H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - new era for an old disease. Rom J Intern Med. 2019 Dec 1;57(4):273-283. doi: 10.2478/rim-2019-0014. PMID: 31199777.
 Srinewansa J, Kaddouri N, Kheifil W, Morin A-S, Priendi V, Michel M, Mekinian A, Bierling P, Fenaux P, Godeau B, and Fain O. (2016). Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia: a retrospective study of 35 patients. Eur J Haematol; 96: 269-275. <https://doi.org/10.1111/ejh.12996>
 Khan H, Ullah H, Khatib S, Aschner M, Aguilari CN, Haimi SMA, Csaul O, Shah SMA. Therapeutic potential of alkaloids in autoimmune diseases: Promising candidates for clinical trials. Phytother Res. 2021 Jan;35(1):50-62. doi: 10.1002/ptr.6763. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32667693.
 Alvarez-Román M, T. Benavento-Moreno R, Casero-Hernández M, Estremera-Ureña L, Fernández-Fuentes F, González-López T, J. González-Pérez J, R. Grande-Sánchez C, Guinea-de-Castro J M, Jarque-Ramos L, Jiménez-Baladrón R, López-Fernández M F, Lucazo-Almeida M L, Martínez-Martínez R, Miró-García M E, Montegudo-Montesinos E, Osuna-Fernández P, Osuna-Alvarez M B, Osuna-Castellanos I M, Osuna-García B, Osuna-García V, Osuna-Pérez V (2023) Vincristine in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: a retrospective study of 22 patients. Rev Esp Hematol. 2023;36(1):1-9. PMID: 36814614. DOI: 10.1007/s10985

7 ANALISIS ISOINMUNIZACION MATERNA

Alfredo Gómez Lacuey



ANÁLISIS DE ISOINMUNIZACIÓN MATERNA

Gomez Lacuey A., Carpizo Jimenez, N., Llopis Gimenez A., Fernandez Fontecha, E.M., Pozas Mañas, M.A., Cantalapiedra Diez, A., Gonzalez Mena B., Campano Garcia A., Fernández Fernández, E., Bonis Izquierdo E., Gutierrez Gutierrez, O.N., Bourgeois, M., Martin Antoran, J., Garcia Frade Uria, L.J

Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Introducción:

La isoinmunización en el embarazo es la producción materna de anticuerpos frente a un antígeno de los hematíes fetales, en respuesta a una sensibilización. Estos anticuerpos pueden atravesar la barrera placentaria y provocar enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (EHFRN). El principal grupo antigénico implicado es el Rh, seguido de otros grupos como el Kell, Lewis, Duffy o Kidd.

Método

Se diseñó un estudio retrospectivo observacional realizándose un análisis descriptivo de 3279 mujeres embarazadas pertenecientes a nuestro centro desde enero del 2020 a diciembre del 2021.

Se valoraron incidencia, grupo sanguíneo, antecedentes gestacionales y transfusionales, el anticuerpo identificado y su evolución clínica

Resultados

Se analizaron 3279 gestantes, presentando 39 escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) positivo.

Se detecta una incidencia del 1,18% de positividad en el EAI.

- Un 23,07% primigestas.
- 76,92% multigestantes con antecedentes tanto de abortos, como de partos con o sin cesárea.

El anticuerpo más frecuentemente identificado fue el anti-D en 14 gestantes (35,8%)

- 78,5% corresponden a la administración de inmunoprofilaxis (anti-D pasivos
- 21,5 % se detectaron como anti-D inmune precisando seguimiento estricto durante el embarazo.

Se analizaron los títulos de anticuerpos, presentando la mayoría de las gestantes, títulos bajos, sin datos de alarma.

- Cuatro gestantes presentaron titulaciones por encima de 1/128.

Tras el parto se observó que 2 de los recién nacidos, con isoinmunización anti D y anti E respectivamente (0,06% del total) precisaron tratamiento con fototerapia, sin transfusión o exanguinotransfusión.

Tipo de anticuerpo	Incidencia
Anti-D	35,8%
Anti-E	6%
Anti-C	2%
Anti-K	2%
Anti-Le (a)	27%
Anti-Le (b)	6%
Anti-Lu	2%
Anti-Jk	8,5%
Anti-M	8,5%
Anti-S	2%
Anti-H	2%

Conclusión

- La isoinmunización en nuestro centro es de 1,18%. En los 2 últimos años presentando una incidencia de isoinmunización anti-D del 0,09%.
- La administración anti-D puede simular una falsa isoinmunización, por anti-D pasivo.
- Clínicamente fue relevante en un 0,06% de los casos estudiados (3279)
- Es importante realizar el screening inmunohematológico de toda gestante, ya que una detección precoz permite un seguimiento más exhaustivo y prevenir y tratar la EHFRN

Bibliografía

1. Moinuddin I, et al. Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in pregnant women - a study from a tertiary care hospital in Southeast Michigan. *J Blood Med.* 2019;10:283–9.
2. Slootweg YM, et al. Knowledge, attitude and practices of obstetric care providers towards maternal red-blood-cell immunization during pregnancy. *Vox Sang.* 2020;115(3):211–20.
3. Fyfe TM, Ritchey MJ, Taruc C, Crompton D, Galliford B, Perrin R. Appropriate provision of anti-D prophylaxis to RhD negative pregnant women: a scoping review. *Pregnancy and Childbirth.* 2014;14(411):1-6.
4. Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2012;120:1132.

8 **ANEMIA NORMOCÍTICA ARREGENERATIVA CON RESPUESTA A CICLOSPORINA**

Miguel Osorio Manyari



ANEMIA NORMOCÍTICA ARREGENERATIVA CON RESPUESTA A CICLOSPORINA

Osorio Manyari, MA; Galán Alvarez, P; Torres Tienza, A; Batista Batista, C; Mosquera Tapia, M; Jiménez Montero, P; Carvajal Altamiranda S; Marcellini Antonio S; Valencia Castillo S; García Mateo A; Blanco Muñoz, O; Olivier Cornacchia, C; Queizán Hernández J

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General de Segovia

Introducción	Motivo de Consulta
--------------	--------------------

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> En la anemia, inicialmente valoramos los índices de hematíes. Si es normocítica, se debe cuantificar los reticulocitos, si éstos están disminuidos suele indicar una anemia arregenerativa. La misma se observa en situaciones de déficit de hierro, B12, fólico, Síndrome mielodisplásico (SMD), mielofibrosis o leucemia. | <ul style="list-style-type: none"> Varón de 78 años HTA, DM, DL, obesidad, hiperuricemia, portador de 4 stents, apnea obstructiva del sueño y arteriopatía periférica. Hospitalizado por cuadro diarreico, recibe ciprofloxacino y metronidazol, presenta caída de Hb a 7 g/d (basal 11 g/dL), por lo que fue evaluado por Hematología. A la exploración, solo presenta palidez. Resto normal. |
|---|---|

Pruebas Complementarias

Hemograma: Hb 7,7 g/dL, VCM 91,8 fL, HCM 30,4 pg, reticulocitos $5,70 \times 10^9/L$, leucocitos 3120/uL, linfocitos 1120/uL y plaquetas 166.000/uL.

Bioquímica: LDH, bilirrubina, b12, fólico, ferritina y hierro normales, saturación de transferrina 95,2%. *Eritropoyetina 758 mUI/mL*

Proteínas y electroforesis: Componente monoclonal IgG lambda 0,35 g/dL, índice kappa/lambda normal.

Serología: Parvovirus, CMV, hepatitis B, C y VIH negativos. Estudios de autoinmunidad, marcadores tumorales y coagulación normales.

Endoscopia alta y baja: sin hallazgos relevantes. **TAC T-A-P:** Incidentalmente tromboembolismo pulmonar en lóbulo superior derecho.

Aspirado de médula ósea: Parada en los precursores eritroides a nivel de proeritroblasto (4%), con leves rasgos displásicos.

Citometría de flujo (CMF) en AMO: Alteraciones de la serie roja CD71 y CD36+het, sugerente de SMD.

2º AMO dos semanas después: La serie eritroide en proporción ausente. Las demás series con buena morfología y gradiente madurativo.

2º CMF en AMO: Ausencia de serie roja

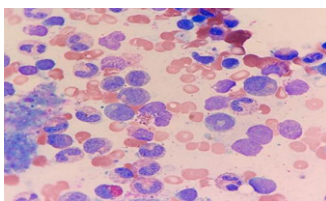
FISH en MO: Las sonda C-8, 7q, 5q y 20q son normales, en el cariotipo se aprecia **delección (del) en cromosoma 11q**.

Biopsia de MO: No se reconoce la serie eritroide. No se identifica depósito de colágeno. Compatible con eritroblastopenia.

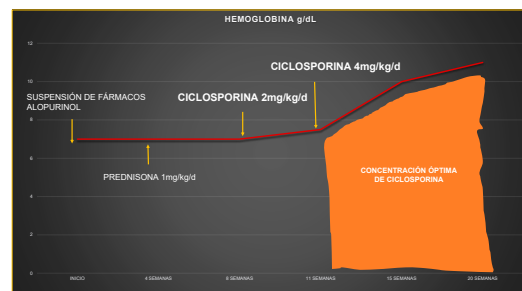
CMF de sangre periférica: Se descarta síndrome linfoproliferativo.

Diagnóstico	Tratamiento y evolución
-------------	-------------------------

Eritroblastopenia por **Aplasia pura de células rojas adquirida (APCR)**.



En médula ósea no se aprecian precursores eritroides.



Discusión

- La Eritroblastopenia adquirida es una rara entidad, caracterizada por la presencia de menos del 5% de eritroblastos en la MO. Las causas más comunes son el SMD y la aplasia pura de células rojas adquirida (APCR).
- Se establece el diagnóstico de APCR con la presencia de todos los siguientes criterios: anemia normocítica normocrómica, recuento absoluto de reticulocitos inferior a $10.000/uL$, cifra normal de leucocitos y plaquetas, proeritroblastos más eritroblastos basófilos menos del 5% en la MO y no alteraciones significativas en las líneas mieloides, linfoides ni megacariocíticas.
- Generalmente es idiopática, aunque también puede ser secundaria a neoplasias, trastornos autoinmunes, infecciones, fármacos entre otras.
- Los fármacos más frecuentemente asociados son los **antimicrobianos**, anticonvulsivantes y agentes mielosupresores.
- Nos llama la atención la del 11q en MO, no descrito previamente.*

Conclusión

Creemos importante resaltar la complejidad en el diagnóstico de la APCR, debido a que debemos cumplir todos sus criterios diagnósticos y aunque no haya estudios randomizados que guíen el mejor tratamiento, los GC y sobretudo la ciclosporina parecen ser eficaces.

9 **CAPLACIZUMAB: NUESTRA EXPERIENCIA EN PACIENTES CON PTTa REFRACTARIA**

Belén Ballina Martín



CAPLACIZUMAB: NUESTRA EXPERIENCIA EN PACIENTES CON PTTa REFRACTARIA

Ballina Martín B.; Vidán Estévez J.; Gilabert Gutiérrez M.C.; Almela Gallego A.; Jano Fernández V.; Ahmadi Sabbagh A.; Padilla Conejo I.; Rodríguez G. J.A. Complejo asistencial universitario de León.

INTRODUCCIÓN

Caplacizumab es un nanoanticuerpo bivalente que actúa sobre el dominio A1 del factor de von Willebrand e inhibe la interacción entre el factor de Von Willebrand y las plaquetas. En Agosto de 2018 fue aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de la PTTa tras los resultados favorables de los ensayos clínicos de fase 2 TITAN y fase 3 HERCULES.

OBJETIVO

Analizar de forma retrospectiva el perfil de seguridad y eficacia de caplacizumab en pacientes con PTTa refractarios en nuestro centro hospitalario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo de 3 pacientes diagnosticados de PTTa desde Agosto 2020 a Noviembre de 2022 con una evolución tórpida o refractarios y que recibieron tratamiento 2º línea con caplacizumab

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se presentan en la **tabla 1**. Todos iniciaron recambios plasmáticos (RP) en las primeras 24 horas tras el diagnóstico y a todos se les asoció corticoterapia (1mg/Kg/día). Tras 7 días sin respuesta se consideró evolución tórpida y se asoció al tratamiento rituximab semanal a dosis de 375 mg/Kg/día x 4 semanas y tras llevar más de 10 RP sin objetivarse Plaquetas > 50. 000 ,se inició tratamiento con caplacizumab como rescate a dosis de 10 mg/día.

Los resultados aparecen en la **tabla 2**. En uno de los pacientes se tardó hasta 17 días en normalizar la cifra de plaquetas por coincidir con infección por SARS CoV-2 a los 11 días del inicio del caplacizumab. No hubo recaídas ni exacerbaciones en nuestros pacientes durante el tratamiento ni al finalizarlo.

Las complicaciones tras caplacizumab se muestran en la **Tabla 3**: uno de los pacientes presentó previo al tratamiento un sangrado de origen urológico persistente y con dosificación de factores (factorVII, Factor VW, Ag...) normales. Tras el tratamiento no se objetivó aumento del sangrado urológico. Las complicaciones hemorrágicas fueron en todos los casos leves.

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS PACIENTES

Edad	74 (65-83)
Sexo (V-M)	66,6%-33,3%
Plaquetas al Dx	15.000 (6.000-26.000)
Niveles de ADAMTS13 al Dx	0 (0-0)
Clínica NRL Dx	100%

TABLA 2 RESULTADOS PACIENTES CON CAPLACIZUMAB

Media de RPT	22.6 (21-25)
Tratamiento con Rituximab	100%
Tiempo hasta el inicio Caplacizumab	11.6 (11-14)
Media de RPT tras inicio Caplacizumab	9.6 (7-11)
Media de dosis de Caplacizumab	34.6 (33-38)
Tiempo normalización plaquetas	10 (5-17)
Media de hospitalización	35 (32-40)
Recurrencia/Exacerbación PTT	0%

TABLA 3 COMPLICACIONES CON CAPLACIZUMAB

Epistaxis	33.3%
Gingivorragias	33.3%
Equimosis/Hematomas	66.6%
Hemorragia subconjuntival	33.3%
Sangrado intracraneal	0%
Sangrado gastrointestinal	0%
Tromboembolismo	0%
Reacción alérgica	0%
Rash	0%

CONCLUSIONES

El uso de caplacizumab en los ensayos clínicos ha demostrado una reducción en el número de recambios plasmáticos así como en el tiempo hasta la recuperación de las plaquetas y en las necesidades transfusionales disminuyendo así la morbi-mortalidad asociada a la PTT.

Bajo nuestra experiencia, el tratamiento con caplacizumab fue seguro y eficaz, permitiendo alcanzar respuesta en todos los pacientes y por consiguiente reducir el número de plasmaféresis efectuadas y la estancia hospitalaria. De referir que los eventos hemorrágicos fueron frecuentes pero leves.

Aunque los recambios plasmáticos y los corticoides son el pilar terapéutico fundamental, algunos pacientes son refractarios o presentan recaídas a esta primera línea. Por ello, es necesario la elaboración de guías entre los diferentes grupos de trabajo que nos ayuden a establecer protocolos y estandarizar el empleo de estos fármacos nuevos

10 COMBINACIÓN DE DARATUMUMAB Y BORTEZOMIB COMO MANTENIMIENTO PARA PACIENTES EN VIDA REAL CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Belén Ballina Martín



COMBINACIÓN DE DARATUMUMAB Y BORTEZOMIB COMO MANTENIMIENTO PARA PACIENTES EN VIDA REAL CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE.

Gilabert Gutiérrez M.C¹, Escalante Barrigón F^{1,2}, Pérez-Álvarez A², Rodríguez García J.A.¹
 Servicio de Hematología¹. Unidad de i+i². Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN

Uno de los tratamientos de elección en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND) no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) incluye la asociación de Bortezomib a Daratumumab (DV) en primera línea (DVMP en ensayo ALCYONE) con mantenimiento de Daratumumab en monoterapia.

HIPÓTESIS

La combinación de Daratumumab mensual y Bortezomib quincenal, en inducción y mantenimiento, es seguro y aumenta la supervivencia libre de progresión (SLP).

OBJETIVO

Demostrar que el mantenimiento con Daratumumab mensual y Bortezomib quincenal es poco tóxico y seguro, sobre todo en pacientes de más avanzada edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y unicéntrico con 38 pacientes diagnosticados de MMND no candidatos a TASPE que iniciaron mantenimiento entre los años 2020 y el 2022 en el Complejo asistencial Universitario de León. Describimos pacientes en tratamiento de inducción según esquemas DVMP, DVCP/DVcd y DVP/ DVd. Incluyendo pacientes con insuficiencia renal o comorbilidades severas. (Características de los pacientes recogidas en la Tabla 1). La toxicidad fue evaluada según los efectos secundarios frecuentes y/o relevantes (infección o neuropatía periférica). Mostramos las tasas de discontinuación y de éxitos relacionadas con el tratamiento.

RESULTADOS

Analizamos 38 pacientes diagnosticados de MMND entre 2019 y 2020, 44,74% hombres y 55,26% mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 78,5 años. La edad máxima fue de 89 años y la edad mínima de 61 años. El 25% de los pacientes tenía menos de 74 años (Q₁), siendo, el 75%, menor de 84 años (Q₃). Iniciaron mantenimiento 16 pacientes (42,1%), los que no lo hicieron se debió a progresión de la enfermedad (9, 40,91%), empeoramiento de las comorbilidades basales o intolerancia. De los que iniciaron el mantenimiento con DV sólo un paciente discontinuó el Bortezomib por toxicidad.

Los pacientes con DV en mantenimiento alcanzaron una supervivencia mediana de 2,28 años. En este grupo, la SG del primer año fue del 93,8% y, en el segundo año, del 84,4%. Se obtuvo una SLP de 18,9 meses, siendo a los 5 meses del 86,5%, a los 10 meses del 72,1% y, de 15 meses en adelante, del 64,1%.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El mantenimiento con Daratumumab mensual y Bortezomib quincenal es seguro y poco tóxico. Recogemos una serie retrospectiva de pacientes con MMND, con una mediana de edad al diagnóstico de más de 78 años (el 47% era mayor de 80 años y un 21% mayor de 85 años) que confirma que realizar un tratamiento continuado, con una inducción y mantenimiento basados en Daratumumab y Bortezomib, es seguro y prolonga la SLP, con datos para SG aún inmaduros.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

		N: 38	%
Sexo	Mujer	21	55,26 %
	Hombre	17	44,74 %
CG	Normal	17	44,74 %
	Adversa	19	50 %
	Sin datos	2	5,26 %
ISS	I	9	23,68 %
	II	7	18,42 %
	III	22	57,89 %
ISS-R	I	6	15,79 %
	II	24	63,16 %
	III	8	21,05 %
Insuficiencia renal (Cr > 2mg/dL)	No	30	78,95 %
	Sí	8	21,05 %

TABLA 2: TRATAMIENTO

		N: 38	%
Esquemas de inducción	DVMP	20	52,63 %
	DVCP/d	12	31,58 %
	DVP/d	6	15,79 %
Mantenimiento	No	22	57,89 %
	Sí	16	42,1 %

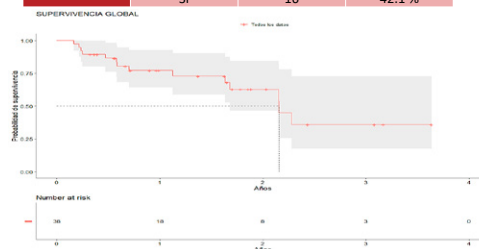
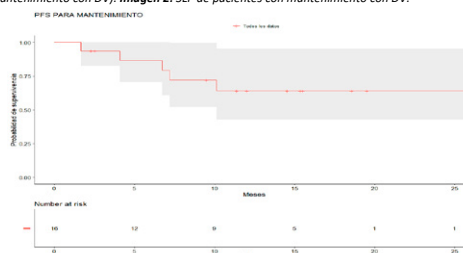


Imagen 1: Desde el inicio del mantenimiento. Supervivencia global en ambos grupos (tratados con y sin mantenimiento con DV). Imagen 2: SLP de pacientes con mantenimiento con DV.



1- Körst CLBM, van de Donk NWCI. Should all newly diagnosed MM patients receive CD38 antibody-based treatment? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 4 de diciembre de 2020;2020(1):259-63.

2- Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 11 de enero de 2020;395(10218):132-41.

3- San-Miguel J, Avet-Isaiah N, Pava R, Kumar S, Dimopoulos MA, Facon T, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAA and ALCYONE. Blood. 27 de enero de 2022;139(4):492-501.

4- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Knop S, Dwyer C, et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Subgroup Analysis of ALCYONE. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. noviembre de 2021;21(11):785-98.

5- Facon T, Kumar S, Plesner T, Oriowski RZ, Moreau P, Bahis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 30 de mayo de 2019;380(21):2104-15.

11 CUANDO LA CLÍNICA HEMORRÁGICA NO ES POR DÉFICIT FACTORIAL NI POR PATOLOGÍA PLAQUETAR

Shally Marcellini Antonio



CUANDO LA CLÍNICA HEMORRÁGICA NO ES POR DÉFICIT FACTORIAL NI POR PATOLOGÍA PLAQUETAR

Marcellini-Antonio Shally¹, Corrales I²⁻⁴, Bandini P^{2,3}, Borràs N^{2,3}, Martín L^{2,3}, Vidal F²⁻⁴, Galán P¹, Torres A¹, Carvajal S¹, Osorio M.A¹, Jiménez, P¹, Mosquera M¹, Valencia S¹, García A¹, Queizán-Hernández J.A¹

- ¹ Departamento de Hematología, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia.
- ² Laboratorio de Coagulopatías Congénitas, Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona.
- ³ Medicina Transfusional, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB), Barcelona.
- ⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto Carlos III (ISCHII), Madrid.

Introducción:

Presentamos un paciente varón que nació prematuro de 35 semanas, con bajo peso al nacer, dismorfia facial (exoftalmos, hipertelorismo, oreja de implantación baja, micrognatia leve y calcáneo bilateral prominente), manos zambas cubitales bilaterales y encefalopatía por sufrimiento fetal con espasticidad en miembro inferior derecho. A los 2 días de nacido, presentó un hematoma en la espalda con anemia que requirió transfusión de concentrados de hematies (CH). A los 2 meses fue operado de hernias inguinales bilaterales, con posterior anemia severa que requirió nueva transfusión de CH. Durante su infancia fue diagnosticado de reflujo gastroesofágico, varias infecciones urinarias, otitis media recurrentes y algunas otitis hemorrágicas por las que requirió ingreso con transfusión de CH y antibióticoterapia. A los 6 años fue intervenido de circuncisión por fimosis y estrabismo y a los 19 años de pie zambo derecho ambas intervenciones sin complicaciones de sangrado. A los 21 años presenta convulsiones que se controlan con lamotrigina. Y a los 26 años, fue remitida a nuestra consulta para estudio después de 3 episodios de hematomas espontáneos severos de la pared del músculo recto anterior del abdomen (2 episodios en el lado derecho y el último en el lado izquierdo) en el lapso de 8 meses, con ultrasonidos que mostraron ruptura fibrillar y gran hematoma. En nuestra consulta llama la atención una marcada hiperlaxitud. Paciente no presentaba factores de riesgo cardiovascular ni antecedentes familiares de enfermedad vascular o hemorrágica. A los 6 meses de nuestra consulta paciente acude a urgencias por dolor abdominal brusco de 24 horas de evolución en hemiabdomen izquierdo, se realiza laparotomía exploradora y se evidencia perforación intestinal espontánea de sigma y peritonitis secundaria por la que realizan Hartmann, ante sangrado difuso intraquirófano se intentan hemostasia (PFC, pool de plaquetas, fibrinógeno, antifibrinolíticos, CCP y FVIIr) con poca respuesta; se deja drenajes, por donde pasado 6 horas se vuelve a evidenciar sangrado, siendo reintervenido hasta en 4 oportunidades y en todas ellas presentando friabilidad del mesenterio y sangrado capilar difuso. Desafortunadamente el paciente falleció al cuarto día post-operatorio.

Objetivo:

Dar a conocer el caso de un adulto con episodios recurrentes de sangrado severo y espontáneo sin antecedentes familiares, en quien se requirió de estudio genético y se identificó el defecto molecular por secuenciación del exoma completo (WES).

Método:

La WES se realizó con el protocolo Illumina DNA Prep with Enrichment en un sistema NextSeq-500 (Illumina). El análisis bioinformático se realizó con BWA Enrichment y VariantStudio (Illumina). La lista de variantes se filtró según parámetros de calidad, frecuencia poblacional y predicción del impacto funcional sobre la proteína. Las pruebas de coagulación se realizaron en un analizador R-max-Stago con reactivos de Stago.

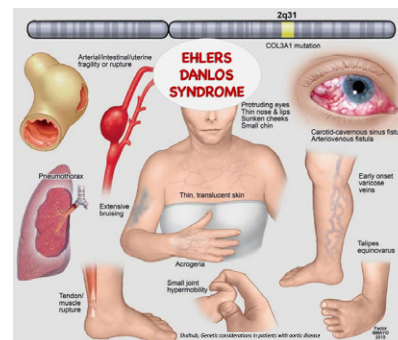
Resultados:

Los estudios iniciales de coagulación fueron normales a excepción del sistema PFA-100® patológico para colágeno/EPI y colágeno/ADP. ISTH-BAT-Score: 16pts (patológica > 4 en hombres adultos). BEIGHTON-Score: 7pts (patológico >4). El WES permitió identificar una variante heterocigota en el exón 44 de COL3A1: c.3230G>A, p.(Gly1077Asp) con herencia autosómica dominante. Esta variante no se describió previamente, pero otras mutaciones que afectan al mismo aminoácido se clasificaron como "probablemente patogénas" según ACMG-Guidelines. La variante fue validada por secuenciación de Sanger y el estudio familiar reveló que ninguno de los padres presentaba la misma variante, concluyendo que se trataba de una mutación de novo.

Conclusiones:

El Síndrome Ehlers Danlos tipo vascular (SEDv) es un raro trastorno hereditario autosómico dominante y alrededor del 50% de los individuos afectados tienen una variante patogénica de novo en el gen COL3A1. Las mutaciones en el gen del colágeno tipo III- α 1 (COL3A1) generan deficiencia de esta proteína en las paredes de los vasos sanguíneos y órganos huecos, predisponiendo a un alto riesgo de sangrado y alta mortalidad.

El SEDv debe ser considerado en pacientes con estudios de coagulación normales que presenten ruptura espontánea de un vaso u órgano hueco con/sin antecedentes familiares. En este contexto, el WES fue una estrategia útil para identificar la mutación responsable, permitiéndonos un diagnóstico final.



Bibliografía:

1. Peter H. Byers, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers Danlos Syndrome. American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 175C:40-47 (2017)
2. Shujiro Hayashi, et al. Case report: Mild phenotype of a patient with vascular Ehlers-Danlos syndrome and COL3A1 duplication mutation without alteration in the [Gly-X-Y] repeat sequence. Genetics of Common and Rare Diseases, a section of the journal Frontiers in Genetics. 8 November 2022. DOI:10.3389/fgene.2022.1017446.
3. Sydney L. Olson, et al. Case report: A Novel Frameshift COL3A1 Variant in Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. Annals of Vascular Surgery 2019. : 1.e1-1.e5 <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.05.057>
4. Shereen Shaub, et al. A multi-institutional experience in the aortic and arterial pathology in individuals with genetically confirmed Vascular Ehlers Danlos Syndrome. J Vasc Surg. 2019 November ; 70(5): 1543-1554. doi:10.1016/j.jvs.2019.01.069.
5. Byers PH, et al. Vascular Ehlers Danlos Syndrome. 1999 Sep 2 [Updated 2019 Feb 21]. Editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/USBNLMGENREV/97119?urlpart=ch111.101>
6. Allsitt C, Corrales I, et al. Diátesis hemorrágica y colágeno: avances en la era de la genómica. Ponencia del XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Granada, 11-13 Octubre de 2018

12 **EL LABORATORIO DE HEMOSTASIA ANTE LAS COMPLICACIONES GESTACIONALES ¿QUO VADIS?**

José Antonio Rodríguez García



EL LABORATORIO DE HEMOSTASIA ANTE LAS COMPLICACIONES GESTACIONALES: ¿QUO VADIS?

Rodríguez García JA, Cadenas Alonso P, Caramés Fernández X*, Martínez Robles V, Pichardo Condorhuamán L, Jano Fernández V, Rodríguez García MA, Gilabert Gutiérrez MC, Machado González S, Almela Gallego A.

Unidad de Hemostasia. Sº Hematología y Hemoterapia. *Sº Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de León.

La implicación de la presencia de inhibidores antifosfolípido circulantes (AAF) está ampliamente demostrada en el desarrollo de complicaciones gestacionales de repetición y su detección está recomendada en todas las guías internacionales. Sin embargo, no hay consenso sobre la necesidad de realizar estudio ampliado que incluya la detección de factores de trombofilia hereditaria, siendo cada vez más aquellas que recomiendan evitarlo.

OBJETIVOS

- Describir los parámetros clínicos y analíticos potencialmente asociados a las complicaciones gestacionales y su relación con el momento de presentación de las mismas.
- Analizar la conveniencia de realizar estudio de trombofilia hereditaria en base a los resultados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional en **674 pacientes** con complicaciones gestacionales analizando la relación de algunos parámetros clínico-analíticos con el momento de presentación de las mismas.

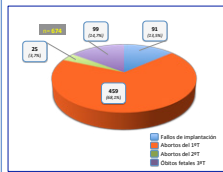
Análisis de la asociación de trombofilia hereditaria a la trombosis gestacional mediante la prueba de Chi-cuadrado.

RESULTADOS

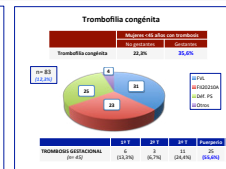
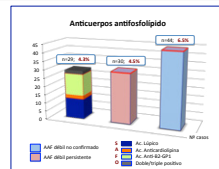
El 68,1% de los estudios se solicitó por abortos de repetición del 1ºT. La mediana de edad fue de 37 años, ligeramente inferior en las pacientes que acudieron por complicaciones gestacionales tardías.

Los fallos de implantación fueron más frecuentes de lo esperado en pacientes de grupo sanguíneo A, inversamente a lo observado entre las de grupo O.

En el 15,3% se detectó la presencia de AAF, aunque únicamente el 4,3% cumplían criterios de síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO), siendo los de tipo AL y aβ2GP1 los más habituales.



Complicación	Edad (años)	Fallos de implantación (%)	Abortos del 1ºT (%)	Abortos del 2ºT (%)	Obitos Maternos (%)
Abortos	37,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Abortos del 1ºT	37,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Abortos del 2ºT	37,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Obitos Maternos	37,5	7,5	7,5	7,5	7,5



El estudio de trombofilia hereditaria, no recomendado en las guías internacionales, permitió detectar alteraciones que aumentan el riesgo de trombosis asociada a estrógenos en un 12,3% de los casos.

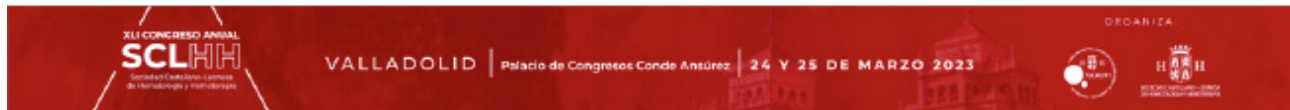
Debido a que en las trombosis en <45 años la asociación a trombofilia hereditaria es más frecuente entre las gestantes, se justificaría hacer estudio ampliado para evitar posterior riesgo trombótico gestacional.

CONCLUSIONES

- 1.- Los **abortos de repetición durante el primer trimestre** son la complicación gestacional más frecuentemente observada en nuestras consultas, siendo pacientes de más de 35 años de edad en su mayoría.
- 2.- De forma similar a lo descrito con el riesgo de trombosis, las complicaciones gestacionales son también más frecuentes en **pacientes de grupo sanguíneo no-O**.
- 3.- En el 15,3% de los casos se detectó la presencia de inhibidores antifosfolípido circulantes (AAF), si bien únicamente en un **4,3%** se pudo confirmar el diagnóstico de síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO).
- 4.- El hallazgo con frecuencia de trombofilia hereditaria asociada a la trombosis gestacional y que en más del 12% de las pacientes con complicaciones gestacionales se detecte algún trastorno de riesgo trombótico **justificaría realizar un estudio ampliado** que no se limite exclusivamente a descartar la presencia de AAF, a fin de prevenir este tipo de complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Arslan E, et al. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020.
- Neamtu SD, et al. *Rom J Morphol Embryol*, 2021;62:829-834.
- Barut MU, et al. *Med Sci Monit*, 2018; 24:4288-4294.
- Ahangari N, et al. *Arch Gynecol Obstet.*, 2019;300:777-782.
- Quenby S, et al. *64th ASH Annual Meeting, 2022;LBA-5.*
- Antovic A, et al. *Lupus Sci Med.*, 2018:000197.
- Franchini M, et al. *Blood Transfus.*, 2016;14:441-448.
- Samfireag M, et al. *Medicine (Kaun)*, 2022;58:692.



EL PAPEL DEL GRUPO SANGUÍNEO EN EL RIESGO DE TROMBOSIS

Rodríguez García JA, Cadenas Alonso P, Martínez Robles V, Vidán Estévez J, Almela Gallego A, Ballina Martín B, Pichardo Condorhuamán L, Gilabert Gutiérrez MC, Ahmadi Sabbagh A, Rodríguez García MA, Jano Fernández V, González Laguna S.

*Unidad de Hemostasia. S^o Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario de León.*

Es conocida la mayor predisposición a presentar fenómenos trombóticos de forma global en la población con grupo sanguíneo diferente al O (OO), relacionándose con la expresión de carbohidratos en la superficie eritrocitaria y su mayor nivel fisiológico de FVIII y FVW plasmático.

Se ha sugerido también interacción con la trombofilia hereditaria y con la precocidad en el desarrollo del proceso.

OBJETIVOS

Conocer si existe influencia del grupo sanguíneo en el tipo y localización de las trombosis y su potencial asociación a la trombofilia hereditaria y al momento de presentación del cuadro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional del grupo ABO/Rh en **1.748 pacientes** con trombosis en función de su tipo, localización y momento de presentación.

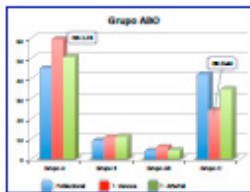
Se investigó su potencial asociación con FVL y FII20210A.

Se emplearon las pruebas de Chi-cuadrado para analizar las diferencias y Odds Ratio para la medida del efecto.

RESULTADOS

En pacientes de grupo A se produjeron el 59,2% de las trombosis venosas -ETV- (OR= 1,74) y el 50,5% de las arteriales (NS), frente al 24,1% (OR= 0,44) y 34,5% (NS) respectivamente en el grupo O.

Todos los tipos de ETV fueron más habituales de lo esperado en el grupo A, aunque la diferencia estuvo determinada por las ETV de grandes vasos (OR= 1,96), sobre todo el TEP. Algo similar, aunque de menor intensidad (NS) se observó en pacientes de grupo AB.



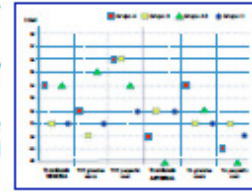
Independientemente de su localización, esta asociación fue mayor en el género masculino y con las mutaciones FVL y FII20210A.

Entre las de tipo arterial, únicamente en la cardiopatía isquémica y las trombosis de los miembros se observó efecto del grupo ABO.

La mediana de edad del evento trombótico fue ligeramente inferior en grupos B, O y Rh negativo. Se sugiere la potencial influencia del grupo Rh en el desarrollo de trombosis de repetición.

Localización	Grupo	OR	IC 95%
Trombosis Venosas	A	1.74	1.10 - 2.76
	B	0.44	0.18 - 1.08
	AB	1.96	0.85 - 4.54
	O	0.44	0.18 - 1.08
Trombosis Arteriales	A	1.00	-
	B	0.44	0.18 - 1.08
	AB	1.00	-
	O	0.44	0.18 - 1.08

Localización	Grupo	OR	IC 95%
Trombosis Venosas	A	1.74	1.10 - 2.76
	B	0.44	0.18 - 1.08
	AB	1.96	0.85 - 4.54
	O	0.44	0.18 - 1.08
Trombosis Arteriales	A	1.00	-
	B	0.44	0.18 - 1.08
	AB	1.00	-
	O	0.44	0.18 - 1.08



CONCLUSIONES

- 1.- El grupo sanguíneo **A**, y en menor medida el **AB**, son los más intensamente relacionados con el **riesgo de ETV de grandes vasos**. Entre las de origen arterial, únicamente en la **cardiopatía isquémica** y la **isquemia arterial de los miembros** se observa la misma intensidad de asociación.
- 2.- La concurrencia de otros factores de riesgo trombótico (género masculino y mutaciones FVL o FII20210A) **potencian** la intensidad de esa asociación.
- 3.- La mediana de edad de presentación del evento trombótico en los pacientes con grupos sanguíneos **O, B y Rh (D) negativo** es **2-3 años inferior** a resto.
- 4.- Aunque se trata de un grupo pequeño, nuestros datos sugieren que las **trombosis de repetición** de ambos tipos podrían presentarse con mayor frecuencia de la esperada en pacientes de **grupo Rh (D) positivo**.

BIBLIOGRAFÍA

- Groot HE, et al. *Thromb Vasc Biol*, 2020;40:830-838.
- Ibrahim-Kosta M, et al. *Thromb Res.*, 2020;193:31-35.
- Englisch C, et al. *Blood Advances*, 2022; 6:6274-6281.
- Miñano A, et al. *Haematologica*, 2008;93:729-734.
- Franchini M, et al. *Semin Thromb Hemost.*, 2017;43:525-529.
- Goumidi L, et al. *Blood*, 2021;137:2394-2401.
- Bawazir WM, et al. *Diagnostics*, 2022;12:1936.

14 EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR.

Gerardo Xavier Aguilar Monserrate



EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR.

Autores

Aguilar Monserrate GX, Tamayo Velasco A, Gómez García L, De la Fuente Graciani I, García de Coca A, Cuello García R, Caballero Berrocal JC, Pérez Martínez C, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, Pérez González S, Golvano Guerrero EM, Herrera Robles KA, Urrutia Rodríguez SY, Jimenez Garcia MT, Peñarrubia Ponce M.

INTRODUCCIÓN

La aplasia medular adquirida es una patología infrecuente, presentando una incidencia aproximada de 2 casos nuevos por millón de personas año(1,2). La etiología puede ser primaria o secundaria. Entre las principales causas secundarias se encuentran la citotoxicidad por fármacos, radiación, toxicidad ambiental, infecciones o enfermedades autoinmunes. Estos casos suelen ser reversibles con la suspensión del tratamiento o agente causal. En cambio, en torno al 75% de las aplasias medulares adquiridas son idiopáticas, existiendo como hipótesis principal una reactividad inmunológica preferentemente a cargo de linfocitos T contra las células madre hematopoyéticas(1-3).

Dependiendo de la edad y el perfil del paciente el tratamiento de elección puede variar entre el Trasplante de Precusores Hematopoyéticos (TPH) en primera línea en pacientes jóvenes, siempre y cuando exista donante HLA idéntico (idealmente emparentado), a la terapia inmunosupresora (TIS) como primera opción recomendada en el resto de las pacientes (mayores de 50 años). En la actualidad, la TIS de elección consiste en la combinación de Corticoide, Ciclosporina e Inmunoglobulina antitumoral (ATG), asociando también agonistas de los receptores de trombopoyetina(2).

OBJETIVOS

Caracterizar los diagnósticos de aplasia medular adquirida en nuestro centro desde el año 2000 para identificar factores relacionados a la respuesta al tratamiento y la mortalidad. Como objetivos secundarios planteamos evaluar la respuesta a cada tratamiento en términos de mortalidad y el papel que juega la edad en el pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio analítico retrospectivo que incluye todos los pacientes con aplasia medular adquirida que han sido diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) entre el 1 de enero del año 2000 y el 31 de diciembre del año 2022.

Los datos se obtuvieron de los registros hospitalarios de los estudios de médula ósea realizados en dicho periodo. A su vez se recogieron una serie de variables demográficas, clínicas. Se excluyeron del estudio las aplasias medulares adquiridas de causa secundaria o la ausencia de los datos clínicos en los registros retrospectivos (Figura 1).

La variable principal del estudio fue la mortalidad relacionada con el tratamiento. Por otro lado, como variables secundarias se emplearon las respuestas al tratamiento: i) Respuesta completa a los 6 meses (Neutrófilos absolutos>1500/uL, Plaquetas>150.000/uL, Hemoglobina>12 g/dL); ii) Respuesta parcial a los 6 meses (Neutrófilos absolutos>500/uL, Plaquetas>20.000/uL, aumento de 3g/dL de Hemoglobina) o iii) No respuesta a los 6 meses (empeoramiento o no cumplimiento de los criterios anteriores). El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 26.0. Las variables dicotómicas se expresan mediante n (%) y las continuas mediante mediana (rango intercuartil).

RESULTADOS

Tabla 1: Características demográficas y clínicas según la mortalidad relacionada con la terapia en pacientes con aplasia medular adquirida.

	Mortalidad relacionada con la terapia (n=6)	Vivos (n=13)	P
Edad (años)	75,5 (12)	31,5 (50)	0,006
Edad, mayores 60 años	6 (100%)	5 (38,3%)	0,012
Sexo (masculino)	2 (33%)	10 (82%)	0,248
Hemoglobina al diagnóstico (g/dL)	6,75 (3,15)	7,9 (2,9)	0,275
Leucocitos al diagnóstico (nº/uL)	1565 (473)	1545 (1558)	0,938
Neutrófilos al diagnóstico (nº/uL)	642 (484)	545 (580)	0,586
Plaquetas al diagnóstico (nº/uL)	45000 (11000)	105000 (1000)	0,110
Clonalidad HPN	0	31 (93%)	0,532
Concentrados de hemátias (nº)	14 (20)	9 (11)	0,853
Pools de plaquetas (nº)	13,5 (28)	13 (21)	1
Tratamiento con ATG	3 (50%)	11 (88%)	0,624
TPH	0 (0%)	3 (18,75)	0,532
Neutropenia febril	3 (50%)	10 (82,50%)	0,655
Ingreso en UCI	0 (0%)	3 (18,75%)	0,532
Estancia hospitalaria (días)	21 (19)	25,5 (28)	0,457

Tabla 2: Características demográficas y clínicas según la respuesta al tratamiento a los 6 meses.

	Respuesta completa (n=9)	Respuesta Parcial (n=7)	P
Edad (años)	56 (51)	21 (50)	0,874
Sexo (masculino)	3 (33,3%)	6 (85,7)	0,615
Hemoglobina al diagnóstico (g/dL)	6,2 (3,9)	6 (3,8)	0,457
Leucocitos al diagnóstico (nº/uL)	1750 (2128)	1460 (1500)	0,618
Neutrófilos al diagnóstico (nº/uL)	640 (758)	410 (506)	0,687
Plaquetas al diagnóstico (nº/uL)	9000 (11150)	13000 (1000)	0,602
Tratamiento con ATG	6 (66%)	4 (57,1%)	1
TPH	3 (33%)	0 (0%)	0,213
Clonalidad HPN	0	3 (100%)	0,063
Concentrados de hemátias (nº)	8 (6)	9 (40)	0,750
Pools de plaquetas (nº)	12 (28)	7 (25)	0,656
Estancia hospitalaria (días)	26 (38)	27,5 (37)	0,356

BIBLIOGRAFÍA

- Young NS. Aplastic Anemia. Longo DL, editor. N Engl J Med. 25 de octubre de 2018;379(17):1643-56.
- Solano Vercet C, Yáñez San Segundo L, Vázquez López L, Sanz Caballer J, García Cadenas I, Sánchez-Ortega Sánchez I, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares. Madrid: Grupo Español de Trasplantes Hematopoyéticos y Terapia Celular; 2019.
- Townsend DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. N Engl J Med. 20 de abril de 2017;376(16):1540-50.

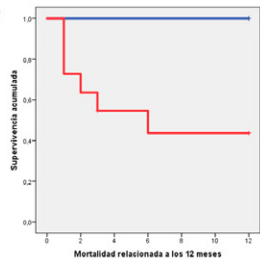


Figura 2: Análisis de supervivencia según la edad estratificada a los 60 años

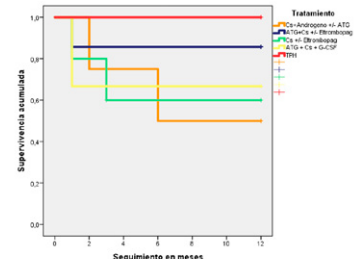


Figura 3: Diferencias en términos de mortalidad de los diferentes esquemas terapéuticos

CONCLUSIONES

La edad parece ser un factor importante relacionado con la supervivencia a los 12 meses, de hecho, ningún paciente diagnosticado de aplasia medular idiopática menor de 60 años de edad falleció en 12 meses de seguimiento tras el tratamiento (Log Rank: 0,004).

No evidenciamos ningún factor pronóstico de mala respuesta, teniendo en cuenta que la totalidad de los pacientes presentaron respuesta, ya fuese completa (56,25%) o parcial (43,75%). Únicamente la clonalidad HPN presentó resultados límite, asociando mayor tasa de respuestas parciales.

La mejor supervivencia se asoció a los pacientes que reciben TPH (3 pacientes y 100% de supervivencia), siendo la menor supervivencia la de los pacientes que recibieron líneas más antiguas basadas en la combinación de ciclosporina y andrógenos.

Futuros estudios son necesarios para conocer en mayor profundidad los factores de riesgo directamente involucrados en la respuesta como en la mortalidad, con el fin de individualizar y optimizar el tratamiento con la mayor evidencia.

15 EVENTOS CLÍNICOS DE RELEVANCIA SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DE BRUTON EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA EN EL HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA EN LOS ULTIMOS 6 AÑOS

Stefania Carvajal Altamiranda



EVENTOS CLÍNICOS DE RELEVANCIA SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DE BRUTON EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA EN EL HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA EN LOS ULTIMOS 6 AÑOS

Carvajal Altamiranda, S¹; Marcellini Antonio, S¹; Hernández López A²; Sánchez Sánchez F²; Torres Tienza, A¹; Jiménez Montero, P¹; Mosquera Tapia, M¹; Osorio Manyari, MA¹; Valencia Castillo, S¹; Galán Álvarez, P¹; García Mateo, A¹; Queizán Hernández, J.A¹.

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial de Segovia.

²Servicio de Farmacia del Complejo Asistencial de Segovia.

Introducción

En la actualidad se han desarrollado terapias dirigidas como los Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC). Ibrutinib fue el primer BTKi de su clase que demostró mejoría de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia general (SG) en pacientes con LLC en comparación con terapias convencionales. Sin embargo, en la práctica clínica, el uso de ibrutinib puede estar limitado por importantes eventos clínicos de relevancia (ECR) como sangrado y fibrilación auricular (FA) que pueden conducir a la discontinuidad del tratamiento. Por lo anterior, se han desarrollado BTKi de segunda generación como el acalabrutinib, un fármaco altamente selectivo y con menos efectos adversos.

Resultados

Objetivo: Determinar la incidencia de sangrado y fibrilación auricular relacionados con el tratamiento con BTKi de 1era y 2da generación en pacientes con LLC en el Hospital General de Segovia en los últimos 6 años.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron en total 13 pacientes adultos; 9 recibieron ibrutinib en 1º y 2º línea (6 y 3 respectivamente) y 4 recibieron acalabrutinib en 1º línea para el tratamiento de LLC. Se realizó un seguimiento desde el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de enero de 2023.

Características	Ibrutinib (n = 9)	Acalabrutinib (n = 4)	Total (n = 13)
Edad en años			
Media ± Desviación estándar	75,6 ± 5,14	77,25 ± 8,53	76,15 ± 6,03
Mediana (Rango)	76 (68-85)	78,5 (66-86)	76 (66-86)
Sexo, n (%)			
Varones	8 (89%)	3 (75%)	11 (85%)
Mujeres	1 (11%)	1 (25%)	2 (15%)
Comorbilidades Cardiovasculares, n (%)			
HTA	6 (67%)	4 (100%)	10 (77%)
DM	2 (22%)	2 (50%)	4 (31%)
DL	4 (44%)	2 (50%)	6 (46%)
FA	1 (11%)	1 (25%)	2 (15%)
Cardiopatía isquémica crónica	1 (11%)	1 (25%)	2 (15%)
Ictus	0	2 (50%)	2 (15%)
Cáncer metastásico, n (%)	3 (33%)	1 (25%)	4 (31%)
Uso de anticoagulantes, n (%)			
Apixaban	2 (22%)	0	2 (15%)
Edoxaban	0	1 (25%)	1 (8%)
Uso de antiplaquetarios n (%)			
AAS	2 (22%)	1 (25%)	3 (23%)
Año de inicio BTKi, n (%)			
2017	1 (11%)	0	1 (8%)
2018	0	0	0
2019	1 (11%)	0	1 (8%)
2020	3 (33%)	0	3 (23%)
2021	3 (33%)	1 (25%)	4 (31%)
2022	1 (11%)	3 (75%)	4 (31%)
Línea de tratamiento, n (%)			
1º Línea	6 (67%)	4 (100%)	10 (77%)
2º Línea	3 (33%)	0	3 (23%)
Eventos de relevancia clínica (ERC) con el uso de BTKi, n (%)			
Sangrado menor	1 (11%)	0	1 (8%)
Sangrado mayor	2 (22%)	0	2 (15%)
Fibrilación auricular	2 (22%)	0	2 (15%)
Tiempo de aparición ERC desde inicio BTKi			
< 6 meses	2 (22%)	0	2 (15%)
> 6 meses	1 (11%)	0	1 (8%)
Otros eventos clínicos, n (%)			
Procedimientos quirúrgicos (No sangrado)	2 (22%)	1 (25%)	3 (23%)
Infecciones (SARS-Cov-2)	2 (22%)	1 (25%)	3 (23%)
Fallecimiento	1 (11%)	0	1 (8%)

Conclusiones

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, principalmente derivadas de su naturaleza retrospectiva y el pequeño tamaño de la muestra que claramente no son comparables, se puede concluir lo siguiente:

- Impresiona que el BTKi de segunda generación presenta menor riesgo de sangrado y menor incidencia de FA, sobre todo en pacientes con comorbilidades cardiovasculares y en tratamiento anticoagulante o antiplaquetario.
- En pacientes anticoagulados, el uso de los ACODs por FA no ha incrementado el riesgo de sangrado en nuestro grupo de estudio.

Bibliografía:

1) Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441-3452. doi: 10.1200/JCO.21.03210

2) O'Brien SM, Brown JR, Byrd JC, Furman RR, Ghia P, Sharman JP, et al. Monitoring and Managing BTK Inhibitor Treatment-Related Adverse Events in Clinical Practice. *Front Oncol*. 2021 Nov 8;11:1-10. doi: 10.3389/fonc.2021.720704

3) Patel V, Balakrishnan K, Bibikova E, Ayres M, Keating MJ, Wierda WG, Gandhi V. Comparison of Acalabrutinib, A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, with Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Clin Cancer Res*. 2017 Jul 15;23(14):3734-3743. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1446

4) Pellegrini L, Novak U, Andres M, Suter T, Nagler M. Risk of bleeding complications and atrial fibrillation associated with ibrutinib treatment: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Mar;159:1-12. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103238

5) Raz MA, Arnason J, Bairey O, Shvidel L, Aviv A, Ben Baruch S, et al. The risk of bleeding in patients receiving ibrutinib combined with novel direct oral anticoagulants. *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):e31-e33. doi: 10.1111/bjh.16422

6) Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost*. 2017 May;15(5):835-847. doi: 10.1111/jth.13651

17 IBRUTINIB: EFICACIA Y SEGURIDAD EN VIDA REAL. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS

JC Delgado Torres



Complejo Asistencial Universitario de Burgos

IBRUTINIB: EFICACIA Y SEGURIDAD EN VIDA REAL. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS



Delgado Torres JC, Álvarez Nuño R, Hermida Fernández GJ, Cuevas Ruiz B, Cuevas Ruiz MV, García Díaz C, González López TJ, Labrador Gómez J, Dueñas Hernando V, Serra Toral F, Campuzano Saavedra V, de Vicente Cámara P, Olazábal Herrero J y Díaz Gálvez FJ. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos

Introducción

El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK) ha supuesto una mejora en la supervivencia de los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), sobre todo en los de alto riesgo genético y molecular. Ibrutinib fue el primer iBTK covalente aprobado en España en 2016 que demostró tanto en ensayos clínicos en recaída como en primera línea elevadas tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) como supervivencia global (SG) independientemente del grupo de riesgo comparado con los tratamientos convencionales. Para obtener estos resultados precisa de una administración continua lo que conlleva una exposición constante al fármaco y un aumento del riesgo del desarrollo de toxicidades, siendo la cardiovascular, la hemorrágica y la hematológica las más reportadas. Este hecho, unido a que la LLC es una patología de la tercera edad en la que los pacientes son portadores de múltiples comorbilidades y por lo tanto presentan más fragilidad, hacen del manejo de estos nuevos fármacos un reto terapéutico.

Objetivos

Conocer las características clínicas, datos de eficacia y seguridad en vida real de pacientes con LLC o linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP) tratados con Ibrutinib en nuestro centro.

Métodos

Se han incluido todos los pacientes con LLC y LLCP tratados con Ibrutinib en el Hospital Universitario de Burgos que cuentan con al menos 3 meses de seguimiento desde el inicio del fármaco. Se recogen de la historia clínica electrónica variables demográficas, biológicas, de eficacia y seguridad. Para el análisis estadístico empleamos el programa estadístico SPSS versión 25.

Resultados

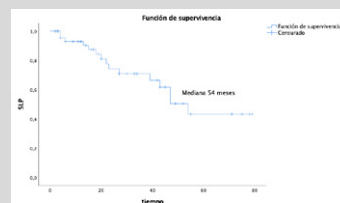
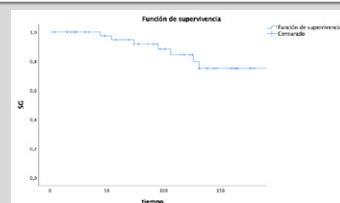
- Se han incluido 46 pacientes, todos con diagnóstico de LLC excepto 1 con LLCP. Las características clínicas y biológicas se resumen en la **tabla 1**.
- Todos los pacientes que iniciaron Ibrutinib cumplían criterios según IWCLL, siendo la causa más frecuente de inicio de tratamiento el crecimiento ganglionar (27, 59%), la presencia de síntomas B (11, 24%), las citopenias (7, 15%) y el tiempo de duplicación linfocitario inferior a 6 meses (6, 13%).
- Ibrutinib fue utilizado como tratamiento de primera línea en 19 pacientes (41%), en segunda línea en 12 (26%), en tercera línea en 9 (20%) y más allá de la tercera línea en 6 pacientes (13%). Todos los pacientes iniciaron Ibrutinib a la dosis recomendada en LLC de 420 mg. El tiempo mediano de exposición a Ibrutinib fue de 547 días (90- 2425).
- Durante este periodo se detectaron 23 eventos tóxicos en 16 pacientes, con una mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento tóxico de 177 días (5- 2331).

Variable	N (%)	
Sexo (H: M)	36 (78%)- 10 (22%)	
Edad mediana al diagnóstico	64.5 años (46- 83)	
Status IGHV	Mutado 12 (26%)	
	No mutado 27 (59%)	
	Desconocido 7 (15%)	
	FISH al diagnóstico	Del11q 1 (2%)
		Del13q 12 (26%)
+12 5 (11%)		
Del17p 4 (9%)		
Normal 15 (33%)		
Otras alteraciones	4 (9%)	
Desconocido	6 (13%)	
p53 diagnóstico	Mutado 6 (13%)	
	No mutado 27 (59%)	
	Desconocido 13 (28%)	
Status p53 previo inicio Ibrutinib	Mutado 8 (17.5%)	
	No mutado 24 (52%)	
	Desconocido 14 (30.5%)	
Línea en la que recibe Ibrutinib	1L 19 (41%)	
	2L 12 (26%)	
	3L 9 (20%)	
	Mas de 3 L 6 (13%)	

Tabla 1. Características basales de los pacientes



De los 16 pacientes que presentaron un primer evento tóxico, 3 suspendieron definitivamente Ibrutinib tras este evento (2 por FA y uno por endocarditis infecciosa) y 13 continuaron Ibrutinib, 10 de ellos con descenso de dosis, presentando todos resolución completa de la toxicidad que provocó dicha reducción. De los 13 pacientes que continuaban tratamiento 9 presentaron un segundo episodio de toxicidad, que provocó suspensión definitiva de Ibrutinib en todos ellos. Continúan con el tratamiento 4 (2 por patología infecciosa, 1 por FA y uno por neutropenia).



Con una mediana de seguimiento de 103.5 meses se objetivaron 9 exitus (3 por transformación a Sd. De Richter, 3 por progresión y 1 por leucemia linfoblástica aguda no relacionada). No se ha alcanzado la mediana de SG desde el inicio de Ibrutinib y se calcula una SG estimada a 48 meses del 64.4% (IC 0.8439- 0.4441).

Se objetivó progresión bajo Ibrutinib en 12 pacientes (26%) (8 de ellos con IGHV no mutado) con transformación a linfoma de alto grado en 5 de ellos. De las 12 progresiones, 9 precisaron una nueva línea de tratamiento siendo venetoclax +/- antiCD20 el esquema más empleado. Se estima una SLP mediana de 54 meses.

Conclusiones

- Ibrutinib es un iBTK eficaz en todos los subgrupos de pacientes con LLC, lo que se traduce en SLP y SG prolongadas.
- En nuestra serie un 34% de los pacientes presentaron algún evento tóxico que obligó a suspender/ disminuir la dosis de Ibrutinib. Señalamos que un 72% de la población del estudio presentaba comorbilidades de interés antes del inicio de Ibrutinib
- En cuanto a la toxicidad cardiovascular que objetivamos es similar o algo superior a la reportada por otros estudios similares de vida real.
- Se precisa un manejo individualizado y multidisciplinar para el correcto manejo de estos pacientes.

Bibliografía

- Abrisqueta Costa P, et al. Póster: EHA-2136 presentado en el 25th European Hematology Association (EHA) Annual Congress, edición virtual del 11-21 de Junio de 2020.
- Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on Ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Munir T, et al. Am J Hematol. 2019 Dec; 94(12): 1353-1363.
- Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Barr PM et al. Blood Adv. 2022 Jun 14;6(11).
- Long-Term Efficacy and Safety of Ibrutinib in the Treatment of CLL Patients: A Real Life Experience. Broccoli et al. J Clin Med. 2021 Dec 13;10(24):5845.
- Efficacy and Safety of Ibrutinib Therapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Retrospective Analysis of Real-Life Data. Tombak A et al. Turk J Haematol. 2021 Dec 7;38(4)

18 INFLAMACIÓN FACIAL EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO

Carlos Puerta Vázquez



INFLAMACIÓN FACIAL EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO

Puerta C; Cabrero M; García P; Zapata E; Alonso D; Alejo E; Navarro JM; Hernández A; Gómez S; Puertas B; Santos C; Malaver RJ; Fernández A; Clavo D; Fuentes C; Avendaño A; Baile M; Cabero A; De Ramón C; García A; Martín AA; López E; López L.

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN

La **Leucemia Linfoblástica aguda** es una neoplasia hematológica caracterizada por una expansión clonal de células progenitoras linfoides inmaduras (1). La incidencia anual estimada de LLA en Europa en torno a 1,28 casos por 100.000 habitantes, con variaciones según la edad (2). Aunque las LLA de nuevo diagnóstico tiene relativo buen pronóstico, con altas tasas de curación en población pediátrica y una alta tasa de respuestas completas en adultos, los resultados en el caso de **enfermedad refractaria o en recaída** todavía son pobres (1).

Tras el tratamiento de rescate la paciente alcanza **RC metabólica a nivel extramedular pero persiste EMR positiva en MO** (0,6% blastos), con reevaluación posterior con **progresión en MO** (12% de blastos, con un 1,2% de población de **blastos CD19 negativos**). Dado que ambas poblaciones presentan **marcador CD22 positivo**, se propone nuevo tratamiento de rescate con **terapia dirigida Anti-CD22 con INOTUZUMAB OZOGAMICIN**.

DISCUSIÓN

La **recaída extramedular** es una recurrencia de la leucemia en otros sitios distintos de la médula ósea y se trata de una presentación relativamente rara de recaída (3). Es causa importante de fallo de tratamiento y tiene un impacto negativo en el pronóstico. En el caso de la LLA ocurre típicamente dentro de los primeros dos años tras tratamiento y suele afectar con más frecuencia tejidos blandos (4). La presentación clínica puede ser variable y simular otras etiologías, dificultando el diagnóstico. Es importante la sospecha clínica inicial y la realización de pruebas complementarias descartando otras etiologías para llegar a un diagnóstico y tratamiento precoz.

Clásicamente los pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto que sufrían una recaída presentan un pronóstico muy desfavorable, con una SG del 10-15%. Este tipo de pacientes recibían un tratamiento quimioterápico de rescate y posteriormente un Alo-TPH. Aunque este sigue teniendo un papel importante, recientemente han aparecido nuevas terapias, la mayoría basadas en inmunoterapia, que permiten mejorar el pronóstico. Entre ellos destacan **Inotuzumab ozogamicina (AntiCD22, Blnatumomab (AntiCD19) y el empleo de terapias CAR-T antiCD19 (Tisagenlecleucel y otras terapias dentro de EC)** (5).

En nuestro caso, la clínica fue interpretada inicialmente en un contexto infeccioso-inflamatorio. Al no presentar evolución satisfactoria se replanteó el diagnóstico y se realizaron pruebas de imagen complementarias. Dados los antecedentes de la paciente, con una infección fúngica en el pasado, se planteó como parte del diagnóstico diferencial la etiología fúngica, además de la sospecha de recaída.

En nuestro caso la paciente se encontraba 18 meses tras la realización del trasplante alogénico y presentó recaída en una sola localización anatómica, acompañada no obstante de recaída medular, con especial interés en la presencia de **dos poblaciones blásticas distintas**, una de las cuales no expresaba CD19, lo cual implicó un abordaje terapéutico distinto al no poder beneficiarse de terapias dirigidas contra CD19 como el Blnatumomab o la terapia CAR-T. Se administró quimioterapia intensiva buscando llevar a la paciente a respuesta y a un segundo trasplante alogénico, con resultados dispares ya que se alcanzó RC metabólica a nivel extramedular pero mantuvo enfermedad activa en médula ósea, demostrándose posteriormente la progresión a ese nivel. De nuevo marcando especial importancia a la expresión de marcadores de las células blásticas y viendo que ambas poblaciones expresaban CD22, **la paciente ha iniciado recientemente el tratamiento dirigido con Inotuzumab Ozogamicina**, manteniendo el objetivo de consolidar una posible respuesta con la realización de un segundo trasplante alogénico con intención curativa.

CONCLUSIÓN

La recaída extramedular de LLA ensombrece el pronóstico de los pacientes y plantea un reto a nivel tanto diagnóstico como terapéutico, ya que la presentación clínica puede ser muy variable y simular otras etiologías. Con la aparición de nuevas terapias dirigidas, cobran aún mayor importancia los marcadores de la enfermedad, que pueden constituir dianas terapéuticas y mejorar el pronóstico de estos pacientes

BIBLIOGRAFÍA

1. Katerjnh HW, Thomas D, Rownd F, Fader S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Peters S, Shan J, Gotsis J and O'Brien S (2013). Defining the course and prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of the International Cancer Genome Consortium. *PLoS ONE* 8(12):e82554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.023554>
2. Hoxter D, Basso R, Dombret H, Fielding A, Ribba J, Balle C, SVD Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukemia in adults: updates SVD Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(11):1697-1707. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025> [PubMed: 27069993]
3. Kim Y, Im SA, Lee H, Lee M, Chung NG, Cho B. Extramedullary relapse of acute myeloid and lymphoid leukemia in children: A retrospective analysis. *Am J Pediatr* 2016;206(3):e171. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.02.012>
4. Cunningham M. Extramedullary relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006;47(8):1754-57. <https://doi.org/10.1080/10428180600628857>
5. Di Rocco Sabatini D, Rodríguez Martín D, José MF Ribera. Guía asistencial Pethema. Guía clínica para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en el adulto. <https://www.pethema.es/>

Diagnóstico

Paciente 39 años de edad sin AP previos de interés diagnosticada de **LLA-B (L1, LLA ProB OMS)** en 2020, con expresión aberrante de NG2 parcial t(4;11) y sin afectación del SNC al diagnóstico.

Tratamientos previos

Inducción según PETHEMA en Sept. 2020 con EMR+ tras lo cual recibe **reinducción con FLAG-IDA**. Principales complicaciones neumonía bilateral y abscesos hepáticos y cerebrales de probable origen fúngico por *Aspergillus*. Tras reinducción mantiene EMR+ y posteriormente recaída en Febrero 2021 por lo que recibe **terapia de rescate con Blnatumomab** (Biespecifico **AntiCD19**) alcanzando **RC con EMR negativa**.

Se consolida respuesta con realización en Mayo 2021 de **trasplante alogénico** de CPSP de donante haploidéntico con acondicionamiento mieloablativo (RCT + Fludarabina). Evolución favorable posttrasplante alogénico con buen injerto y reevaluación al año en RC con EMR negativa por CMF y quimerismo completo. Desarrolló EICH leve, resuelto posteriormente.

Historia actual

Paciente con cuadro **febril**, inflamación dental y hemifacial refractaria a antibioterapia y antiinflamatorios. Asocia clínica de parestesias, dolor y diplopía por lo que se realizó **TC craneal** donde se ve ocupación de senos paranasales con niveles hidroaéreos y signos de comportamiento agresivo. Se realizó apertura de seno maxilar con toma de muestras para Microbiología, AP y CMF con objetivo diagnóstico, planteando como **principales opciones diagnósticas infección fúngica e infiltración local por recaída de su enfermedad de base**.

Se confirma en la muestra obtenida **recaída extramedular de LLA-B** por lo que se completa estudio con PL (Se descarta recaída en SNC), PET/TC con captación únicamente a nivel de senos paranasales derechos y **estudio de médula ósea que detecta EMR+ por CMF con un 0,14% de blastos**.



Imágenes de TC de senos paranasales y PET/TC donde se observa la ocupación de senos paranasales derechos, con captación llamativa en PET/TC

En esta situación se plantea tratamiento de rescate. Se solicita inicialmente **valoración para terapia CART anti CD19** dentro de **Ensayo Clínico**, pero tras **análisis por CMF** de las muestras de SP y MO enviadas para screening, se detecta **pequeña población blástica CD19 negativa**, por lo que es **desestimada para recibir dicho tratamiento**.

Se decide finalmente rescate con quimioterapia intensiva según esquema **HyperCVAD** con vistas a un posterior segundo trasplante alogénico. Recibe este tratamiento en Noviembre 2022. Se administra además **tratamiento complementario con radioterapia local**.

19 LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA: FORMA INUSUAL DE COMIENZO DE UNA NEOPLASIA LINFOIDE B

Pablo García Jaén



LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA: FORMA INUSUAL DE COMIENZO DE UNA NEOPLASIA LINFOIDE B

García P; Avendaño A; Puerta C; Zapata E; Alejo A; Alonso D; Navarro JM; Hernández A; Puertas B; Gómez S; Baile M; García A; Martín AA; Cabero A; de Ramón C; Cabrero M; Blanco O; López L; Gutiérrez NC.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN

El Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es una neoplasia linfóide de fenotipo B incluida dentro de los **linfomas de células B grandes (LCBG)**. Es el Linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente en nuestro medio representando en torno al 30% de los casos en adultos. Su pico de incidencia se sitúa en torno a la sexta década. EL LCBG más frecuente es el LBDCG NOS (no especificado), que representa en torno a un 80-85% del total de casos. Un subtipo de LCBG es el **linfoma B de células grandes rico en células T e histiocitos (LCBGRTH)**(OMS 2022), que representa entre el 1-3% de los LCBG.

·**Mediana de presentación:** 50 años. **Hombre: Mujer > 2:1.**

·**Forma de presentación:** Estadio de Ann-Arbor avanzado (III-IV), **múltiples localizaciones extraganglionares** [esplenomegalia (60%), médula ósea (43%) y hepatomegalia (40%)].

·**Tratamiento 1ª línea:** R-CHOP (respuesta completa en torno al 55% de los casos y supervivencia global de un 50% a los 3 años). Actualmente se está investigando la eficacia de nuevos fármacos como los **inhibidores del checkpoint inmune (Nivolumab o Pembrolizumab)** debido a que presentan amplificación del gen PDL1 >60% de los casos.

La **linfocitosis hemofagocítica (LHH)** es un fenómeno inusual (1% en neoplasias hematológicas) de **hiperactivación aberrante de macrófagos y células T citotóxicas**. Se manifiesta clínicamente como un cuadro febril persistente asociado a citopenias, hiperferritinemia y esplenomegalia, entre otras. Cerca del **40% de los casos en adultos se asocian a patología neoplásica**. El inicio precoz de tratamiento es determinante dada la **elevada mortalidad asociada**. Se ha estandarizado el uso de **etopósido y dexametasona** junto con el tratamiento específico de la neoplasia hematológica de base.

CASO CLÍNICO

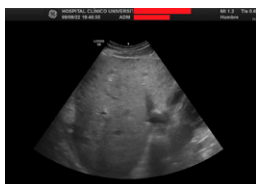
Varón de 58 años bebedor de unas 5 UBEs al día sin otros antecedentes personales de interés. Acude en Septiembre de 2022 a urgencias derivado desde atención primaria por **bicitopenia** en contexto de **astenia** de varios meses de evolución, sin referir sangrados ni clínica infecciosa.

·**Exploración física:** ictericia cutáneo-mucosa, y abdomen distendido con hepatomegalia no dolorosa. No se palpan adenopatías superficiales.

·**Hemograma y coagulación:** hemoglobina 5.7 g/dL; leucocitos 1.120/mm³ (neutrófilos 580/mm³); y plaquetas 265.000/mm³. Fibrinógeno de 80 con resto de valores sin hallazgos relevantes.

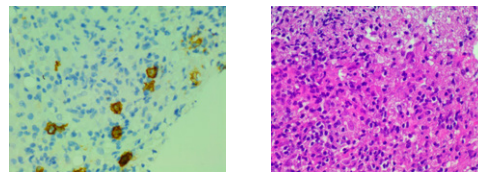
·**Bioquímica:** aumento de enzimas de colestasis, LDH 800, ferritina 5.000.

·**Ecografía abdominal:** múltiples lesiones nodulares en hígado y bazo con esplenomegalia de 20 cm.



Tras varios días de ingreso el paciente comienza con síntomas B floridos por lo que se establece la sospecha de **síndrome hemofagocítico (SHF) secundario a síndrome linfoproliferativo**, ya que cumplía cinco de los **criterios de HLH-2004 revisados (fiebre, esplenomegalia, citopenias en al menos 2 de las 3 líneas, hipofibrinogenemia e hiperferritinemia)**.

La PET-CT confirmó **afectación adenopática supra e infradiaphragmática** de unos 2-3 cm, **hepatoesplénica y en médula ósea**. En primera instancia se abordó la localización más accesible (adenopatía supraclavicular) para realizar la biopsia, sin llegar a un diagnóstico de confirmación. En la segunda biopsia hepática, tras tres semanas desde la sospecha se establece la **confirmación diagnóstica de LCBGRTH**, con el siguiente **inmunofenotipo: CD20+, CD45+, PAX5+, CD79a+, OCT2+, CD30+ débil, CD15-, EBER-**.



En el período de espera hasta el diagnóstico definitivo se administró tratamiento para la LHH secundaria, con **etopósido y dexametasona** según el **protocolo HLH-2004**. Cuando se obtuvo el diagnóstico de confirmación se inició tratamiento para el LCBGRTH con el esquema R-CHOP, presentando una evolución favorable desde la instauración del mismo.

En la PET-CT después del tercer ciclo se observó una **respuesta metabólica completa (RMC)** y está pendiente de la reevaluación de fin de tratamiento. Pese a que el paciente cumplía criterios de RMC después del tercer ciclo, destaca el hecho de que las citopenias han sido mucho más acusadas de lo que cabe esperar para el esquema R-CHOP y ha mantenido niveles muy elevados de ferritina (en torno a 5.000 microg/L).

CONCLUSIÓN

La **linfocitosis hemofagocítica** es un síndrome poco frecuente que puede aparecer como forma de inicio de neoplasias hematológicas y que se asocia a una **mortalidad mayor al 50% de los casos**. Por esta razón debemos contemplarla desde el primer momento en el diagnóstico diferencial. El tratamiento debe instaurarse tan pronto como se confirme la sospecha, sin ser demorado a la espera del diagnóstico de la enfermedad de base.

En ocasiones el diagnóstico de confirmación de las neoplasias linfoides puede estar dificultado por su similitud entre ellas. Un ejemplo de ello es el LCBGRTH, que por su similitud histológica con el linfoma de Hodgkin, además de con otros linfomas T, supone una complejidad diagnóstica añadida. Al tratarse de un LNH agresivo su tratamiento debe iniciarse de forma temprana, lo que a veces no es posible debido a estos factores. Los datos de supervivencia relacionados con esta entidad pueden verse condicionados por el diagnóstico, en ocasiones tardío, de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Bouabdallah R, Mounier N, Guettier C, Molina T, Ribrag V, Thebblemont C, Sonet A, Delmer A, Belhadj K, Gaulard P, Gisselbrecht C, Xerri L. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphomas and classical diffuse large B-cell lymphomas have similar outcome after chemotherapy: a matched-control analysis. *J Clin Oncol*. 2003; Apr 1;21(7):1271-7.
- Hernández-Jiménez P, Díaz-Pedroche C, Laureiro J, Madrid O, Martín E, Lumbrea C. Linfocitosis hemofagocítica: análisis de 18 casos [hemophagocytic lymphohistiocytosis: Analysis of 18 cases]. *Med Clin (Barc)*. 2016 Dec;214(11):485-488. Spanish.
- Hentzer JJ, Horne A, Anic M, Egler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ludwisch S, McClain K, Webb D, Wintarski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124-31. doi: 10.1002/pbc.21039. PMID: 16937360.
- Ludmila Boudová, Emina Torlakovic, Jan Delabie, Peter Reimer, Beate Pfisterer, Sabine Wiedenmann, Volker Diehl, Hans-Konrad Müller-Hermelink, Thomas Rüdiger. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma. *Blood* 2003; 102 (10): 3753-3758.
- Jeremy S. Abramson. T-Cell/Histiocyte-Rich B-Cell Lymphoma: Biology, Diagnosis, and Management. *The Oncologist*, Volume 11, Issue 4, April 2006, Pages 384-392

20 LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B: UNA FORMA DE PRESENTACIÓN INFRECUENTE

Pablo García Jaén

XLI CONGRESO ANUAL SCLHH Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia VALLADOLID | Palacio de Congresos Conde Ansúrez | 24 Y 25 DE MARZO 2023 ORGANIZA: SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

Hospital Universitario de Burgos

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B: UNA FORMA DE PRESENTACIÓN INFRECUENTE

Sacyl

Delgado Torres JC¹, Serra Toral F¹, Díaz Gálvez FJ¹, Lista Araujo MT², De Vicente Cámara P¹, Fernández Abad Lm², Cuzco Ceballos A¹, Olazabal Herrero J¹, Campuzano Saavedra V¹, García Díaz C¹, Dueñas Hernando V¹, Labrador Gómez J¹, Cuevas Ruiz B¹, Cuevas Ruiz MV¹, González López TJ¹, Álvarez Nuño R¹, Hermida Fernández GJ. 1. Servicio De Hematología Y Hemoterapia. 2. Servicio De Anatomía Patológica. Complejo Asistencial Universitario De Burgos.

INTRODUCCIÓN

El linfoma intravascular se define como un subtipo infrecuente de linfoma extranodal difuso de células grandes B, que se caracteriza por la presencia de linfocitos neoplásicos que proliferan dentro de la luz de vasos de pequeño y mediano calibre sin la objetivación de tumor extravascular o células tumorales circulantes detectables en sangre periférica. La localización intravascular de este tipo de linfomas se explica por el defecto o ausencia en los linfocitos de las moléculas de adhesión CD29 (beta 1 integrina) y CD54 (ICAM-1).

Su incidencia es extremadamente baja < 1 caso por millón de habitantes. Edad media de presentación entre los 60 a 70 años. Los sitios más frecuentemente involucrados son el sistema nervioso central (75%) y la piel (17%), y se producen síntomas por disfunción orgánica debida a las oclusiones vasculares.

CASO CLÍNICO

MC: Mielitis transversa. **AP:** HTA, DM2, DLP, cardiopatía isquémica. Independiente para ABVD hasta el diagnóstico de Mielitis T11-12 (cono medular) y polirradiculitis de etiología no filiada de 4 meses de evolución.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA: Empeoramiento de mieloradiculopatía con incapacidad para la bipedestación, pérdida de la sensibilidad en las EElI con aumento de edema asociado y pérdida de control de esfínteres. A la exploración física destaca somnolencia con reactividad a estímulos, paroplejía y anestesia en ambas EElI.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- HEMOGRAMA: Hb: 14.5 g/dL, Leucocitos: 4.3 x103/μL (N: 3.3x103/μ), plaquetas: 89.0 x103/μL. **Morfología:** sin alteraciones. **BIOQUÍMICA:** Glucemia: 187 mg/dL, Cr: 1,41 mg/dL, urea: 119 mg/dL **Bi total:** 1.4 mg/dL, GOT 593 UI/L, GPT: 499 UI/L, GGT: 727 UI/L, FA: 432 UI/L, LDH: 3595 UI/L, PCR: 110 mg/dL, VSG: normal. **Beta-2 microglobulina 4.57 μg/mL, LCR:** pleocitosis linfocitaria con hipoglucorraquia.

RMN MEDULAR: Mielopatía desde D5 hasta el cono medular con focos de captación mal definidos intramedulares y leptomenígeos. **Sugestivo de infiltración tumoral.**

- TC CRANEAL: Atrofia cortical. **TC CUELLO-TÓRAX-ABDOMEN-PELVIS:** Defectos de repliación en la rama portal izquierda, eje esplenoportal y vena mesentérica superior en relación con trombos. **No se identifican adenopatías.**

- VEEG: Trazado lento, compatible con la sospecha de encefalopatía moderada-grave.

-MEDULOGRAMA: Médula ósea normocelular. Predominio de serie roja, sin dismorfias. Se objetiva infiltración por abundantes células atípicas de gran tamaño, ocasionalmente vacuoladas y dispuestas en grupos. **Compatible con infiltración medular por tumor extrahematológico.**

- CITOMETRÍA DE FLUJO: Estudio de poblaciones celulares en médula ósea: serie blanca: 74,7%, serie roja: 14,4%, monocitos 3,7%, linfocitos 5,6%, progenitores CD34: 0,2%. La curva CD13/CD11 no muestra alteraciones madurativas. Hallazgos no sugestivos de síndrome mielodisplásico.

- CITOGENÉTICA Y FISH: 46XY. El estudio de HIS con sondas específicas de las regiones Sq, 7q, 8 y 20q. **NO** revela la presencia de alteración en ninguna de estas regiones

EVOLUCIÓN:

Mielitis extensa de rápida evolución de etiología desconocida, trombosis portal y fallo hepático agudo con encefalopatía hepática moderada, siendo las citologías y cultivos de LCR negativo, cuyos hallazgos imagenológicos son sugerentes de infiltración intramedular y leptomenígea extensa y progresiva, sugestivo de infiltración tumoral, presentado bicitopenia con elevación de LDH y beta-2-microglobulina, sin evidenciarse tumor primario, al examen de médula ósea compatible con infiltración de tumor extrahematológico, se decide realizar biopsia hepática/MO, pero debido al empeoramiento rápidamente progresivo con grave alteración del nivel de consciencia en ausencia de respuesta a medidas terapéuticas fallece el 7mo día de ingreso.

AUTOPSIA: Destaca la presencia intravascular en vasos de pequeño y mediano calibre de una proliferación de linfocitos grandes y atípicos que tiene escasos citoplasma, núcleos agrandados, irregulares, con hendiduras pleomorfas, hiperromáticos y con figuras de mitosis visibles. Estas células neoplásicas se aglomeran ocupando toda la luz vascular y se asocia a formación de trombos de fibrina. Existe compromiso de variados órganos. En la médula ósea se observa una infiltración difusa de linfocitos neoplásicos.

Positividad para CD20, CD79, CD10, MUM1, BCL2 y negativo para CD3, con un alto índice proliferativo del 90%.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO:

Linfoma intravascular de células B con afectación multisistémica.

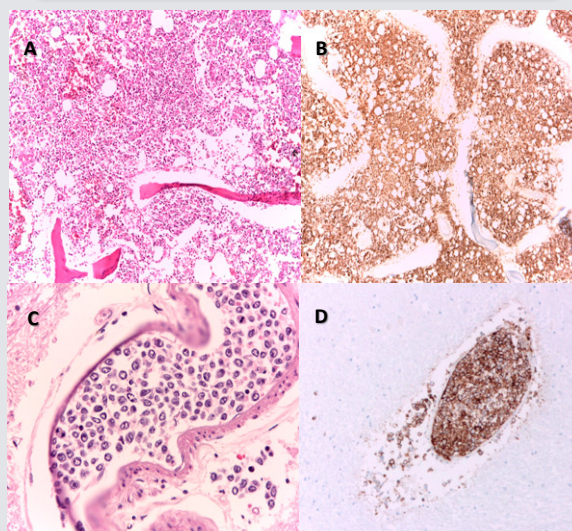


Imagen A: MO infiltración difusa por linfocitos grandes y atípicos, con escaso citoplasma, núcleos grandes, irregulares, hiperromáticos. (H&E). **B:** Se observa la positividad para CD20. **C:** Vaso en bulbo raquídeo donde se observa la aglomeración de linfocitos ocupando la luz vascular. **D:** Positividad para CD20 en la luz intravascular (vaso en bulbo raquídeo).

DISCUSIÓN

La clínica es sumamente variable y depende del órgano afectado, aunque se basa en una proliferación clonal de linfocitos, en menos de 7% se observan adenopatías o hepatoesplenomegalia.

Los síntomas suelen ser rápidamente progresivos como en el caso clínico y en caso de producirse afectación sistémica, puede observarse anemia, trombocitopenia, alteración de la función hepática, aumento de la LDH y beta 2-microglobulina hasta en 80-90% de los casos, así como parámetros inflamatorios. Debido a la baja frecuencia de este linfoma, el cuadro clínico inespecífico y la afectación extranodal, la sospecha temprana de esta patología resulta dificultosa y en la mayoría de los diagnósticos se realiza en estadios avanzados o incluso por autopsia que actualmente es el examen que permite el diagnóstico hasta en un 40% de los casos.

La anatomía patológica de los tejidos afectados muestra infiltración por células neoplásicas linfoides en los capilares y vénulas post-capilares, de morfología variable, con núcleo y nucléolo prominente.

El inmunofenotipo usualmente las identifica como células B maduras, considerándose una variante de linfoma difuso de células grandes B, presentando los siguientes antígenos de superficie: CD19, CD20, CD22 y CD79.

CONCLUSIONES

A pesar de que el LI sea extremadamente inusual y que se acompañe de una clínica generalmente inespecífica, se considera que ante un cuadro que implique deterioro neurológico progresivo agudo/subagudo o la presencia de déficit motor/sensitivo de etiología no filiada y con parámetros analíticos como la elevación de LDH así como la beta-2 microglobulina, deberíamos incorporar en nuestro panel de sospechas diagnósticas a esta entidad. Debido a que el linfoma intravascular se considera una entidad diseminada en el momento del diagnóstico, ante la sospecha en primera instancia se sugiere realizar una punción de la médula ósea. En caso de resultar negativa en el contexto de afectación de otros órganos, se debe recurrir a la biopsia quirúrgica del órgano involucrado.

BIBLIOGRAFÍA

- Liu Y, Ma Y, Zhou H, et al. Analysis of clinicopathological features and prognostic factors of non-Hodgkin's intravascular large B-cell lymphoma. *Oncol Lett* 2020; 20:43.
- Shimada K, Murase T, Matsue K, et al. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: A retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci* 2010; 101:1480.
- Ziyade L, Yuelian Z, Yicheng Z, Wei Z. Prognosis of Intravascular Large B Cell Lymphoma (IVLBC): Analysis of 182 Patients from Global Case Series. *Cancer Manag Res* 2020 Oct 23;12:10531-10540.
- Liu Y, Ma Y, Zhou H, et al. Analysis of clinicopathological features and prognostic factors of non-Hodgkin's intravascular large B-cell lymphoma. *Oncol Lett* 2020; 20:43.
- Kazuyuki S, Kosei M, A Kazuhiro. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3189-95
- Koizumi M, Nishimura M, Yokota A, et al. Successful treatment of intravascular malignant lymphomatosis with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:1101.

21 LINFOMA MUY CONOCIDO, PERO, A VECES, DIFÍCIL DE TRATAR

Violeta Reyes Rodríguez



LINFOMA MUY CONOCIDO, PERO, A VECES, DIFÍCIL DE TRATAR

Reyes Rodríguez V, Blum Domínguez MA, Zato Hernández E, Suito Alcántara MA.
Servicio de Hematología Hospital Recoletas Campo Grande.

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna de origen en células linfoides B que afecta a ganglios linfáticos y sistema linfático. Representa el 10% de los linfomas, con incidencia cruda en la Unión Europea de 2,2 y mortalidad de 0,7 casos/100.000 habitantes y año. Presenta una distribución bimodal con un pico alrededor de los 20 años y otro alrededor de los 65 años. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide el LH en 2 tipos: clásico y de predominio linfocítico nodular.

Gracias a los tratamientos actuales, la gran mayoría de pacientes alcanza la curación. Sin embargo, existen aún controversias sobre cuál es el mejor tratamiento que permita la máxima eficacia curativa y la menor toxicidad. Por este motivo, al intentar equilibrar riesgo y beneficio, las estrategias de tratamiento siguen siendo un tema de debate.

A continuación, presentamos un caso de típico de LH.

Caso clínico

Varón de 44 años remitido a consulta en junio de 2018 por múltiples adenopatías en Tomografía Computarizada (TC). Refería febrícula y fiebre de 38°C de una semana de evolución por las noches, sudoración nocturna y cefalea matutina. Antecedentes personales: No hábitos tóxicos ni alergias medicamentosas conocidas; no antecedentes de interés ni tratamientos crónicos. Antecedentes familiares: Madre fallecida de glioblastoma multiforme.

EXPLORACIÓN FÍSICA: Buen estado general y nutricional y coloración mucocutánea normal. Constantes vitales normales. Auscultación cardiorrespiratoria y exploración abdominal sin hallazgos patológicos. Palpación de pequeñas adenopatías cervicales bilaterales de tamaño inferior a 1 cm de diámetro.

ANALÍTICA: Hemoglobina 13,5 g/dl, leucocitos 5.700/microlitro con linfocitos 540/microlitro, plaquetas 262.000/microlitro, VSG 1ª hora 40 mm, coagulación básica normal, LDH 213 U/L (mínimamente elevada), PCR 43,7 mg/L (elevada) y resto de parámetros de bioquímica, serología vírica, beta-2-microglobulina e inmunoglobulinas séricas dentro de la normalidad.

TC CÉRVICO-TORÁCICO (junio de 2018): Masa adenopática de 73 mm a nivel paratraqueal derecho asociada a múltiples adenopatías de localización cervical bilateral, mediastínica, hiliar pulmonar e hiliar hepática, sugiriendo patología linfoproliferativa.

PET-TC: Adenopatías supradiaphragmáticas con conglomerado de 68 mm a nivel retrocavo pretraqueal y adenopatías aisladas de menor tamaño y actividad metabólica a nivel infradiaphragmático.

MÉDULA ÓSEA: Se descarta infiltración.

BIOPSIA GANGLIONAR:

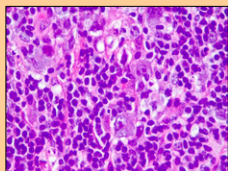


Imagen 1. Células de Reed-Sternberg

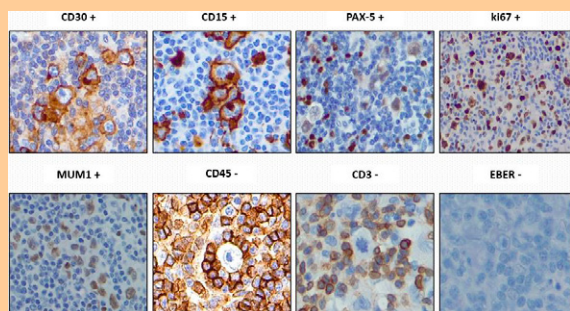


Imagen 2. Estudio inmunohistoquímico.

Con diagnóstico de LH clásico subtipo esclerosis nodular estadio III-B IPS 2 inició tratamiento quimioterápico según esquema ABVD x 2 ciclos en julio de 2018. En PET-TC intermedio se objetivó respuesta parcial con Deauville 3, administrándose 4 ciclos más de AVD, eliminando la bleomicina y repitiendo el PET-TC tras finalizar los mismos, obteniendo respuesta metabólica completa.

En marzo de 2020, presentó recaída clínica y radiológica, confirmándose en la biopsia ganglionar LH clásico subtipo esclerosis nodular estadio III-B IPS 3. El paciente recibió 3 ciclos de ESHAP, alcanzando respuesta metabólica completa por PET-TC, y posteriormente, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) acondicionado con BEAM.

A día de hoy, el paciente continúa en respuesta metabólica completa.

Discusión

El tratamiento del LH depende del estadio. Varios ensayos clínicos aleatorizados han confirmado que ABVD produce tasas de curación de 70 – 80%. (BEACOPPescalado) produce una SLP superior a la de ABVD en pacientes no tratados previamente, no habiéndose mostrado diferencias significativas en la SG al comparar ABVD y BEACOPPescalado entre sí, exceptuando el metaanálisis del German Hodgkin Study Group (GHS), que muestra un beneficio absoluto del 10% a favor del BEACOPPescalado a costa de un aumento significativo de los efectos tóxicos. Es importante tener en cuenta los efectos tóxicos a largo plazo en el tratamiento del LH porque la mayoría de los pacientes son jóvenes al diagnóstico y tienen una esperanza de vida de muchos años.

En un estudio multicéntrico realizado en 7 centros oncológicos europeos por Mondello y colaboradores entre los años 2009 y 2018, se concluyó que, aunque BEACOPPescalado da como resultado un mejor control inicial del tumor, ABVD es eficaz y menos tóxico para el LH en estadio avanzado, siendo el resultado a largo plazo similar entre ambos.

En nuestro caso, valoramos eficacia y toxicidad y decidimos iniciar tratamiento con 2 ciclos de ABVD. Tras obtener respuesta parcial con Deauville 3 en PET-TC intermedio, seguimos con 4 ciclos de AVD omitiendo la bleomicina para reducir el efecto tóxico a nivel pulmonar, tal como se comprobó en el estudio de Johnson y colaboradores.

El estándar de tratamiento en la recaída o refractariedad es, según las guías NCCN, ESMO y GELTAMO, quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH. No existe un estándar de primera línea de rescate, siendo las combinaciones más utilizadas DHAP, ASHAP, ESHAP, ICE o MINE, habiéndose demostrado que todos son eficaces y buenos movilizadores de cara al trasplante. Como esquema de acondicionamiento, es el BEAM el más empleado.

En el caso que nos lleva, basándonos en las guías anteriores, nos decantamos en la recaída por rescate con ESHAP y posterior TAPH acondicionado con BEAM.

Conclusiones

El LH es una enfermedad altamente curable con los esquemas quimioterápicos disponibles; sin embargo, podemos tener pacientes que recaen o son refractarios a primera línea de tratamiento, así como a segunda línea tras haber recibido quimioterapia a altas dosis y haberse realizado TAPH. En este último punto debemos tener en cuenta y confiar en los resultados prometedores de fármacos como brentuximab vedotina y los inhibidores del PD-1, nivolumab y pembrolizumab.

Bibliografía

- Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 6ª edición. Barcelona: Antares Ediciones; 2019.
- André M, Carde P, Viviani S, Bellei M, Fortpied C, Hutchings M, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. Cancer Medicine. 2020; 9(18): 6565–6575.
- Russell J, Collins A, Fowler A, Karanth M, Saha C, Docherty S, et al. Advanced Hodgkin lymphoma in the East of England: a 10-year comparative analysis of outcomes for real-world patients treated with ABVD or escalated-BEACOPP, aged less than 60 years, compared with 5-year extended follow-up from the RATHL trial. Annals of Hematology. 2021; 100(4):1049–1058.
- Mondello P, Musolino C, Dogliotti I, Bohn JP, Cavallo F, Ferrero S, et al. ABVD vs BEACOPP escalated in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Results from a multicenter European study. American Journal of Hematology. 2020; 95(9):1030–1037.
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016; 374(25):2419–2429.
- Hoppe R, Advani R, Ai W, Ambinder R, Aoun P, Armand P, et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018; 16(3):245–254.

22 NADA ESCAPA A UN BUEN EXAMEN MICROSCÓPICO

Virginia Jano Fernández

XLI CONGRESO ANUAL SCLHH Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia

VALLADOLID | Palacio de Congresos Conde Ansúrez | 24 Y 25 DE MARZO 2023

ORGANIZA: HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

NADA ESCAPA A UN BUEN EXAMEN MICROSCÓPICO

Jano Fernández V., Arefi Sanaei M., Fuertes Núñez M., Rondón García F., Sánchez-Real Linacero J., Gilabert Gutiérrez M.C., Almela Gallego A., Padilla Conejo I., Martínez Robles V., Rodríguez García JA. Servicio de Hematología del Complejo Asistencial Universitario de León.

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 44 años remitida a consultas de Hematología para estudio de **trombocitopenia mantenida** asociada a **esplenomegalia masiva**.
 - Antecedentes personales: **ptosis palpebral** del ojo izquierdo intervenida mediante conjuntivomullerectomía.
 - En el momento de la consulta asintomática. Niega clínica infecciosa, presencia de síntomas B ni evidencia de sangrados.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- **Esplenomegalia** de 3 centímetros por debajo del reborde costal.
- No se palpan adenopatías.

ANALÍTICA:

HEMOGRAMA: plaquetas: **93000/μL**.
BIOQUÍMICA: índice de saturación de transferrina: 16%, hierro: 16 μg/dL, ferritina: 231 ng/mL.
PROTEINOGRAMA: hipergammaglobulinemia policlonal.

TAC TORÁCICO-ABDOMINO-PÉLVICO CON CONTRASTE:

Esplenomegalia de 22.5cm heterogénea con algunas lesiones focales hipodensas en polo superior. No se aprecian adenopatías

CITOMETRÍA DE FLUJO EN SANGRE PERIFÉRICA:

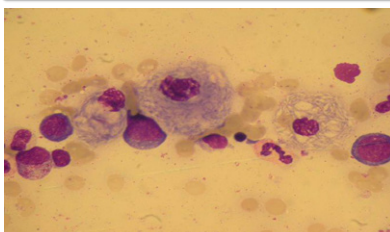
Se monta el panel habitual de despistaje de síndromes linfoproliferativos sin datos sugestivos de clonalidad

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA:

Aumento de histiocitos-macrófagos con las siguientes características: núcleo excéntrico, citoplasma muy amplio y de contorno poco definido, con frecuentes estructuras fibrilares que le dan un aspecto en papel de seda arrugado, observándose en alguna fagocitosis de hematíes. Con la tinción de PAS presentan positividad débil.

Citomorfológicamente sugestivo de enfermedad de depósito lisosomal, probable enfermedad de Gaucher (EG)



ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL CILINDRO ÓSEO:

Destaca la presencia de numerosos histiocitos con citoplasma eosinófilo, fibrilar y PAS positivo, con fagocitosis de eritrocitos en alguna célula aislada. La imagen histológica es sugestiva de enfermedad de Gaucher.

ESTUDIO GENÉTICO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPOS 1, 2 Y 3 (GEN GBA) POR SECUENCIACIÓN:

Aparecen en heterocigosis la variante c.1448T>C, que se encuentra descrita en las bases de datos clínicas como variante causante de enfermedad EG tipo 2; y la variante c.1226A> descrita como variante causante de enfermedad asociada a EG tipo 1.

EVOLUCIÓN Y AMPLIACIÓN DEL ESTUDIO

La paciente persiste asintomática. Se amplía la batería de pruebas, con las recomendadas para el estudio inicial de esta patología:
 - **QUITOTRIOSIDADA:** 16375,03 nmol/mL/h (17-118 nmol/mL/h)
 - **LYSO-GL1:** 74.12 ng/mL (<0.88 ng/ml)
 - Estudio ecocardiográfico sin alteraciones.
 - **DENSITOMETRÍA:** la densidad mineral ósea calculada en columna es compatible con osteopenia.
 - Dado el antecedente de ptosis palpebral intervenida, se remite a Neurología, que descarta afectación neurológica, especialmente de los nervios oculomotores.
ANÁLISIS DEL CITOCROMO P450, metabolizador intermedio (necesario para iniciar terapia de reducción de sustrato)

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

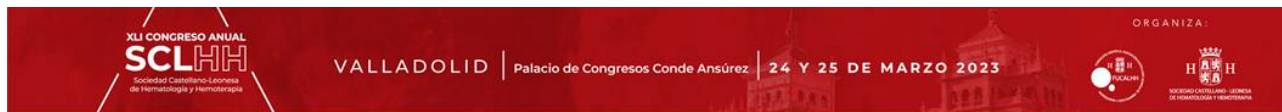
1. Existen más de cuatrocientas mutaciones descritas en el gen GBA, el encargado de codificar la proteína disfuncionante (beta-glucocerebrosidasa). Son necesarias dos variantes patogénicas para obtener una confirmación diagnóstica.
2. Se ha observado que incluso en familiares con la misma mutación, pueden aparecer fenotipos distintos. Esto pareciera deberse a la influencia de factores epigenéticos y a la variabilidad interindividual en el sistema que degrada la proteína mal ensamblada.
3. Tradicionalmente se han distinguido tres tipos de enfermedad, en función de la presencia o no de afectación neurológica (presente en los tipos 2 y 3) y la edad de aparición y gravedad de esta, sin embargo la tendencia actual es a entender esta enfermedad como un continuo.
4. El gold standard para el diagnóstico de la enfermedad es la determinación de la actividad de la enzima glucocerebrosidasa. Tanto los pacientes como sus familiares de primer grado deben someterse al análisis genético. La tendencia actual es utilizar biomarcadores para monitorizar la respuesta al tratamiento (quitotriosidasa, el CCL18/PARC y Glucosilesfingosina (Lyso-GL1)) o como indicadores de progresión de la enfermedad.
5. La decisión de iniciar tratamiento será individualizada para cada paciente. Actualmente se encuentran disponibles en primera línea tanto las terapias de reemplazo enzimático como una de reducción de sustrato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jérôme Stirrermann J., Belmatoug N., Camou F., Serratrice C., Froissart R., Caillaud C et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. International journal of molecular sciences. Int J Mol Sci. 2017 Feb 17;18(2):441.
2. Curovic Rotbain E., Lund Hansen O., Schaffalitzky de Muckadell O., Wibrand F., Meldgaard Lund A., Frederiksen H. Splenomegaly – Diagnostic, validity, work up, and underlying causes. PLoS ONE. 2017, noviembre. 12(11).
3. Mehta A., Belmatoug N., Bembli B., Deegan P., Elstein D., Göker-Alpan O., et al. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. Mol Gen Metab. 2017 Nov;172(3):122-129.
4. Gaucher disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis- UpToDate. [Internet]. [citado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=gau%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~70&usage_type=default&display_rank=1
5. Gaucher disease: Treatment- UpToDate [Internet]. [citado 15 de febrero de 2023] Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-treatment?search=gau%20disease&source=search_result&selectedTitle=2~70&usage_type=default&display_rank=2
6. Informe Reer 2022. Situación de las Enfermedades Raras en España Primer Informe epidemiológico del Registro Estatal de Enfermedades Raras, noviembre de 2022 Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ExcelenciaInformeEpidemiologico_Anal_2022_Reer_ACCESIBLE.pdf
7. S. Woessner, L. Florensa La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5ª edición. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y hemoterapia; 2006.

23 **NEOPLASIA LINFOPROLIFERATIVA ASOCIADO A VIRUS HERPES TIPO 8 CON DIFERENCIACIÓN PLASMA-BLÁSTICA**

Miguel Osorio Manyari



NEOPLASIA LINFOPROLIFERATIVA ASOCIADO A VIRUS HERPES TIPO 8 CON DIFERENCIACIÓN PLASMABLÁSTICA

Osorio Manyari, M.A.¹; Torres Tienza, A.¹; Batista Batista, C.²; Mosquera Tapia, M.¹; Jiménez Montero, P.¹; Carvajal Altamiranda S.¹; Marcellini Antonio S.; Valencia Castillo S.; García Mateo A.¹; Blanco Muñoz, O.²; Olivier Cornacchia, C.¹; Queizán Hernández J.¹

1. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General de Segovia,
2. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción

- Las neoplasias asociadas a VH8 según la WHO del 2022 son el linfoma de efusión primario, el linfoma B difuso de células grandes asociado a VH8 y el desorden linfoproliferativo germinotrópico¹.
- Establecer el diagnóstico diferencial es difícil, debido a la superposición tanto en las características morfológicas como de inmunofenotipo.

Motivo de Consulta

- Varón de 69 años con DM, hipercolesterolemia y fumador.
- Acude a urgencias por presentar síncope y disnea.
- AngioTAC: TEP agudo masivo e incidentalmente, múltiples adenopatías supra e infradiafragmáticas.
- Inicia anticoagulación con enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas y se biopsia adenopatía cervical.

Pruebas Complementarias

Hemograma: Hb 12,6g/dL, leuc. 3803/uL, plaq. 249000/uL, linfocitos 260/uL. **Bioquímica:** LDH: 803U/L.

Serología: VIH -, IgG VEB +, IgG VH8 +, IgM VH8 -, PCR de VH8 negativo.

Proteínas y electroforesis: 2 picos IgG kappa e IgG lambda con CM de 0,16 y 0,19 g/dL respectivamente. Cadenas kappa lambda e índice kappa/Lambda normales. b2 microglobulina 4,07mg/L.

Biopsia de adenopatía cervical: CD45 -, CD138 +, CD38 +, MUM1 +, C-MYC +, CD20 -, CD79a -, PAX5 -, CD3 -, CD5 -, CD30 -, VH8 +, EBER -, IgM -, ALK -, BCL2 -, BCL6 -, CD10 - y Ki67 > 90%. Neoplasia linfoproliferativa de alto grado con diferenciación plasmablástica asociada a infección por HHV8, concordante con linfoma de efusión primario, extracavitario.

FISH: BCL-2, BCL6 y C-MYC negativos. Deleción de gen RB-1(13q14) con cariotipo hiperdiploide con múltiples polisomías.

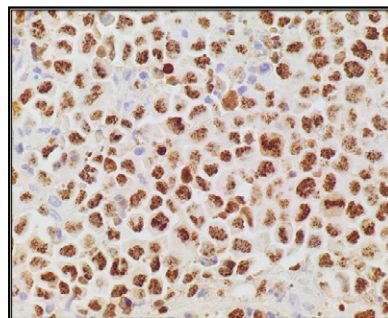
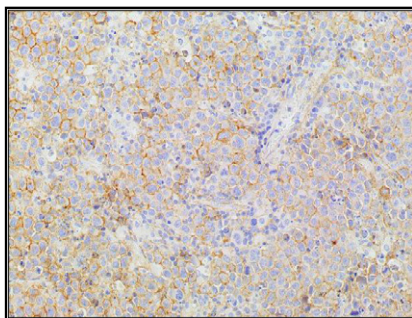
Médula ósea: por morfología, CMF y BM no se encuentra infiltrada.

Líquido cefalorraquídeo: CMF no infiltración.

PET-TAC: Afectación supra e infradiafragmática.

Diagnóstico

Linfoma de Efusión Primario Extracavitario con diferenciación plasmablástica estadio Ann Arbor IV.



Imunohistoquímica positiva para CD138 (imagen de la izquierda) y para VH8 (imagen de la derecha)

Tratamiento y evolución

V- EPOCH (Bortezomib a dosis de 1,3mg/m2 día 1º y 6º) administrado durante 6 días en total y profilaxis SNC con terapia triple intratecal en el 1º ciclo. Al momento en **Respuesta metabólica parcial** tras 2 ciclos.

Discusión

- Descartamos el linfoma plasmablástico y el mieloma plasmablástico, pese al inmunofenotipo compatible, debido a que el primero no presente el VH8 y en el segundo se requiere la presencia de células plasmáticas en la médula ósea.⁶
- El linfoma de efusión primaria (PEL), presenta marcadores de activación de linfocitos CD30, CD38, CD71, diferenciación de células plasmáticas CD138, con ausencia de marcadores panB. En la variante PEL extracavitaria no presenta fluidos serosos malignos.
- El tratamiento suele ser regímenes con EPOCH o CHOP, preferiéndose la primera si buena tolerancia. Asimismo Bortezomib ha demostrado eficacia in vitro. La consolidación con trasplante autólogo en un estudio aumento la SG al 75% a 2 años.

Conclusión

El linfoma de Efusión Primario descrito en el caso supone un desafío diagnóstico y terapéutico debido a su poca frecuencia en pacientes VIH negativos, más aún al tratarse de la variante extracavitaria.



Neutropenia febril persistente en paciente trasplantado

Gómez Úbeda, SP¹; García Bacelar, A¹; Peña Muñoz, AF²; Pendones Ulerio, J³; Malaver Campos, RJ¹; Fernández Sánchez, A¹; Fuentes Morales, CT¹; Clavo Martín, D¹; Santos Marcos, C¹; Puertas Martínez, B¹; Alejo Alonso, E¹; Hernández Sánchez, A¹; Alonso Castronuño, D¹; Navarro, JM¹; García Jaén, P¹; Puerta Vázquez, C¹; Zapata Tapia, EG¹; Cabrero, M¹; Avendaño Pita, A¹.

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca), ²Instituto Catalán de Oncología, Hospital Duran i Reynals (Barcelona), ³Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca)

Introducción

Ante una neutropenia febril es esencial tener en cuenta los **factores de riesgo del huésped**, la búsqueda activa de **foco infeccioso**, en ocasiones sin éxito en el paciente neutropénico así como la **identificación del agente responsable** con el patrón de sensibilidad antimicrobiana para dirigir el tratamiento antimicrobiano.

Caso clínico

Mujer, 54 años, diagnosticada en julio de 2020 de linfoma T angioinmunoblástico, CD30-, estadio IV-S con afectación ganglionar no bulky a ambos lados del diafragma. Recibió CHOP x 6 ciclos. Ante respuesta parcial y discreta progresión con infiltración de MO se inició GDP x 3 ciclos y ante RCC se realizó trasplante haploidéntico AMA, con FI: 06/05/21. Complicaciones durante el ingreso:

● Neutropenia febril (13/05/21)

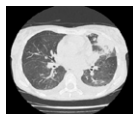
Extracción de **batería de cultivos** e inicio de antibioterapia de amplio espectro con **Piperacilina-Tazobactam**. Se asoció cobertura con **Teicoplanina**.

● Persistencia febril + tiritona + hipotensión arterial

Se escaló a **Meropenem** (16/05/21) y se asoció **Amikacina** (17/05/21) + **Retirada de CVC**

● Aparición de crepitantes en hemitórax izquierdo (18/05/21)

Se realizó **TC tórax urgente**



● Comunican desde microbiología crecimiento de levadura en hemocultivos y cultivo de la punta del catéter (19/05/21)

Suspensión de micafungina profiláctica e inicio de **anfotericina B liposomal**
Realización de fondo de ojo y ecocardiograma

● Aparición de lesiones cutáneas (20/05/21)

Realización de **biopsia cutánea** (Informan de crecimiento de levadura en días posteriores)
Biterapia antifúngica: **Se asocia isavuconazol**



● Pérdida de agudeza visual súbita (22/05/21) + determinación de *Lomentospora prolificans* como agente causal

TC cerebral urgente: **embolismos fúngicos + escleritis de origen fúngico**
Ajuste de tratamiento: voriconazol + terbinafina + anfotericina B + caspofungina

● Deterioro respiratorio progresivo secundario a hemorragia alveolar. *Exitus letalis* el 27/05/21

Discusión

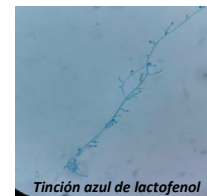
Lomentospora prolificans se trata de un hongo (ascomiceto) filamentosos (moho) de hifas septadas y a menudo pigmentadas.

● Infección:

- Colonización de vías respiratorias de pacientes con fibrosis quística y CAE en sanos.
- Infección respiratoria en inmunodeprimidos con frecuente fungemia, fiebre, lesiones cutáneas, mialgias.
- Puede producir endoftalmitis y endocarditis.
- Con menor frecuencia: meningoencefalitis, abscesos cerebrales, artritis, osteomielitis, pericarditis, celulitis.

● Diagnóstico

- Aislamiento (en más del 70% de los casos) en el cultivo de muestra de tejidos o líquidos biológicos.



● Tratamiento

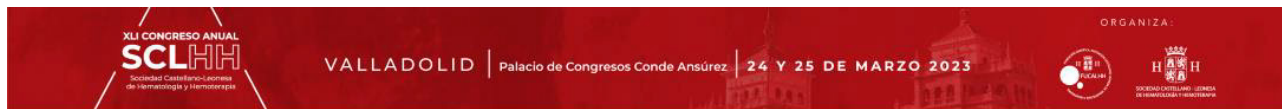
- Voriconazol + terbinafina +/- equinocandina, anfotericina B liposomal o miltefosina (4-6 meses)
- Presenta **resistencia a todos los antifúngicos** disponibles (a pesar de cierta sinergia *in vitro* con diversas asociaciones de antifúngicos).
- Mal pronóstico dada la mala respuesta al tratamiento antifúngico.
- Antifúngicos en estudio: olorofim y fosmanogepix, activos *in vitro*. Aún no disponibles en nuestro medio.

Bibliografía

- Mensa J, Soriano A. Guía de terapéutica antimicrobiana 2022. Barcelona: 2022; 468-469.
- Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology 2021.
- Penteado, Fernando D et al. «Lomentospora prolificans fungemia in hematopoietic stem cell transplant patients: First report in South America and literature review.» *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society* vol. 20,4 (2018): e12908. doi:10.1111/tid.12908
- Ramons Martínez A, Pintos Pascual I and Múñez Rubio E. Infecciones en el paciente inmunocomprometido. National Library of Medicine 2018 12(55): 3245-3252

25 **PACIENTE CON ERITRODERMIA Y ADENOPATÍAS: RETO EN EL DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA T PERIFÉRICO CON AFECTACIÓN CUTÁNEA.**

Suito Alcántara MA



PACIENTE CON ERITRODERMIA Y ADENOPATÍAS: RETO EN EL DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA T PERIFÉRICO CON AFECTACIÓN CUTÁNEA.

Suito Alcántara MA, Zato Hernández E, Reyes Rodríguez V, Blum Domínguez MA.

Hospital Recoletas Campo Grande – Valladolid

INTRODUCCIÓN:

Los linfomas T cutáneos (LTC) representan la mayoría de los linfomas cutáneos primarios (65-75%) y suelen presentar características histológicas, inmunofenotípicas, genéticas y clínicas, superponibles, por lo que la correlación clínico-patológica es muy importante para su diagnóstico. Habitualmente debutan con afectación cutánea como única manifestación, y permanecen así durante largos períodos, hasta llegar a etapas avanzadas con afectación extra-cutánea. El linfoma T periférico NOS constituye un grupo heterogéneo de linfomas T de células maduras, que no cumplen criterios de otros LTC, habitualmente agresivos y con diagnóstico tardío o en etapas avanzadas, con una supervivencia global a 5 años de 32%.

CASO CLÍNICO:

Motivo de consulta: Eritrodermia y queratodermia palmoplantar, pérdida ponderal y adenopatías axilares bilaterales.

Historia clínica, antecedentes y enfermedad actual:

Varón de 75 años sin antecedentes de interés, salvo tabaquismo de 30 años de evolución hasta hace un año, que acude a consulta de Dermatología, por cuadro de lesiones cutáneas eritematosas, hiperqueratosis de codos y talones y prurito de 7 meses de evolución, con biopsia cutánea compatible con dermatitis crónica superficial, que se trató con ebastina y corticoides tópicos, con leve mejoría. Un mes después, inicia con un sutil exantema eritematoso en miembros superiores, levemente pruriginoso, así como leucocitosis con linfocitosis con un TAC body con múltiples adenopatías supra e infradiaphragmáticas, por lo que se indica consulta con Hematología. Un mes después, el paciente ingresa en Urgencias de nuestro centro por malestar general, eritrodermia e intensa sensación de frío, sin fiebre y, ante la sospecha de síndrome de Sezary, realizamos AMO/BMO y solicitamos PET/TAC, inmunofenotipo en sangre periférica, biopsia ganglionar y revisión de biopsia cutánea.

Exploración física:

MEG. Consciente y orientado. Signos de deshidratación cutánea, eritrodermia con descamación de facies, cuero cabelludo, palmas, plantas, tronco y extremidades. Adenopatías cervicales, supraclaviculares, axilares e inguinales de 1-1.5 cm, no hepatoesplenomegalia.

Pruebas complementarias:

- Hemograma: hemoglobina 14.4 g/dl, plaquetas 270x10e9/L, leucocitos 13.28x10e9/L con linfocitos 4.67x10e9/L. Bioquímica: glucosa, perfil renal, hepático y lipídico normales. LDH, VSG, beta-2-microglobulina y proteína C reactiva normales. Proteínograma normal. Inmunoglobulinas normales.
- Citometría en SP: 31% de linfocitos con subpoblaciones CD4 y CD8 dentro de la normalidad. Linfocitos CD8 normales. Linfocitos CD4 con un 54% con fenotipo CD3+ CD4+ CD8- CD7- CD2+ CD5+ CD57- CD56+débil CD16 -, que no tienen fenotipo clásico de Sezary.
- Estudio medular: Mielograma: sin signos de infiltración por linfoma T. Inmunofenotipo: 50% de linfocitos T CD4+ con el mismo fenotipo de linfocitos en sangre periférica y ausencia de expresión de CD26, por lo que se descarta Sd. Sezary pero, ante la ausencia de expresión de TCR beta 1 en esta población, obliga a descartar síndrome linfoproliferativo T versus población reactiva. BMO: leve linfocitosis T (CD3+) de predominio CD8.
- PET/TAC: Múltiples adenopatías supra e infradiaphragmáticas de máximo 2 cm y SUVmáx 4.
- Biopsia ganglionar: Linfoma T periférico NOS.

Diagnóstico: Linfoma T periférico NOS.

Tratamiento y evolución: CHOPx6, quedando en RC.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Presentamos el caso de un paciente que debuta con lesiones cutáneas de varios meses de evolución y con una anatomía patológica compatible con dermatitis crónica superficial, lo que derivó en una presentación más tardía con adenopatías y eritrodermia, por lo que el diagnóstico de presunción al llegar a nuestro centro, fue el de micosis fungoides. Con todo esto, presentamos un caso de un linfoma T NOS, al que se llega tras un diagnóstico de exclusión y en el que ha sido primordial, una adecuada integración de distintas especialidades, las diversas técnicas diagnósticas y a destacar, de la pericia del anatomopatólogo, ya que tras la revisión de la biopsia cutánea, se confirmaron hallazgos compatibles con linfoma T periférico. Se trata de un paciente que se presenta con una de las formas más inusuales de afectación cutánea, como es la eritrodermia, y que tras haber instaurado la opción terapéutica más recomendada para sus características, ha logrado alcanzar una respuesta completa.

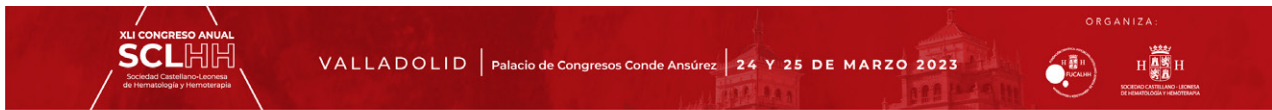
A propósito de este caso, se destaca la importancia de encontrar nuevos marcadores biológicos que contribuyan al diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, siendo importante la colaboración entre diversos centros para lograr registros que permitan agrupar a los pacientes en función de sus características biológicas y continuar descubriendo diferentes dianas terapéuticas, que puedan influir en el pronóstico de la enfermedad.



Fig 1. A su llegada a nuestro centro: eritrodermia con descamación cutánea.



Fig 2. Tras 6 ciclos de tratamiento con CHOP.



Paciente con Leucemia Linfocítica Crónica y cefalea hemicraneal izquierda

Zapata E, García P, Puerta C, Alejo E, Alonso D, Navarro J, Gómez S, Hernández A, Puertas B, Alcoceba M, González M, Martín A, Avendaño A, López L, García A, De Ramón C, Cabrero M, Baile M, A Cabero, Navarro A. Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción: La infiltración del sistema nervioso central en la leucemia linfocítica crónica es un hallazgo atípico. Se demuestra en un 1% de los pacientes y en la mayoría de los casos cursa de forma asintomática. La sintomatología puede ser diversa e incluye cefalea, cambios en el estado mental, anomalías en pares craneales y debilidad. Es importante tener una alta sospecha clínica y hacer un correcto diagnóstico diferencial con otras entidades que afecten el sistema nervioso central. El análisis de líquido cefalorraquídeo es la técnica gold estándar para el diagnóstico. Dada la poca frecuencia de la entidad, el tratamiento de primera línea no está definido y la mayoría de los casos reportados se han tratado con esquemas quimioterapia que atraviesen la barrera hematoencefálica. A continuación presentamos el caso de una mujer de 78 años con clínica neurológica diagnosticada de leucemia linfocítica crónica (LLC) en situación de progresión con afectación del sistema nervioso central.

Motivo de consulta: Dolor hemicraneal izquierdo.

Enfermedad actual: Acude a urgencias en julio 2021 tres veces en la misma semana por dolor hemicraneal izquierdo de pocos días de evolución, progresando en intensidad y duración. En la última visita a urgencias la clínica progresa llegando a presentar diplopía binocular. No refiere fiebre ni otra sintomatología de tipo infecciosa.

Antecedentes: Diagnosticada en 2009 de LLC estadio II/A, IGHV mutada, con citogenética normal. Asintomática, con linfocitosis en torno a 15.000 linfocitos/mm³, se mantiene en abstención terapéutica. En septiembre de 2020, pérdida de peso y sudoración nocturna asociada a astenia intensa, con esplenomegalia progresiva; inicia tratamiento con ibrutinib. Entre otros antecedentes: síndrome de Sweet y angioendoteriomatosis crónica desde 2016 en probable contexto paraneoplásico, síndrome de Ramsay Hunt. Desde noviembre de 2020 seguimiento en neurología por deterioro cognitivo leve, en resonancia magnética cerebral se observa datos de enfermedad de pequeño vaso.

Exploración física: Leve exoftalmos izquierdo, con dolor a la palpación ocular. Exploración neurológica: paresia del sexto par craneal izquierdo. Datos de afasia disnómica, posiblemente secundaria a afasia progresiva primaria logopéfica.

Pruebas complementarias

Sangre periférica:

- Hemograma: Hemoglobina 13.7 g/dL, Leucocitos 31.75 x10³/μL, Neutrófilos 4.62 x10³/μL, Linfocitos 25.17 x10³/μL, plaquetas 376 x10³/μL.
- Bioquímica: Glucosa 100 mg/dL, Creatinina 0.34 mg/dL, Filtrado glomerular >=90 mL/min/1,73m2, Proteína C reactiva 5,97.

Punción lumbar:

- **Bioquímica:** parámetros básicos dentro de la normalidad.
- **Microbiología:** negativo para PCR múltiple virus y cultivos.
- **Citometría de flujo:** 6 células/mm³ (76,8% de linfocitos B clonales de pequeño tamaño sugestivo de infiltración).

Imagen:

- **TAC cerebral:** ocupación del seno esfenoidal y celdillas etmoidales izquierdas, con engrosamiento mucoso del seno maxilar izquierdo, de aspecto inflamatorio inespecífico.
- **Resonancia magnética cerebral:** Ocupación por material de partes blandas, centrado en fosa pterigopalatina izquierda con extensión a cornete nasal superior, seno esfenoidal, fosa infraesfenotemporal, ápex orbitario, hendidura esfenoidal y seno cavernoso ipsilaterales, hallazgos compatibles con proceso inflamatorio. Se complementa estudio con TAC de senos, determinándose sospecha inicial de pseudotumor inflamatorio vs infiltración linfomatosa.



Imágenes: 1 de RM cerebral donde se observa ocupación en senos con compromiso de nervio óptico, en la imagen 2 y 3 estudio de TAC de senos paranasales, se observan los mismos hallazgos.

Biopsia de mucosa de receso esfenotmoidal izquierdo:

- Citometría de flujo: 18,5% de linfocitos monoclonales (CD19+, Kappa -, Lambda +d, CD5+d CD10-, CD38-, CD20+d, CD45, CD200+)
- Anatomía patológica: mínima infiltración submucosa por una población monomorfa de linfocitos de pequeño tamaño con inmunofenotipo: CD20(+); PAX5(+); CD5(+); BCL2(+); BCL6(-); CD10(-); CD3(-); CD23(-); ciclina D1(-). Compatible con diagnóstico clínico-hematológico de LLC

Diagnóstico: Infiltración del SNC por LLC.

Tratamiento y evolución:

Dada la rápida progresión de la clínica neurológica recibe corticoterapia sistémica con **metilprednisolona** 1 mg/kg, observándose mejoría en los días siguientes. Recibe **triple terapia intratecal**, con un total de 8, hasta lograr aclaramiento completo. Ante la progresión de la LLC bajo tratamiento con ibrutinib, se decide tratamiento con venetoclax-rituximab. El paciente presenta mejoría progresiva de la clínica neurológica hasta resolución completa de la paresia del VI par craneal y recuperación de la agudeza visual. Tras finalizar los 6 meses de tratamiento combinado con **venetoclax-rituximab**, precisó ajuste de dosis por neutropenia, manteniendo posteriormente dosis de 100 mg/24 horas junto con filgrastim 300 mcg una inyección semanal, con excelente tolerancia. En las reevaluaciones realizadas de forma periódica por resonancia magnética cerebral, se mantiene respuesta completa al tratamiento (lesiones residuales sin cambios).

Discusión:

La infiltración de SNC, a pesar de ser rara, es una de las manifestaciones extramedulares más frecuentes de LLC. En algunos análisis postmortem se han descrito tasas muy altas de pacientes con meningitis por LLC (hasta 71% (1)), sugiriendo que la diseminación de la enfermedad a este nivel es relativamente frecuente.

Hay más experiencia en el tratamiento de la infiltración leptomenígea por LLC con **inmunoquimioterapia**, con tasas elevadas de respuesta en primera línea, siendo más modestas en pacientes refractarios (2). Sin embargo, hay muy poca evidencia del tratamiento de esta condición con fármacos dirigidos. **Ibrutinib** es un fármaco que atraviesa la barrera hematoencefálica y con utilidad demostrada en el linfoma cerebral primario, y algunos casos reportados de actividad en LLC con afectación leptomenígea (2).

Hay muy pocos casos reportados de tratamiento exitoso de la infiltración leptomenígea por LLC con **venetoclax** (3-5). En uno de ellos se demostraron concentraciones activas de fármaco en líquido cefalorraquídeo a las 2 y a las 23 horas de la toma de medicación (3), de forma similar a lo reportado en otro paciente con leucemia aguda mieloide (6). En el caso de nuestra paciente, dado que la progresión en SNC se produjo bajo ibrutinib y que por la edad y fragilidad no era candidata a recibir tratamiento con quimioterapia a altas dosis, se optó por la opción de tratamiento con **venetoclax**, con el que ha presentado muy buena respuesta clínica que mantiene un año y medio tras el inicio del tratamiento.

Conclusiones:

- La **infiltración del SNC por LLC** en un hallazgo **poco frecuente**. En el momento actual no hay factores clínicos o biológicos que puedan ayudar a predecir una mayor predisposición a padecerlo. Además, la falta de estandarización de opciones terapéuticas dificulta el manejo de estos pacientes.
- **Venetoclax** parece alcanzar concentraciones adecuadas en LCR, y hay respuestas reportadas en pacientes con LLC e infiltración leptomenígea, por lo que es una opción terapéutica por considerar en esta situación clínica.

Bibliografía:

1. Cramer SC, Glaspy JA, Efrid JT, Louis DN. Chronic lymphocytic leukemia and the central nervous system: a clinical and pathological study. *Neurology*. 1996 Jan;46(1):19-25.
2. Wanquet A, Birsén R, Bonnet C, Bouabaya M, Choquet S, Dupuis J, et al. Management of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective cohort of 30 patients. *Br J Haematol*. 2017 Jan;176(1):37-49.
3. Reda G, Cassin R, Dovrletova G, Matteo C, Giannotta J, D'Incicco M, et al. Venetoclax penetrates in cerebrospinal fluid and may be effective in chronic lymphocytic leukemia with central nervous system involvement. *Hematologica*. 2019 May;104(5):e222-3.
4. Karibani N, Lara-Martinez H, Hill, Jr. JM. Venetoclax: A Novel Therapeutic Agent for CLL with CNS Involvement. *Case Rep Oncol*. 2022 Mar 30;15(1):345-50.
5. Soumerai JD, Takorian RW, Sohani AR, Abramson JS, Ferry JA. Venetoclax activity in a patient with central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet Haematol*. 2022 Oct 1;9(10):e796.
6. Condorelli A, Matteo C, Leotta S, Schinina G, Sciorino R, Piccolo GM, et al. Venetoclax penetrates in cerebrospinal fluid of an acute myeloid leukemia patient with leptomenigeal involvement. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2022 Feb;89(2):267-70.

27 PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA Y COLECCIÓN PURULENTO EN DELTOIDES

Elena Alejo



PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA Y COLECCIÓN PURULENTO EN DELTOIDES



E. Alejo¹; D. Alonso¹; JM. Navarro¹; B. Puertas¹; S. Gómez¹; A. Hernández¹; C. Puerta¹; P. García-Jaén¹; E. Zapata¹; A. Avendaño¹; M. Baile¹; A. Cabero¹; AA. Martín¹; C. De Ramón¹; A. García-Bacelar¹; M. Cabrero¹; O.J. Blanco²; JC. Cañadas³; P. Tamayo³; M. Alcoceba¹; M. González¹; A. Navarro¹.

¹Servicio de Hematología, ²Servicio de Anatomía Patológica, ³Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Salamanca

Introducción

Ibrutinib es un inhibidor irreversible de la tirosin kinasa de Bruton (iBTK) aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC). La **tirosin kinasa de Bruton (BTK)**, cuya expresión está aumentada en la LLC, es una molécula clave en la vía de señalización del receptor de células B (RCB), con un papel fundamental en la proliferación y supervivencia de las células B.

La BTK tiene un papel fundamental en la inmunidad innata, de ahí que su inhibición conlleve un **aumento del riesgo infeccioso**. Las infecciones suelen aparecer en los primeros 6-12 meses de tratamiento y su frecuencia y gravedad es mayor en enfermedad en recaída/refractaria, si han recibido varias líneas previas y en aquellos pacientes con neutropenia concomitante.

Caso clínico

Mujer de 65 años sin comorbilidades significativas diagnosticada en septiembre de 2020 de **LLC estadio Binet A/Rai 2** con IGHV no mutada, trisomía del 12. Se mantiene en **abstención** terapéutica. En agosto de 2021 ante neutropenia y trombopenia con infiltración intersticial medular, se inicia **ibrutinib**.

En mayo de 2022, se suspende ibrutinib por neutropenia grado 4. Precisa ingreso por **fiebre persistente** a pesar de cobertura de amplio espectro (estudio de fiebre de origen desconocido negativo) y rápida progresión adenopática inguinal derecha. En PET-TC se objetiva conglomerado adenopático inguinal derecho de 8x9 cm con SUV de 9, sugestivo de transformación Richter. Se realiza biopsia escisional de adenopatía inguinal siendo compatible con transformación a LBDCG. Tras revisión anatomopatológica de la biopsia, se diagnostica finalmente de **LLC acelerada junto con linfadenitis necrotizante por virus herpes**. Se decide mantener tratamiento con ibrutinib.

En octubre de 2022, presenta tumefacción de partes blandas en brazo derecho con evolución inicial desfavorable con antibioterapia con amoxicilina-clavulánico. Se objetiva por ecografía una colección heterogénea en tejido celular subcutáneo con burbujas aéreas en su interior. En el cultivo del absceso se aísla **Aspergillus fumigatus**. Se suspende ibrutinib y se inicia tratamiento con **isavuconazol**.

En el estudio de extensión (Figura 1) se objetivan por PET tres nódulos pulmonares que se confirman por TC torácico de alta resolución. Se descarta afectación cerebral y cardíaca por resonancia magnética cerebral y ecocardiograma. Dados los datos de aspergilosis diseminada se inicia **biterapia** con isavuconazol y anfotericina B iv a 3 mg/kg e inhalada.

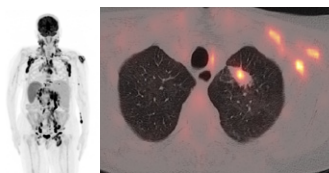


Figura 1. Estudio de extensión con PET-TC

Dos semanas después, desarrolla una nueva lesión a distancia a nivel de pantorrilla izquierda (Figura 2) en la que se observan estructuras micóticas compatibles con **IFI probada por A. fumigatus**. Ante la mala evolución bajo biterapia, con siembra a distancia, se deriva muestra al instituto Carlos III de Madrid para descartar especie críptica, confirmándose especie y sensibilidad a isavuconazol.

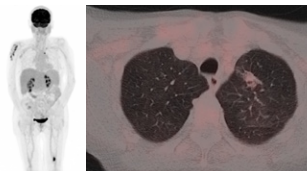


Figura 2. Aparición de nueva lesión en pantorrilla izquierda

Tras cuatro semanas de biterapia antifúngica, se realiza PET-TC de reevaluación en el que se observa mejoría de los nódulos pulmonares con práctica resolución de la lesión del hombro derecho y normalización de los focos en miembros inferiores, por lo que se decide mantener únicamente tratamiento con **isavuconazol en monoterapia**.

Dado el efecto adverso grave bajo Ibrutinib y la necesidad de tratamiento para la LLC, se decide cambiar de línea de tratamiento a **venetoclax-obinutuzumab**, con reducción de dosis de venetoclax un 50% por tratamiento concomitante con isavuconazol. Se realiza nuevo PET-TC en el que se objetiva **respuesta completa** de la IFI (Figura 3), decidiendo mantener isavuconazol como profilaxis secundaria.

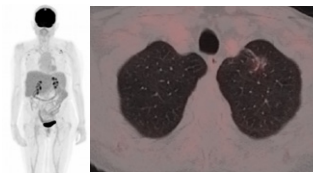


Figura 3. PET-TC en el que se objetiva respuesta completa

Conclusiones

- En la era de las terapias dirigidas, los **iBTK** han supuesto un **cambio en el paradigma del tratamiento** de la LLC. Sin embargo, el alcance de los efectos adversos todavía no es del todo bien conocido.
- Hasta el momento actual, las **IFI** han sido poco frecuentes en pacientes con LLC, aunque su **prevalencia** se está viendo **aumentada** con la llegada de los iBTK. Es fundamental en estos casos realizar un screening adecuado de infecciones latentes y una profilaxis individualizada.
- A pesar de que actualmente no se recomienda la profilaxis antifúngica en todos los pacientes, es aconsejable efectuar un **screening periódico** o considerar la **profilaxis** en aquellos **pacientes de alto riesgo**.

Referencias

- Ruiz-Camps I, Aguilar-Company J. Risk of infection associated with targeted therapies for solid organ and hematological malignancies. Ther Adv Infect Dis. 2021 Feb 19;8:2049936121989548.
- Ball S, Das A, Vutthikraivit W, Edwards PJ, Hardwicke F, Short NJ, et al. Risk of Infection Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Feb;20(2):87-97.



PACIENTE DE 70 AÑOS CON BICITOPENIA Y DETERIORO DEL ESTADO GENERAL



E. Alejo¹; F.J. Díaz de la Pinta²; O.J. Blanco²; D. Alonso¹; J.M. Navarro¹; B. Puertas¹; S. Gómez¹; A. Hernández¹; C. Puerta¹; P. García-Jaén¹; E. Zapata¹; M. Sierra¹; R. Azibeiro¹; MB. Vidriales¹; J.J. Pérez Morán³; A. Navarro¹; A. García-Bacelar¹; L.López-Corral¹; B. Rey-Búa¹.

¹Servicio de Hematología, ²Servicio de Anatomía Patológica, ³Sección de Citometría de flujo, Hospital Universitario de Salamanca

Introducción

Las **citopenias** constituyen un fenómeno **relativamente común** en la práctica médica diaria. Aunque no constituye una enfermedad por sí misma, puede constituir un fenómeno secundario a una enfermedad subyacente causada por **múltiples etiologías** como infecciosas, tóxicas, autoinmunes, genéticas, nutricionales o malignas

Encontrar la causa de las citopenias puede convertirse en un **reto diagnóstico** y, además, es clave, a la hora de definir tanto el tratamiento más adecuado como el pronóstico. Pueden tener un **origen central**, por trastornos en la producción (producción disminuida o infiltración de la médula ósea), o **periférico**, por un aumento de la destrucción.

La evaluación inicial incluye una analítica completa con perfil carencial y frotis de sangre periférica, que puede mostrar la presencia de células anormales. Sin embargo, en una gran mayoría de casos, va a ser necesario un aspirado o biopsia de la **médula ósea (MO)** para llegar al diagnóstico definitivo.

Caso clínico

Paciente de 70 años, con antecedente de accidente cerebrovascular isquémico en 2018 de la arteria cerebral media de origen indeterminado, hipertensión arterial y dislipemia en tratamiento, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea-hipopnea y hernia de hiato. Exfumador de 2 paquetes de tabaco diarios desde hace 25 años.

Acude a principios de octubre 2022 a urgencias por **deterioro del estado general** de 3 semanas de evolución, asociado a empeoramiento progresivo de su disnea y tos habitual, con expectoración blanquecina. También refiere **pérdida de peso** no cuantificada y anorexia, junto con molestias en hipocondrio derecho.

A la exploración física destacan crepitantes en ambas bases pulmonares y discreta **hepatoesplenomegalia** palpable, además de espasticidad en miembro superior derecho y déficit motor en miembro inferior izquierdos ya conocidos en relación con antecedente de ictus isquémico.

En la analítica realizada en urgencias se objetiva:

- Bioquímica con **LDH 1157 U/L**, **GGT 138 U/L**, **FA 188 U/L**, **NT-proBNP 987 pg/mL**, **PCR 14.69 mg/dL** y **ferritina 3329 ng/mL**.

- Hemograma **Hb 6.4 g/dL**, **neutrófilos 1990/uL** y **plaquetas 32.000/uL**.

Se realiza un **frotis de sangre periférica (Imagen 1)** en el que se observa en la s. roja anisocitosis, sin dacriocitos ni esquistocitos, **12 EB/100 CB** con EB en diferentes formas madurativas y con alteraciones morfológicas (bilobulados y núcleos en trébol); s. blanca: **42% N**, **8% Cayados**, **3% Metamieloides**, **5% Mieloides**, **1% Promieloides**, **2% células inmaduras** de aspecto indiferenciado, **1% Eo**, **33% linfocitos**, **3% monocitos**. Se observa **doble población**, con células degranuladas; s. plaquetar: **trombopenia real y anisotrombia**.

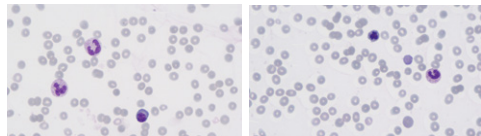


Imagen 1. Frotis de sangre periférica

Con la **sospecha de hemopatía aguda** de nuevo diagnóstico se decide ingresar al paciente y se inicia tratamiento de soporte.

Para confirmar la sospecha inicial, se realiza **biopsia de médula ósea**:

- **Medulograma**: médula ósea hipercelular con **infiltración masiva por un 87%** de células con aspecto **inmaduro**, de tamaño **mediano**, alta relación núcleo/citoplasmático, sin clara presencia de nucleolo, alguno de ellos con escotadura (*Imagen 2a*)

- **Inmunofenotipo**: muestra infiltración por un **35%** de células **CD117+**, **CD56+++**, **CD138+**, **CD45-**, sin marcadores de leucemia aguda ni mieloma múltiple (*Imagen 2b*)

- Por biología molecular, no se detecta ninguna traslocación ni mutación.

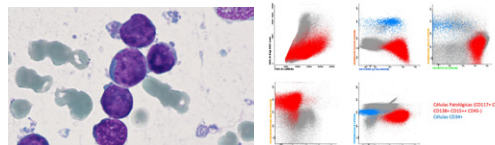


Imagen 2a. May-Grünwald Giemsa x100

Imagen 2b. Inmunofenotipo

Ante los resultados del inmunofenotipo, se realiza **bodyTC (Imagen 3)** para tratar de filiar la etiología de la bicitopenia, con hallazgos compatibles con **neoplasia pulmonar con metástasis hepáticas y suprarrenal izquierda**.



Imagen 3. BodyTC con neoplasia pulmonar, metástasis hepáticas y suprarrenal izquierda

Se confirma por anatomía patológica la infiltración de la médula ósea por carcinoma de alto grado, con hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos concordantes con infiltración por **carcinoma de célula pequeña primario pulmonar**.

El paciente es valorado por oncología médica, quienes dado el estado general y las comorbilidades no lo consideran candidato a tratamiento activo. En las siguientes semanas, presenta deterioro progresivo del estado general con evolución tórpida, siendo finalmente exitus el 23 de octubre.

Conclusiones

- La presencia de **citopenias** constituye uno de los motivos de consulta más comunes en hematología. La **sospecha inicial** más frecuente en un paciente con bicitopenia y presencia de células inmaduras en sangre periférica es una **hemopatía aguda de nuevo diagnóstico**.
- Sin embargo, la presencia de **posible síndrome leucoeritroblástico** concomitante no debe hacernos olvidar otras etiologías de las citopenias, entre las que se encuentran los **tumores sólidos**. A pesar de la presencia de infiltración masiva por células inmaduras en el **medulograma**, dichos hallazgos deben **confirmarse mediante técnicas más sensibles**, como el inmunofenotipo y la biología molecular.
- Es clave en el ámbito del diagnóstico la correcta tipificación y sospecha clínica, así como el **diagnóstico integrado** entre los distintos laboratorios.

Referencias

- Ruiz-C Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. Blood Rev. 2018 Sep;32(5):361-367.
- Chiravuri S, De Jesus O. Pancytopenia. [Updated 2022 Nov 17]. In: StatPearls [Internet].



PACIENTE INGRESADO POR FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CON TROMBOCITOSIS EXTREMA

Gomez Lacuey A., Carpizo Jimenez, N., Llopis Gimenez A., Fernandez Fontecha, E.M., Pozas Mañas, M.A., Cantalapiedra Diez, A., Gonzalez Mena B., Campano Garcia A., Fernández Fernández, E., Bonis Izquierdo E., Gutierrez Gutierrez, O.N., Bourgeois, M., Martin Antoran, J., Urrutia Rodríguez S.Y., García Frade Uria, L.J

Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Introducción:

Se presenta el caso de un paciente joven, sin antecedentes hematológicos relevantes, que ingresa en medicina interna por fiebre de origen desconocido, que durante el ingreso presenta un deterioro clínico y trombocitosis extremas y aquello que acontece posteriormente.

Caso Clínico

Paciente de 44 años que ingresa en medicina interna por cuadro de cefalea con fiebre de predominio vespertino, astenia, náuseas y vómitos. El paciente niega viajes al extranjero, contacto con animales, picaduras de insectos, heridas en la piel, relaciones sexuales de riesgo y consumo de tóxicos.

- Analítica a las dos semanas de ingreso: Hemograma: leucocitos 11100 mm³, neutrófilos 7300 mm³, linfocitos 2800 mm³, hemoglobina 10.1 g/dL, hematocrito 31%, plaquetas 2.068.000 mm³

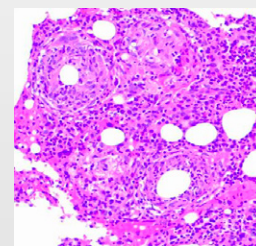
- BMO y AP : Se observan numerosos granulomas constituidos por histiocitos epitelioides con presencia de algunas células gigantes multinucleadas entremezcladas con polinucleares que se disponen sobre todo alrededor de una vacuola grasa. No se observan signos de necrosis. Hallazgos histológicos compatibles con neoplasia mieloproliferativa crónica tipo trombocitemia esencial. Presencia de granulomas no necrotizantes.

Mientras se realizan las pruebas para filiar el diagnóstico el paciente ha seguido presentando picos febriles con PCR elevada pese a antibioterapia y resultando hemocultivos y pruebas de microbiología realizadas negativas. Finalmente, dirigido por los resultados de anatomía patológica, a causa de lo granulomas, se dirigen pruebas frente a fiebre Q, dando positivo para *Rickettsia conorii*, por lo que desde medicina interna se diagnostica de fiebre Q y se inicia tratamiento con doxiciclina con mejoría clínica y analítica.

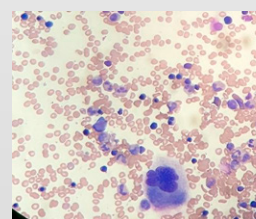
- Posteriormente al alta, se observa que las plaquetas se mantienen estables por debajo de 350.000 y ante la duda que la trombocitosis fuera de causa reactiva, se retira el tratamiento con hidrea. Manteniendo al paciente en observación estricta semanal, con analíticas de control. Pasado un mes de la retirada del medicamento, se repite la medula ósea.

- Estudio de medula ósea: compatible con medula ósea normal. Estudio anatomía patológica: Muestra elementos celulares de las tres series que muestran signos de maduración. No se observan aumento de ninguna de las series celulares ni atipia en ninguna de ellas

- Finalmente, dada la cifra de plaquetas en rango de normalidad, biopsia de medula ósea sin criterios y al ser triple negativo para los genes de TE, permite descartar el diagnóstico de trombocitemia esencial.



Muestra con granulomas no necrotizantes



Muestra BMO que confirma normalidad tras acabar tratamiento para fiebre Q

Conclusión

La trombocitemia esencial es una neoplasia mieloproliferativa crónica Ph- negativa, que se caracteriza por trombocitosis persistente, hiperplasia de los megacariocitos en medula ósea y tendencia a presentar complicaciones trombóticas o hemorrágicas.

El diagnóstico de trombocitemia esencial se establece en función de una serie de criterios mayores y menores, que en el caso presentado permitieron establecer su diagnóstico, siendo necesario para reducción de la cifra de plaquetas tromboaféresis y el inicio de tratamiento citoreductor.

La importancia de la solicitud del estudio NGS en pacientes con diagnóstico de trombocitemia esencial, jóvenes, genéticamente triple negativos, por el factor pronóstico y de tratamiento que implica.

Las causas más frecuentes de elevación reactiva de las plaquetas son; cirugía mayor, infecciones, cáncer e inflamación crónica. Destacando que la elevación del recuento no diferencia una trombocitosis primaria de una causa reactiva. No estando descrito este tipo de trombocitosis extremas en pacientes con fiebre Q.

Bibliografía

1. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 3: 617-628, 2005
2. Schafer AI. Thrombocytosis and thrombocythemia. Blood Rev 15: 159-166, 2001.
3. Hernandez Boluda JC, Alvarez Larran A, Ferrer Martin F, et al. Manual de recomendaciones en neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativas. GEMFIN 3 edición. ISBN 978-84-09-24748-6
4. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukimiaNet. Leukimia. 2018; 32:1057-69.
5. Medicina Clínica, 2021-11-26, Volumen 157, Número 10, Páginas 498-499, Copyright © 2020 Elsevier España, S.L.U. Olga Marín Casajús y Blanca Obón Azuara.
6. Rickettsiose invasive mortelle diagnostiquée tardivement en réanimation Published online 2016 déc. 6. French. DOI : 10.11604/pamj.2016.25.211.10452 PMID: PMC5326238 PMID Ben Ghezala1,& et Najla Feriani2



PANCITOPENIA LEVE EN PACIENTE CON HIPERFOSFATEMIA Y ALTERACIONES OSEAS



Gomez Lacuey A., Carpizo Jimenez, N., Llopis Gimenez A., Campano Garcia A., Fernandez Fontecha, E.M., Pozas Mañas, M.A., Cantalapiedra Diez, A., Gonzalez Mena B., Fernández Fernández, E., Bonis Izquierdo E., Gutierrez Gutierrez, O.N., Bourgeois, M., Martin Antoran, J., Perez Castrillon, J.L Garcia Frade Uria, L.J

Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Introducción

Se presenta el caso de un varón de 50 años, sin antecedentes hematológicos previos relevantes ni personales, ni familiares. Dependiente para actividades básicas de la vida diaria, debido a incapacidad funcional por alteraciones óseas, también destaca una hiperfosfatemia crónica, de causa no filiada. Se deriva a consultas de hematología por detección en analítica rutinaria pancitopenia.

CASO CLINICO

Historia clínica:

Varón de 50 años remitido a consultas por pancitopenia sin células inmaduras que ha estado tratándose con ácido fólico y B12 intramuscular sin respuesta. No refiere sangrados ni vómitos ni diarrea ni clara clínica B si gingivorragia persistente ocasional asociada a mala situación odontológica. Refiere asimismo episodios intercurrentes de sensación de tiritona sin fiebre termometrada con malestar general y que ceden con el uso de paracetamol

Exploración física:

destaca una ligera esplenomegalia y edema bilateral sin fovea

Exploraciones complementarias

- Hemograma: leucocitos 2000 mm³ (neutrófilos 900 mm³, linfocitos 900 mm³), hemoglobina 9.2 g/dL, plaquetas 28000 mm³
- Bioquímica: destaca urea 53, fosforo 3.4, FA 300, ácido úrico 8.14. Resto de valores anodinos
- TAC: alteración ósea difusa en probable relación con metabopatía. engrosamiento y esclerosis tanto de los huesos de la base del cráneo incluidos en el estudio y la mandíbula. Esplenomegalia. Ligera hepatomegalia sin lesiones focales
- BMO: Hierro medular disminuido con patrón de ferropenia resto del estudio medular en el rango normal.
- Resultado Citometría: Poblaciones linfocitarias de distribución normal.

El paciente ingresa en medicina interna por insuficiencia cardiaca descompensada, ampliándose el estudio, con exoma dirigido para displasias esqueléticas

- El paciente es portador heterocigoto de la variante probablemente patogénica c.512A>G (p. Y171C) en el gen TGFB1
- Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento por hematología y medicina interna.


Conclusión:

- La enfermedad de Camurati-Engelmann es un tipo raro de displasia diafisaria progresiva, de herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta y expresividad variable, debida a mutaciones en el gen que codifica el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β).
- Hay 200 casos aproximadamente diagnosticados a nivel mundial desde 1922.
- El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos, analíticos y se confirma con las imágenes radiológicas y las alteraciones genéticas
- Manifestación radiológica más característica consiste en el engrosamiento de las corticales de los huesos. manifestaciones sistémicas como hepatoesplenomegalia, aumento de calcio y fosforo, elevación de la VSG y en menor medida citopenias
- La marcha claudicante es la manifestación más precoz. También disminución de la grasa subcutánea, atrofia muscular, aunque el síntoma más prevalente de esta enfermedad es el dolor óseo en las extremidades
- No existe tratamiento curativo de la enfermedad. Los glucocorticoides son el tratamiento de elección ya que ayudan a controlar el dolor óseo y la astenia

Bibliografía

1. K. Janssens, F. Vanhoenacker, M. Bonduelle, L. Verbruggen, L. van Maldergem, S. Ralston, et al. Camurati-Engelmann disease: review of the clinical, radiological, and molecular data of 24 families and implications for diagnosis and treatment.. J Med Genet., 43 (2006), pp. 1-11
2. Carlson ML, Beatty CW, Nef BA, Link MJ, Driscoll CL, Skull base manifestations of Camurati-Engelman disease. Arch otolaringol Head Neck surg. 2010;136(6):566-75.
3. Noain-Sanz E, Martínez de Morentin-Garraza J, Eslava-Gurrea E. Fresado endomedular en la enfermedad de Ribbing. Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. 2013;57(3):231-4.
4. Park SJ, Yoon CS, Park HW, Choi JR, Chung JS, Lee KA. The first Korean case of Camurati Engelmann disease (Progressive diaphyseal dysplasia) confirmed by TGFB1 Gene mutation analysis. J Korean med Sci. 2009;24(4):737-40.
5. Carlson ML, Beatty CW, Nef BA, Link MJ, Driscoll CL, Skull base manifestations of Camurati-Engelman disease. Arch otolaringol Head Neck surg. 2010;136(6):566-75.






XLI CONGRESO ANUAL SCLHH
Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia

PANCITOPENIA Y SÍNDROME CONSTITUCIONAL

Mosquera Tapia, M.; Galán Álvarez, P.; Jiménez Montero, P.; Osorio Manyari, M.A.; Carvajal Altamirano, S.; Torres Tienza, A.; Amarilla Lanzas, I.; García Mateo, A.; Marcellini Antonio, S.; Valencia Castillo, S.; Queizán Hernández, J.A.; Olivier Cornacchia, C.



INTRODUCCIÓN

- Aunque el déficit de cobalamina (vitamina B12) fue descrito hace más de un siglo, en ocasiones, continúa siendo un reto diagnóstico.
- Pacientes con déficit de vitamina B12 pueden pasar desapercibidos o, a veces, incluso son diagnosticados de manera incorrecta, debido a que los síntomas pueden ser diversos e inespecíficos y a que los analizadores no siempre son capaces de detectar niveles bajos de esta vitamina.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años:

Antecedentes personales: HTA y carcinoma epidermoide de lengua diagnosticado en Agosto del 2019 que recibió tratamiento con cirugía, sin evidencia de actividad en el momento actual.

Motivo de consulta: astenia y disnea de mínimos esfuerzos de una semana de evolución y pérdida de alrededor de 5kg en los últimos 6 meses.

Exploración física: palidez cutáneo-mucosa, siendo el resto de la exploración normal.

Pruebas complementarias:

- **Hemograma:** Hb 4.9 g/dL, VCM 107.1 fL, HCM 38.6 pg, reticulocitos 1.11% (30.5x109/L), plaquetas 69x109/L, leucocitos 2.68x109/L (fórmula óptica: 61% segmentados, 35% linfocitos, 2% monocitos, 2% eosinófilos, 0% blastos).
- **Frotis de sangre periférica (SP):** neutrófilos hipersegmentados.
- **Bioquímica:** LDH 2688 UI/L, bilirrubina 3.2mg/dL (indirecta 2.8), haptoglobina indetectable, siendo los niveles de **vitamina B12 y ácido fólico de hace dos meses normales.**


- Estudio carencial:**
 - o Fe 171 µg/dL, ferritina 211 ng/mL, transferrina 146 mg/dL, saturación de transferrina 94.5%.
 - o Ácido fólico normal (7.61 ng/mL)
 - o Vitamina B12 deficiente (143 pg/mL)
- Anticuerpos anti-FI:** positivos
- Gastroscopia:** gastritis atrófica

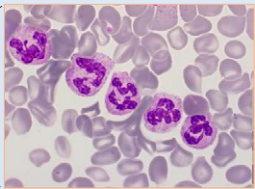
←

Sospecha de anemia megaloblástica, sin poder descartar Síndrome Mielodisplásico (SMD)/Leucemia Aguda (LA).

→

ESTUDIO DE EXTENSIÓN





ANEMIA PERNICIOSA

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- La anemia de Addison-Biermer es la anemia megaloblástica más frecuente en la población mayor de 65 años (1) y se relaciona con una gastritis atrófica autoinmune que origina un déficit de factor intrínseco (FI) secretado por las células parietales (CP) con la consiguiente falta de absorción de la vitamina B12.
- La lenta instauración de la anemia, hace que los síntomas sean mínimos e inespecíficos al principio (2), llegando a producir una anemia profunda y pancitopenia en casos de larga evolución. El síndrome anémico puede acompañarse de molestias digestivas y, menos frecuentemente, de síntomas neurológicos.
- Para el diagnóstico de esta enfermedad, deben demostrarse dos hechos cardinales: 1) un descenso de los niveles séricos de vitamina B12 (<150 pg/mL) con homocisteína y metilmalónico elevados; y 2) demostración por biopsia de gastritis atrófica o anticuerpos gástricos positivos (anti-FI, muy específicos y anti-CP, muy sensibles) (1).

- Es importante destacar que unos niveles normales o elevados de vitamina B12 no excluyen el diagnóstico si hay una sospecha clínica alta (2-4). Estos resultados se han atribuido a una interferencia en los analizadores por una elevada concentración de anticuerpos anti-FI (3).
- Existen otros hallazgos de laboratorio, como los niveles elevados de homocisteína y metilmalónico, que nos pueden ayudar al diagnóstico (2); aunque también pueden estar elevados en otras circunstancias (2). Por todo esto, es aceptable iniciar el tratamiento con vitamina B12 de forma empírica ante la sospecha clínica y a la espera del resto de pruebas. Una mejoría de los síntomas tras la instauración del tratamiento también nos puede apoyar el diagnóstico (2).
- Por último, es importante la detección precoz de esta enfermedad de cara a prevenir los síntomas neurológicos que, en ocasiones, son irreversibles. Además, la anemia perniciosa se considera una lesión preneoplásica que triplica el riesgo de adenocarcinoma gástrico frente a la población normal, por lo que se debe realizar una vigilancia periódica de la mucosa gástrica (5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz Alonso MÁ, Carreras i Pons E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 6o. Madrid: Antares Ediciones, S.A.; 2019.
2. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. junio de 2019;3(2):200-14.
3. Yang DT, Cook RJ. Spurious Elevations of Vitamin B12 with Pernicious Anemia. N Engl J Med. 3 de mayo de 2012;366(18):1742-3.
4. Carmel R, Agrawal YP. Failures of Cobalamin Assays in Pernicious Anemia. N Engl J Med. 26 de julio de 2012;367(4):385-6.
5. Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. Gastroenterology. febrero de 2020;158(3):693-702.

32 **PÉRDIDA DE AGUDEZA VISUAL EN PACIENTE CON ANTECEDENTES DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B Y TROMBOPENIA ASOCIADA**

Esther Zato Hernández



PÉRDIDA DE AGUDEZA VISUAL EN PACIENTE CON ANTECEDENTES DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B Y TROMBOPENIA ASOCIADA.

*Zato Hernández E. Reyes Rodríguez V. Suito Alcántara M. Blum Domínguez A.
Hospital Recoletas Campo Grande (Valladolid) - Grupo Recoletas (Palencia, Segovia, Zamora)*

ANTECEDENTES PERSONALES:

Varón, 76 años. Dislipemia, hiperuricemia y prostatismo. Intervenido de cataratas en 2008, YAG en ojo derecho en 2013 y en ojo izquierdo en 2015. Seguimiento en Hematología desde 2014 por trombopenia moderada (80-100.000 plaquetas) sin tratamiento, no clínica hemorrágica.

Mayo de 2020 (72 años), aparición de masa axilar izquierda de rápido crecimiento, sin clínica B. Tras biopsia, diagnóstico **LNH-DCGB perfil activado, estadio II-A-X**. PET inicial: afectación adenopática axilar (conglomerado 15 cm), y supraclavicular. No afectación a otros niveles. Tratamiento con inmuno-quimioterapia (R-CHOP x 6 ciclos. Fin tratamiento Octubre de 2020. PET final: remisión metabólica completa. No Radioterapia complementaria. Durante el tratamiento, cifra de plaquetas por encima de 80.000/m³.

EVOLUCIÓN:

Tras fin de tratamiento, trombopenia progresiva (mínimo 22.000/mm³). Se realizó estudio medular para valorar posible infiltración vs toxicidad vs trombopenia de origen periférico. En MO no infiltración por linfoma, no hipocelularidad ni displasia. Diagnosticado de trombopenia periférica (PTI). Inició corticoterapia con Prednisona a dosis de 1 mg/kg/día. No respuesta en el 1º mes de tratamiento (plaquetas: 20-30.000). Cambio de tratamiento a Eltrombopag 50mg/24h (Mayo 2021).

En Junio de 2022, tras un año de tratamiento con Eltrombopag y plaquetas mantenidas descenso de dosis a 25mg/48h manteniendo cifras estables a lo largo del tiempo. En sucesivos controles, cifra de plaquetas >100.000/mm³, sin datos de recaída del linfoma, ni en la exploración física ni en las pruebas complementarias.

RECAÍDA:

Agosto de 2022, pérdida de visión progresiva en ojo izquierdo. En fondo de ojo, vitritis y foco de corioretinitis. Sospecha inicial de toxoplasmosis ocular; se inició tratamiento con Septrim y corticoterapia a dosis descendentes, presentando ligera mejoría, con empeoramiento poco tiempo después.

Valorado de nuevo, ya con sospecha de linfoma ocular por los hallazgos del ondo de ojo y la OCT (tomografía de coherencia óptica) macular, se realizaron vitrectomía + biopsia para filiación definitiva. En estudio inmunofenotípico del humor vítreo, datos sugerentes de infiltración por linfoma. En histología, LNH-DCGB vitreoretiniano con las mismas características del linfoma inicial.

Estudio de extensión negativo (RMN cerebral, PET, LCR, MO). Diagnóstico: **LNH-DCGB en recaída con afectación ocular unilateral (linfoma vitreoretiniano)**. Tras consenso con Oftalmología se decidió inicio de tratamiento con metotrexate intraocular con mejoría de las lesiones oculares, pero con pérdida completa de visión en ojo izquierdo. Recientemente tras nueva valoración se ha decidido asociar tratamiento con radioterapia ocular.

DISCUSIÓN:

El LNH-DCGB es el más frecuente (25-35% nuevos diagnósticos). Predomina en edades avanzadas (7º década), y es más frecuente en varones. Tasa de recaídas en torno al 20-30%, sobre todo en los dos primeros años. Pequeño porcentaje primariamente refractario. Las recidivas suelen aparecer en las zonas inicialmente afectadas, aunque pueden afectar a otras localizaciones, siendo la **afectación ocular poco frecuente**.

La recurrencia localizada en una única zona, no afectada al diagnóstico, es excepcional, pero debe ser tenido en cuenta ante la aparición de lesiones de difícil caracterización.

El linfoma ocular es de difícil diagnóstico, porque puede simular otras patologías más habituales. Si hay antecedentes de linfoma sistémico, debe considerarse en el diagnóstico diferencial y se debe realizar siempre **biopsia** de las lesiones para descartar malignidad.

El tratamiento de la afectación ocular unilateral exclusiva no está del todo claro. La mayoría recomiendan tratamiento local (Metotrexate/Rituximab intravítreo +/- radioterapia). Si afectación bilateral o del SNC, regímenes con quimioterapia sistémica intensiva +/- tratamiento a nivel local, seguido de TASPE.

En nuestro caso, por edad (76 años), y dado que se trata de afectación ocular exclusiva unilateral, no consideramos el uso de quimioterapia intensiva, y ha iniciado tratamiento local (Metotrexate intraocular + radioterapia).

En estos casos, se debe realizar **abordaje multidisciplinar** por parte de Oftalmología, Hematología y Oncología. Radioterapia así como por otros servicios que puedan estar implicados en el tratamiento del paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

Guía de linfomas 2020. Grupo de linfomas de la Sociedad Castellano Leonesa de Hematología.
Chan CC, Sen NH. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma. Discov Med 2013; 15: 93-100.
Ewelina Niedzwiecka, Elsa Font Juliá, Violeta Martínez Torres. Recidiva orbitaria de un linfoma B de células grandes retroperitoneal previamente tratado: a propósito de un caso. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España. Oftalmología Clínica y Experimental, ISSN 2718-7446, Volumen 15, Número 4, Diciembre 2022
Fernández-Cañabate, Eva, & Fernández-Cañabate, Sonia. (2018). Rituximab intravítreo como tratamiento de la recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel intraocular. *Farmacia Hospitalaria*, 42(1), 20-21
Sánchez-Vega C, Reyes Rodríguez MÁ, Hernández FF. Linfoma ocular primario bilateral. <https://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-27/27sco18.htm>



PERSEVERANCIA Y VUELTA A LOS CLÁSICOS

Campano García, A., Carpizo Jiménez N., Gómez Lacuey A., Llopis Giménez A., Pozas Mañas M.Á., González Mena B., Cantalapiedra Díez A., Fernández Fortecha M.E., Gutiérrez Pérez O.N., Boris Izquierdo E., Fernández Fernández E., Martín Antorán J.M., Bourgeois García M.L., García Frade L.J. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Río Hortega.

INTRODUCCIÓN

- La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida caracterizada por una disminución de la cifra de plaquetas por debajo de 100000/uL, en ausencia de causa/s que justifiquen dicha disminución.
- Cursa con un aumento del riesgo hemorrágico del paciente y, por tanto, el objetivo del tratamiento es evitar que se produzca una hemorragia clínicamente relevante.
- La respuesta al tratamiento se define por un recuento plaquetario superior a 100000/uL y ausencia de manifestaciones hemorrágicas.
- La trombocitopenia inmune primaria refractaria es aquella que no responde o pierde la respuesta tras recibir tres líneas de tratamiento.

CASO CLÍNICO

- Mujer de 65 años que acude en junio de 2021 al servicio de Urgencias remitida desde consulta de Hematología por presentar trombocitopenia grave y manifestaciones hemorrágicas cutáneo-mucosas leves pese a llevar una semana de tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/Kg/día.
- A la exploración, el único hallazgo reseñable era la presencia de petequias en paladar blando así como en extremidades superiores e inferiores.

Antecedentes personales Antecedentes hematológicos

- Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. Un único episodio en marzo de 2019 con respuesta a esteroides.
- Gammopatía monoclonal de significado incierto IgG Kappa, diagnosticada en marzo de 2019.
- Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B, diagnosticado en abril de 2020. Estadio II-A, IPI intermedio. Ausencia de infiltración medular al diagnóstico. T(11;14) y T(11;18) negativas. Recibió tratamiento con seis ciclos según esquema R-CHOP (entre abril y agosto de 2020). Respuesta completa metabólica desde entonces.

Otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés

- Ausencia de alergias medicamentosas conocidas, niega hábitos tóxicos y no presenta factores de riesgo cardiovascular.
- Hernia de hiato.
- Intervenciones quirúrgicas: amigdalectomía y exéresis de pólipos endometrial con histología benigna.

Pruebas complementarias

- Estudio analítico.
 - Hemograma. Hb 12.5 g/dL, VCM normal, Leucocitos 4300/uL, plaquetas 6000/uL.
 - Frotis de sangre periférica sin hallazgos sugestivos de displasia, cifra de plaquetas comprobada.
 - Coagulación y bioquímica con parámetros estrictamente normales.
 - Test de Coombs directo negativo. Crioglobulinas negativas.
 - Perfil tiroideo normal. Marcadores tumorales negativos. Serologías víricas incluido parvovirus, negativas para infección reciente.
 - Estudio de autoinmunidad (ANA, FR, antiDNAs, ANCA, ECA) y anticuerpos antifosfolípido negativos.
 - Proteínograma con componente monoclonal IgG Kappa en mínima cuantía y estable.
- Test *H. Pylori* en heces negativo.
- Estudio medular mediante aspirado sin infiltración por linfoma ni datos de displasia, sugestivo de trombocitopenia de origen periférico.
- TAC cervico-trácoro-abdominopélvico en remisión completa.

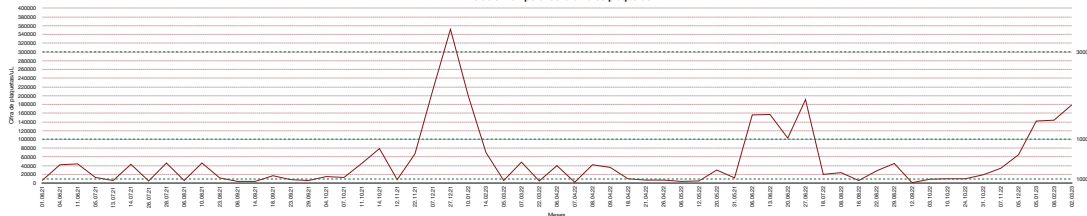
Diagnóstico

- Las pruebas complementarias realizadas descartar razonablemente otras causas de trombocitopenia, tanto inmune como no inmune, y el estudio medular avala el origen periférico de la misma. El TC realizado constata la remisión completa del linfoma.
- El diagnóstico de exclusión es pues, el de trombocitopenia inmune primaria.

Tratamiento y evolución

- A su ingreso se pautan *immunoglobulinas* intravenosas (dosis de 1 g/kg/día durante dos días), manteniéndose la prednisona. Con ello, la cifra de plaquetas asciende a 42000/uL.
- Al cabo de exactamente un mes, tras haber alcanzado respuesta y sin que se hubiera llegado a suspender el tratamiento esteroideo, la cifra de plaquetas cae a 14000/uL, con la consiguiente aparición de petequias. Se inicia tercera línea con *eltrombopag*.
- Tras dos semanas de tratamiento, la paciente consulta nuevamente por epistaxis, con una cifra de plaquetas de 6000/uL. Se aumenta la dosis de *eltrombopag* a 75 mg diarios y se le administran nuevamente *immunoglobulinas*, con mejoría de la trombocitopenia (46000/uL).
- Durante el mes de julio de 2021, la cifra plaquetaria fluctúa sin llegar a sobrepasar las 50000/uL, por lo que en agosto de 2021 se cambia de análogo a romiplostin. Tras haber recibido tres dosis, en septiembre de 2021, la paciente acude al servicio de Urgencias. El motivo de consulta es la pérdida de visión en el ojo izquierdo. El fondo de ojo confirma la existencia de una hemorragia prerretiniana y la cifra de plaquetas es congruente; 4000/uL. Dada la gravedad del sangrado, se opta por la transfusión de plaquetas, administración de *immunoglobulinas* y esteroides. Se mantiene la administración semanal de romiplostin, a dosis máxima.
- La refractariedad es absoluta; las plaquetas continúan por debajo de 10.000/uL y no mejora el sangrado ocular. Se plantea tratamiento con *rituximab* (375mg/m²/semanal, durante cuatro semanas). Con esta quinta línea, la cifra de plaquetas asciende a 79000/uL y la paciente es dada de alta un mes y medio después, sin haberse logrado una recuperación completa de la agudeza visual.
- De noviembre de 2021 a febrero de 2022, la paciente continúa recibiendo romiplostin, con importantes fluctuaciones en el recuento plaquetar que obligan a modificar la dosis prácticamente cada semana.
- En marzo de 2022 la paciente ingresa por la aparición de un voluminoso hematoma en el brazo izquierdo. Ante esta nueva recaída, considerando la refractariedad a cinco líneas de tratamiento, y el hecho de que la paciente ya ha presentado un sangrado grave, inicia tratamiento con *fostratinib*.
- Tras un mes sin objetivarse mejoría del recuento plaquetar, en abril de 2022, se procede a la *esplenectomía* laparoscópica. El examen de la pieza no muestra infiltración por linfoma. Tras la cirugía se mantuvo la administración de *fostratinib* hasta transcurridas doce semanas, como indica la ficha técnica.
- La *esplenectomía* tampoco es efectiva, y en abril de 2022 la paciente ingresa de nuevo por sangrado mucocutáneo e infección paucisintomática por COVID-19. La cifra de plaquetas continúa por debajo de 10000/uL y los sangrados mucocutáneos se repiten, sin objetivarse negativización de la PCR. Asumiendo el riesgo, en mayo de 2022 inicia *azatioprina*.
- En junio de 2022, la paciente ingresa por pancitopenia y alteración del perfil hepático. Además sufre una hemorragia digestiva alta, pautándose *vincristina* (dosis de 1 mg/m² semanal, durante cuatro semanas) y esteroides. Alcanza respuesta, pero a los dos meses recae.
- En esta ocasión se inicia tratamiento ambulatorio con *ciclosporina* a dosis bajas (100mg/día). Desde el inicio de esta novena línea se asiste a una lenta mejoría de la cifra de plaquetas que, de momento, se mantiene.
- Resaltamos que durante este periodo de once meses se ha profundizado en el estudio de la trombocitopenia, con repetición del estudio medular mediante biopsia y de las pruebas de imagen, sin encontrarse ningún hallazgo reseñable. Su linfoma se encuentra en remisión y la gammopatía monoclonal de significado incierto, estable.

Evolución temporal de la cifra de plaquetas



DISCUSIÓN

- ◀ La trombocitopenia inmune primaria es una enfermedad con una presentación y curso clínico muy variable, por lo que el tratamiento debe individualizarse. Aproximadamente un 20% de los pacientes diagnosticados de PTI primaria son refractarios.
- ◀ En las diferentes guías nacionales e internacionales^{1,2,3,4}, existe un consenso acerca de la primera y segunda líneas de tratamiento. Sin embargo, el manejo de los pacientes refractarios constituye una zona gris, más compleja, con un arsenal de fármacos de rescate pero sin ensayos comparativos donde se valore de forma adecuada su eficacia. En el periplo presentado, la paciente recibe hasta nueve líneas de tratamiento (incluido *fostratinib*⁵), además de la *esplenectomía*. Es la *ciclosporina* oral, un agente inmunosupresor clásico, el único fármaco que le ha permitido alcanzar una respuesta completa y duradera.
- ◀ En los recortados estudios publicados al respecto, la *ciclosporina*^{6,7} (a una dosis que varía entre los 3 y 6 mg/kg/día) ofrece una tasa de respuestas entre el 40 y el 55%. La respuesta tarda en alcanzarse aproximadamente cuatro semanas y se mantiene en el 50% de los pacientes hasta dos años. Su suspensión suele acarrear la pérdida de respuesta. Requiere un control periódico de las concentraciones plasmáticas y la vigilancia estrecha de sus potenciales efectos adversos; hipertensión arterial, nefrotoxicidad y/o hepatotoxicidad.
- ◀ Por último, en este caso se planteó también si, de algún modo, el hecho de haber padecido infección por COVID-19 pudiera haber jugado un papel en la evolución clínica favorable; se conoce que la infección puede afectar los recuentos de plaquetas en pacientes con una PTI preexistente provocando una recaída o un agravamiento de la ya existente⁸ pero no se ha documentado un efecto en el sentido contrario, de mejora.

Bibliografía

- 1 American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec; 10(23):3639-3669
- 2 Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Documento de Consenso. 2018. Grupo Español de Trombocitopenia Inmune. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.
- 3 Guía práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria en Castilla y León. Documento de consenso. 2014. Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia.
- 4 Immune Thrombocytopenia in Adults: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Semin Thromb Hemor* 2020;46:275-288.
- 5 Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther* 2021 Jun;38(6):1113-1120
- 6 Efficacy of cyclosporin as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008;93(10):e1-e02, discussion e03
- 7 Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematology* 2001;114(1):121-125
- 8 Incidence, characteristics and clinical profile of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in patients with pre-existing primary immune thrombocytopenia (PTI) in Spain. *Br J Haematol* 2021 Aug;194(5):517-541

RECURRENCIA DE ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA EN PACIENTES CON TROMBOFILIA

Herrera Robles, KA; Bombín Canal, C; Cebeira Moro, MJ; Gómez García, LM; Peñarrubia Ponce, MJ; Tamayo Velasco, Á; Aguilar Monserrate, GX; Pérez Martínez, C; Urrutia Rodríguez SY; Caballero Berrocal, JC; Cuello García, R; De La Fuente Graciani, I; García De Coca, A; Golvano Guerrero, E; Pérez González, S.

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID. SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

Introducción

La recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) depende del tipo de ETV, la edad de la persona, los factores de riesgo subyacentes y la duración de la terapia anticoagulante. En general, se estima que el riesgo de recurrencia a 10 años tras suspender la anticoagulación de ETV oscila entre el 5 y el 25%.² La duración de la terapia anticoagulante también se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia¹; en los pacientes tratados durante más de un año, el riesgo de recurrencia es de aproximadamente el 15%.⁵

Objetivos

Determinar la tasa de recurrencia de ETV en pacientes con estudio de trombofilia positivo.

Materiales y métodos

Revisión de historias clínicas de pacientes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, con diagnóstico de trombofilia y enfermedad tromboembólica. Altas de hospitalización por ETV desde 1 de enero del 2000 hasta el 28 de noviembre del 2022, codificados según el CIE-9-MC y CIE-10. Se evaluó a 77 pacientes con diagnóstico secundario de trombofilia, en relación con los siguientes diagnósticos según la codificación del CIE: la deficiencia de proteína C y S (PC, PS), mutación del Factor V Leiden (FVL), mutaciones del gen protrombina G20210A (PT), deficiencia de antitrombina III (ATIII) y positividad para el anticoagulante lúpico (AL). Estos pacientes tenían un rango de edad de los 14 a los 70 años. Los pacientes con positividad para AL tenían un estudio confirmatorio a las 12 semanas. Se determinó la tasa de recurrencia de la ETV en estos pacientes.

Resultados

Se evaluaron a 77 individuos, 43 varones (55,8%) y 34 mujeres (44,2%) con una mediana de edad de 53 años (rango: 15-69). Según el diagnóstico de trombofilia se detectó: Mutación FVL 36,4% (28 pacientes), PT 7,8% (17 pacientes), AL 6,9% (15 pacientes), deficiencia de PS 3,7% (8 pacientes), deficiencia de PC 2,3% (5 pacientes) y ATIII 1,8% (4 pacientes). La proporción de pacientes que presentaron recurrencia de ETV fue del 42,9% (33 pacientes), de estos la frecuencia del diagnóstico de trombofilia fue la siguiente: mutación FVL 54,5% (18 pacientes), PT 15,2% (5 pacientes), AL 18,2% (6 pacientes), deficiencia de PS 6,1% (2 pacientes), deficiencia de PC 6,1% (2 pacientes) y ATIII 0 pacientes. La forma de presentación más frecuente del segundo episodio de ETV fue la trombosis venosa profunda (TVP), un 87,9% (29 casos). La recurrencia en forma de tromboembolismo pulmonar fue de 9,1% (3 casos). Presentando ambas (TVP y TEP) un 3% (1 caso). En relación con el tratamiento anticoagulante para la profilaxis secundaria, un 66,7% de los pacientes contaban con tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol (22 pacientes), con rivaroxaban el 3,0% (1 paciente), edoxaban 3,0% (1 paciente). EL 27,3% no tenían tratamiento anticoagulante (9 pacientes). Los 22 pacientes en tratamiento con acenocumarol, 15 pacientes (68,2%) tenían un *International Normalized Ratio* (INR) fuera del rango terapéutico infraterapéutico y 4 pacientes (18,2%) se encontraba dentro del rango terapéutico al momento de la recidiva. No se contaban datos de 3 pacientes (13,6%) al pertenecer a otra área de salud o comunidad autónoma. La proporción trombofilia en los pacientes en tratamiento con acenocumarol fue la siguiente, FVL 11 pacientes (50%), PT 4 pacientes (18,2%), AL 3 paciente (13,6%), deficiencia de PC 2 pacientes (9,1%), deficiencia PS 1 paciente (4,5%). Analizando los pacientes sin tratamiento anticoagulante, el 77,8% de ellos (7 pacientes) habían sido sometido a cirugía ortopédica mayor por fractura de cadera en los últimos dos meses previos, 22,2% (2 pacientes) no habían presentado factores de riesgo para ETV. Estos presentaban la mutación para el FVL 9,1% (2 pacientes), AL 18,2% (4 pacientes), PT 9,1% (2 pacientes), deficiencia de PS 4,6% (1 paciente).

Conclusiones

La mutación del Factor V Leiden estuvo presente en el 36,4% de los casos, correspondiendo esto a 28 pacientes. Los individuos que presentaron un tercer episodio de ETV eran portadores de esta mutación. Esto podría estar en relación a que la esta mutación es la trombofilia más prevalente en la población general⁴. Es importante resaltar que en los pacientes sin tratamiento anticoagulante que presentan un segundo episodio de TVP, la trombofilia más frecuente fue la positividad para el anticoagulante lúpico (4 pacientes), lo cual puede sugerir que este, asociado a los factores de riesgo que pueda presentar el paciente, tiene una mayor predisposición trombótica que la mutación FVL². El análisis realizado representa una de tasa de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con trombofilia es del 42,9% (33 pacientes). Una gran proporción de estos pacientes se encontraba bajo tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol (22 pacientes), con respecto a los anticoagulantes de acción directa (2 pacientes). Alrededor de un 68,2% de los pacientes presentaban un INR infraterapéutico al momento de presentar el segundo episodio de ETV, aumentando esto considerablemente el riesgo trombótico. Alrededor del 28% de los pacientes con recurrencia de ETV no reciben tratamiento antitrombótico como profilaxis secundaria. El episodio de recurrencia sucedió en un 77,8% (7 pacientes) relacionado con factor de riesgo transitorio mayor siendo en el caso de los pacientes el antecedente de cirugía por fractura de cadera, considerándose este un factor transitorio de alta carga trombótica.¹

1. Kakko, S. K. et al. EVS Guidelines Committee, de Bort, G. J., Bastos Gonçalves, F. and Chaik, N. (2021). Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 61(1), pp.9-82. doi:10.1054/ejvs.2020.09.021.
 2. K. M. (2016). The Utility of Thrombophilia Testing in the Acute Care Setting. *Journal of Hematology & Thrombolytic Diseases*, 04(03). doi:10.4173/2329-8790.1002027.
 3. Legnani, C. (2020) Thrombophilia testing in the real-world clinical setting of thrombosis centres taking part in the Italian Start 2-Register. *Blood Transfus*, 20(119), pp.244-52. doi:10.2450/2021.0262.20.
 4. COPPENS, M., REINDERS, J. H., MIDDELDORP, S., DOUGEN, C. J. M. and ROSENTHAL, F. R. (2008). Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*, 6(9), pp.1474-1477. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03055.x.
 5. Gonsky, L.M. (2017). Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 377(12), pp.1177-1187. doi:10.1056/nejr1702086.
 6. Brill, A. (2021). Multiple Facets of Venous Thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), p.3853. doi:https://doi.org/10.3390/ijms22083853.

35 REVISIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS EN EL HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA EN 20 AÑOS.

Ana Torres Tienza



REVISIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS EN EL HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA EN 20 AÑOS.

Torres Tienza, A; Mosquera Tapia, M; Jiménez Montero, P; Osorio Manyari, M.A.; Carvajal Altamiranda, S; García Mateo, A; Valencia Castillo, S; Marcellini Antonio, S; Galán Álvarez, P; Olivier Cornacchia, C; Queizán Hernández, J.A. Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial de Segovia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda mieloblástica (LMA) consiste en una proliferación clonal de células precursoras mieloides originando una parada madurativa a nivel medular suponiendo una de las neoplasias hematológicas con elevada mortalidad sin tratamiento¹. Debido a la heterogeneidad en la evolución y comportamiento de dicha patología, es fundamental tener en cuenta los factores relacionados con la situación basal del paciente y los relacionados con el perfil mutacional, ya que tiene diferentes implicaciones pronósticas, y, por tanto, diferente manejo terapéutico. En base a lo establecido, hemos decidido realizar una revisión de los pacientes diagnosticado de LMA en nuestro centro.

OBJETIVOS

Descripción de las características clínico-biológicas, tipos de tratamientos recibidos, pronóstico, así como supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en pacientes diagnosticados de LMA en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo, prospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron 32 pacientes adultos diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica entre los años 2000 y 2022 en nuestro Centro. Para el análisis de los datos se empleó el programa estadístico SPSS.

RESULTADOS

N= 32 PACIENTES			
Sexo	18 varones (56,2%)		14 mujeres (43,8%)
Media edad	58 años (23-86)		
Antecedentes oncológicos	4 tenían neoplasias previas (12,5%)		28 no tenían neoplasia previa (87,5%)
ECOG	Entre 0 y 1: 27 (84,4%)		Entre 2 y 4: 5 (15,6%)
Leucocitos	≥10000 leucocitos/mm3: 18 (56,2%)		<10000 leucocitos/mm3: 14 (43,8%).
Hemoglobina (Hb)	Hb ≤ 12 g/dl: 28 (87,5%)		Hb>12 g/dl: 4 (12,5%)
Plaquetas	plaquetas ≤ 100000/mm3: 24 (75%)		Plaquetas >100000/mm3: 8 (25%).
Cariotipo	Normal: 20 (62,5%)		Alterado: 12 (37,5%)
FISH	Normal: 16 (50%)		Alterado: 12 (37,5%)
Molecular	NPM1: 5 (15,6%)	FLT3-ITD: 4 (12,5%)	AMBAS: 3 (9,3%)
Pronóstico	Favorable: 4 (12,5%)	Intermedio: 18 (56,3%)	Desfavorable: 6 (18,8%)
Inducción	IDA+ARA-C: 22 (68,8%)	FLUGA: 2 (6,3%)	Paliativo: 3 (9,4%)
2º tratamientos	Consolidación: 18 (56,3%)	2º inducción: 5 (15,6%)	Paliativo: 4 (12,5%)
TPH	Sí: 13 (40,6%)		No: 19 (59,4%)
Recaída tras TPH	Sí: 5 (38,5%)		No: 8 (61,5%)
Supervivencia	SLP media: 6,5 meses. SLP mediana: 5 meses.		SG media: 28,13 meses SLP mediana: 8,5 meses.

CONCLUSIONES

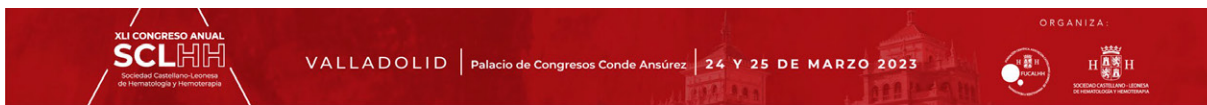
- Según los datos de nuestra serie, parecen que se encuentran en consonancia con las series publicadas en cuando a datos de SG.
- Es fundamental analizar de forma individualizada las características clínicas y biológicas del paciente con el objetivo de ofrecerle el mejor tratamiento personalizado que le garantice una supervivencia con calidad de vida.
- Resulta imprescindible realizar más estudios clínicos para extraer conclusiones más robustas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Sanz, M.A y Carreras, E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 7ª edición. ISBN: 978-84-09-44503-5.
- 2) Heuser, M et al. "Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 31,6 (2020): 697-712.
- 3) Shah A, Andersson TM, Rachtel B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol.* 2013;162(4):509-516. doi:10.1111/bjh.12425
- 4) Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol.* 2015;94(7):1127-1138. doi:10.1007/s00277-015-2351-x
- 5) Martínez-Cuadrón D, Serrano J, Gil C, et al. Evolving treatment patterns and outcomes in older patients (≥60 years) with AML: changing everything to change nothing?. *Leukemia.* 2021;35(6):1571-1585. doi:10.1038/s41375-020-01058-4

36 SERENDIPIA DIAGNÓSTICA: PACIENTE DERIVADO A LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA POR OSTEOARTROPATÍA NECROTIZANTE Y TROMBOCITOSIS

Alberto Hernández Sánchez



SERENDIPIA DIAGNÓSTICA: PACIENTE DERIVADO A LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA POR OSTEOARTROPATÍA NECROTIZANTE Y TROMBOCITOSIS


Hernández Sánchez A^{1,2}, Miguel García C^{2,3}, Santos Mínguez S^{2,3}, González T^{1,2}, Palomino Mendoza D⁴, Fernández Moreno F⁴, Gómez Úbeda S^{1,2}, Puertas Martínez B^{1,2}, Alonso Castronuño D^{1,2}, Alejo Alonso E^{1,2}, Navarro García JM^{1,2}, Puerta Vázquez C², García Jaén P^{1,2}, Zapata Tapia EG^{1,2}, Pablos López A^{1,2}, Cambronero Estévez MM, Hernández Rivas JM^{1,2}, González Porras JR^{1,2}, Pardal de la Mano E⁴, Colón Mejeras C⁵, Benito Sánchez R^{2,3}, Bastida JM^{1,2}

1. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) | 2. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) | 3. Universidad de Salamanca, IBSAL, IBMCC, CSIC, Centro de Investigación del Cáncer | 4. Hospital Virgen del Puerto (Plasencia) | 5. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

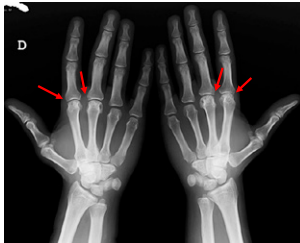
Introducción

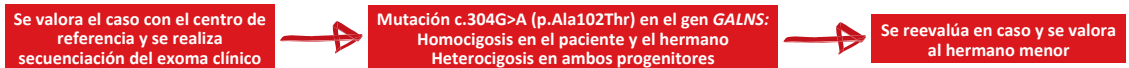
Durante la última década se ha producido una notable mejora de las técnicas de secuenciación del exoma, gracias al abaratamiento de los costes y al desarrollo de técnicas bioinformáticas que facilitan la interpretación de los resultados^{1,2}, lo cual ha permitido importantes avances tanto en la esfera hematológica como fuera de ella³⁻⁴. La correcta determinación del test genético que debe emplearse y el análisis de los datos son algunos de los factores clave que pueden llevar al correcto diagnóstico de casos especialmente complejos, para lo cual resulta fundamental contar con un equipo multidisciplinar.


Caso clínico



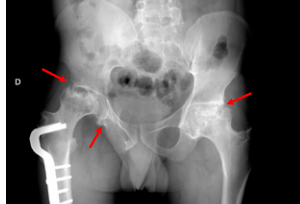
- Varón, 35 años (hermano mayor)
- Consulta por impotencia funcional en ambas manos de 2 años de evolución
- Antecedentes: alteraciones de la marcha desde los 4 años; diagnosticado de enfermedad de Perthes a los 11 años; artroplastia total de cadera bilateral a los 25 años
- EF: cifoescoliosis, falanges cortas, dolor a la palpación en segunda y tercer articulación metacarpofalángica bilaterales
- Ax: trombocitosis leve (475.000/uL), discreta elevación PCR y VSG. Autoinmunidad negativa
- Rx: lesiones osteoarticulares necrotizantes en segunda y tercera articulación metacarpofalángica de forma bilateral
- Otras pruebas: PET/TAC sin alteraciones. Se descartan NMPC, hemoglobinopatías, trombofilias, hemocromatosis, HPN, enfermedad de Gaucher y Niemann-Pick







- Varón, 33 años (hermano menor)
- La clínica se centra en miembros inferiores, con cojera y dolor en ambas caderas y espalda
- Antecedentes: cojera desde la infancia. Fue sometido a cirugía correctora de dismetría, aunque todavía persiste en la actualidad (3 cm).
- Ax: leucocitosis leve (11.500/uL) con neutrofilia y trombocitosis (525.000/uL).
- Rx: deformidad de ambas cabezas femorales, con ensanchamiento metafisario que ocasiona subluxación de cabeza femoral derecha y signos manifiestos degenerativos en ambas, así como disminución de densidad ósea y aumento de volumen en rama isquiopubiana derecha en probable relación con displasia fibrosa





Mutación V617F en JAK2 en el hermano menor y la biopsia de médula ósea confirma diagnóstico de trombocitemia esencial

Discusión y conclusiones

- La mucopolisacaridosis tipo IV-A o enfermedad de Morquio es una enfermedad por depósito lisosomal cuya incidencia se estima en 1 caso por cada 200.000 recién nacidos vivos⁵⁻⁶, por lo que se calcula que en España se podrían diagnosticar entre 1 y 2 casos nuevos al año.
- La enfermedad se produce por mutaciones en el gen GALNS, que codifica para la enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa, por lo que la principal manifestación clínica es la displasia ósea⁷. Los síntomas de inicio más característicos son las deformidades óseas, talla baja y alteraciones de la marcha. La esperanza de vida de los pacientes depende en gran medida del tratamiento de soporte precoz⁸. Actualmente se dispone de terapia de reemplazo enzimático con elosulfasa alfa, aunque su uso debe individualizarse en cada paciente⁹.
- La serie más grande publicada en España recoge 33 pacientes con enfermedad de Morquio actualmente en edad adulta, pero la mediana de edad al diagnóstico fue de 5 años, lo cual es indicativo de la excepcionalidad del caso clínico presentado¹⁰.
- En este caso comunicamos la detección de una nueva variante *missense* en el gen GALNS no reportada en la literatura (NM_000512.5:c.304G>A).

Bibliografía

1. Corominas et al. Hum Mutat 2022 | 2. Petersen et al. BMC Genet 2017 | 3. Hansen et al. Br J Haematol 2020 | 4. Aggarwal et al. Curr Opin Obstet Gynecol 2021 | 5. Hendriksz et al. Orphanet J Rare Dis 2014 | 6. Leadley et al. Orphanet J Rare Dis 2014 | 7. Politei et al. Arch Argent Pediatr 2015 | 8. Lavery et al. JIMD Rep 2015 | 9. Haddley et al. Drugs Today (Barc) 2014 | 10. Quijada-Fraile et al. Orphanet J Rare Dis 2021



Síndrome sarcoidosis - linfoma

Galán Álvarez P, Mosquera Tapia M, Jimenez Montero P, Osorio Manyari MA, Torres Tienza A, García Mateo A, Valencia Castillo S, Marcellini Antonio S, Queizan Hernández JA, Olivier Cornachina C

Servicio Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Segovia.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad inmune poco frecuente. Su etiología sigue siendo desconocida, la principal hipótesis es que aparece en individuos genéticamente predispuestos a desarrollar una reacción granulomatosa exagerada tras la exposición a determinados antígenos ambientales

Motivo de consulta

Paciente mujer de 51 años con diagnóstico de linfoma linfocítico bien diferenciado/leucemia linfática crónica (LLC) en paciente antecedente personal de sarcoidosis ocho años antes, por lo que había recibido corticoides de forma puntual

Pruebas complementarias

Hemograma: Hemoglobina 12.6 g/dL. Leucocitos 24.44 $\times 10^3/\mu\text{L}$. Linfocitos 18.89 $\times 10^3/\mu\text{L}$. Plaquetas 186 $\times 10^3/\mu\text{L}$. Bioquímica LDH 207 U/L. β_2 microglobulina 3,57 mg/L. Serología virus hepatitis B, C HIV y Quantiferon negativo. FISH y citogenética: Sin alteraciones. P53 negativo, Estudio del gen IgVH: no mutado. CMF en médula ósea en el año 2021: Se observa un 7,7% linfocitos monoclonales con igual fenotipo que sangre periférica (34%) compatible con síndrome linfoproliferativo B crónico lambda: LLC. Fenotipo CD 19+, CD5+, CD 20+ débil, CD23+, CD 200+, cd 45+. PET-TAC afectación adenopática supra e infradiaphragmática.

Diagnóstico

Síndrome linfoproliferativo crónico B tipo leucemia linfática crónica/linfoma no Hodgkin tipo histológico linfocítico bien diferenciado (Clasificación de la OMS 2016) en estadio IVsB de Ann Arbor, estadio II (RAI), B (BINNET) no mutada y sin alteraciones citogenéticas por FISH, p53 negativo. LLC – IPI riesgo intermedio -3.

Tratamiento

Con el diagnóstico previo y por síndrome constitucional se inicia en mayo del 2022 tratamiento con Obinutuzumab 1000 mg/IV/28 días x 6 dosis y venetoclax 400 mg/día oral. En la reevaluación 6 meses después de iniciar el tratamiento la paciente se encuentra asintomática, presenta analítica normal y mínimas adenopatías subcentimétricas laterocervicales en TAC. En el momento actual continúa tratamiento con venetoclax hasta cumplir los 12 meses

Discusión

La sarcoidosis es una enfermedad autoinmune y sistémica que se asocia al desarrollo de granulomas no caseificantes. Afecta más a mujeres y se diagnostica entre los 30 y 50 años. Clínicamente destaca por una gran variedad de fenotipos de presentación. Diferentes estudios escandinavos y alemanes han puesto de manifiesto la asociación de sarcoidosis con neoplasias tanto sólidas, especialmente cáncer de mama y cérvix, como hematológicas. El diagnóstico del cáncer puede ser previo o concomitante al diagnóstico de la sarcoidosis, o realizarse durante el seguimiento del paciente ya diagnosticado.

La asociación de sarcoidosis y linfoma es conocida y fue denominada síndrome sarcoidosis-linfoma por Brincker en 1986. Los pacientes con sarcoidosis tienen hasta 11 veces mayor riesgo de desarrollar un linfoma. En la sarcoidosis la respuesta inmune local inducida por antígenos desconocidos produce la activación de linfocitos T CD4+, que en un ambiente con células T CD8+ disminuidas daría lugar a la formación de granulomas tras la activación de macrófagos, histiocitos y células dendríticas. El aumento de la actividad de células T produce IL-2 que actuaría como un factor de crecimiento de las células B y eventualmente podrían transformarse en células B malignas.

En la serie de 21 pacientes de linfomas y sarcoidosis publicada por Chalayer et al, habría un predominio de linfoma no Hodgkin y especialmente linfoma no Hodgkin difuso grande de célula B (52%). En estos pacientes parece que la sarcoidosis no modificó de una forma estadísticamente significativa la evolución y el pronóstico del linfoma.

Conclusiones

No se debe olvidar la asociación sarcoidosis-linfoma y en caso de sospecha diagnóstica: adenopatías asimétricas, síndrome constitucional, realizar biopsia de las adenopatías con mayor actividad metabólica.

Bibliografía

- Chalayer E, Bachy E et al. Sarcoidosis and lymphoma: a cooperative study. QJ Med 2015;108: 871-878.
Blank N, Martin Lorenz H et al. Sarcoidosis and the occurrence of malignant diseases. Rheumatol Int (2014) 34:1433-1439.
Brito-Zeron P, Pérez-Álvarez R, Ramos Casals M. Sarcoidosis. Medicina Clínica 159 (2022):1954-204.
Callejas Rubio JL, Ortego Centeno N. Carta al editor: Sarcoidosis y linfoma. Medicina Clínica 2022

38 TRICOLEUCEMIA CLÁSICA Y RIESGO DE INFECCIÓN: 4 CASOS TRATADOS CON VEMURAFENIB EN PANDEMIA COVID-19

Ágata Almela Gallego



VALLADOLID | Palacio de Congresos Conde Ansúrez | 24 Y 25 DE MARZO 2023



TRICOLEUCEMIA CLÁSICA Y RIESGO DE INFECCIÓN: 4 CASOS TRATADOS CON VEMURAFENIB EN PANDEMIA COVID-19

Almela Gallego A, Vidal Manceño MJ, Gilabert Gutierrez C, Jano Fernandez V, Castellanos Alonso M, De las Heras Rodríguez N, Escalante Barrigón F, Fernández Ferrero S, Padilla Conejo I, Ramos Ortega F, Rodríguez García JA.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN

La tricoleucemia clásica (TL) es un síndrome linfoproliferativo crónico caracterizado por la expansión clonal de linfocitos B maduros (SLPc-B) que cursa con citopenias, esplenomegalia y afectación de la médula ósea con fibrosis medular.

Los análogos de nucleósidos de purina (ANP) siguen siendo el tratamiento estándar de la tricoleucemia clásica, logrando altas tasas de remisión completa (RC). Los ANP son conocidos por causar profunda mielosupresión con inmunosupresión duradera; sin embargo, los estudios excluyen a los pacientes con infección activa. Una proporción significativa de los pacientes con TL presenta infección, y existe la necesidad de tratamientos efectivos en este contexto. La mutación BRAF p.V600E, inicialmente reconocida como diana en el tratamiento del melanoma maligno, se identificó en la mayoría de los casos de TL, la mutación BRAFV600E está presente en el 95-100% de los casos y los inhibidores BRAF (BRAFI) han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de la TL ANP-refractaria, a pesar de lo cual todavía no tienen indicación para la TL en ficha técnica. A diferencia de los ANP, BRAFI conlleva menos riesgo de mielosupresión, el BRAFI Vemurafenib es un fármaco muy poco mielosupresor, produce una recuperación hematológica más rápida que los ANP y se ha usado con éxito en pacientes con TL con criterio de tratamiento e infección severa.

Durante la fase inicial de la situación pandémica de COVID-19, dada la naturaleza inmunosupresora del tratamiento habitual en 1º línea con análogos de las purinas y alto riesgo de enfermedad COVID 19 severa en caso de contagio, hubo una recomendación de consenso internacional de considerar el uso de agentes diana o no inmunosupresores en el tratamiento de la TL.

Presentamos 4 casos de pacientes con TL y criterio de tratamiento que recibieron Vemurafenib (2 pacientes en 1º línea y otros dos en 2º línea) durante la pandemia covid-19.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Varón de 58 años exfumador con antecedentes de dislipemia y varicostrombosis idiopática de repetición. Diagnosticado en junio/2021 de Tricoleucemia clásica (BRAF V600E mutado) que debutó con neumonía bilateral, esplenomegalia de 25 cm y citopenias significativas (neutrófilos 320/UL y plaquetas 75.000/UL). El 02/08/2021 se inicia tratamiento de 1º línea con Vemurafenib a dosis bajas (240 mg/12h) dada la situación pandémica. Tras 5 meses de tratamiento respuesta hemoperiférica completa y desaparición de la esplenomegalia, pero persistencia de 10-15% de tricoleucocitos y toxicidad cutánea a Vemurafenib (lesión hiperqueratósica facial de rápido crecimiento), por lo que se suspende el 31/01/22 pasando a consolidación con Rituximab (4 dosis semanales, 25/02-22/03/22), previamente había recibido 2 dosis de vacuna para SARS COV2. Desaparición de los tricoleucocitos de sangre periférica, persistiendo en RC en última revisión en enero/2023.

CASO 2

Varón de 61 años con antecedentes de obesidad, hiperuricemia con varias crisis gotosas, hernia de hiato y hepatopatía difusa de probable origen alcohólico. Es derivado a Hematología en Marzo/2021 por neutropenia y trombopenia moderadas y persistentes, detectadas durante ingreso por neumonía COVID19 en 11/2020. Tras estudio medular se concluye el diagnóstico de Tricoleucemia clásica (CMF compatible y BRAF V600E mutado) sin esplenomegalia. Dada la situación pandémica se inicia Vemurafenib a dosis bajas (240mg/12h) del 09/08/2021 al 31/01/2022, posteriormente por persistencia de tricoleucocitos en sangre periférica se asoció Rituximab (4 dosis, del 09/02 al 23/03/22), con muy buena respuesta. Presentó toxicidad cutánea con lesión queratósica nasal sobreinfectada, y durante el seguimiento se le diagnosticó de un meningioma frontal (09/22). En última revisión (diciembre/2022) ausencia de tricoleucocitos y no hepatoesplenomegalia, persistencia de trombopenia leve.

CASO 3

Varón de 85 años con antecedente de carcinoma urotelial de alto grado (diciembre/2020) e ingreso en julio/2021 por neumonía bilateral e ITU por Aerococcus sanguinolius. Diagnosticado en octubre/2018 de Tricoleucemia clásica (BRAF V600E mutado) con pancitopenia progresiva. Se inicia tratamiento de 1º línea con cladribina (0.14 mg/kg/día), del 22 al 26/04/2019 sin respuesta. Posteriormente progresión con citopenias severas e infección reciente por lo que dada la situación pandémica se inicia Vemurafenib a dosis bajas (240mg/12h) el 20/08/2021, finalmente fallece el 19/10/21 por causas secundarias a su carcinoma urotelial y mal estado general previo.

CASO 4

Varón de 89 años con antecedentes de HTA e intervenido de colecistectomía y prótesis total de cadera izquierda y bacteriemia por E. coli en mayo/2020. Diagnosticado en 2016 de Tricoleucemia clásica (BRAF V600E mutado, FISH con 16% de Del17p) con citopenias secundarias iniciando tratamiento con Interferon alfa-2a (IFNa) (3MU/3días/semana) por citopenias con respuesta estable mantenida. Se suspende IFNa en enero/2020 por mala tolerancia (artromialgias). Progresión lenta desde Mayo/2020 con citopenias infiltrativas progresivas, en agosto/2021 aspirado de médula ósea con 33% tricoleucocitos por CMF y deleción de TP53-40%. En contexto de situación pandémica por COVID 19 se decide iniciar Vemurafenib dosis bajas (240mg/12h) x6 meses (agosto/2021 a febrero/2022) con buena tolerancia, práctica resolución de las citopenias y muy buena respuesta, mantenida en última revisión (octubre/2022).

DISCUSIÓN

Los ANP inducen con éxito RC duraderas en la mayoría de pacientes con TL. Sin embargo, el empeoramiento temprano de la mielosupresión y la inmunosupresión debido a la terapia aumenta en gran medida el riesgo de enfermedad grave o infección. Un estudio que evalúa la inducción de ANP para esta enfermedad encontró una incidencia del 25% de infección o fiebre neutropénica. Los BRAFI han demostrado en la TL una rápida recuperación hematológica, sugiriendo un papel para estos agentes en los casos de TL donde los ANP pueden estar contraindicados debido a infección y neutropenia.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19) continúa teniendo un gran impacto en la salud mundial y en la práctica clínica. Los pacientes con cáncer, particularmente aquellos con neoplasias malignas hematológicas, parecen estar en mayor riesgo para un curso severo de la infección. En el caso de la Tricoleucemia clásica durante la fase inicial de la situación pandémica de COVID-19 un documento de consenso de un panel internacional de expertos recomendó iniciar el tratamiento con fármacos no inmunoterápicos.

Vemurafenib puede usarse en monoterapia o asociado a Rituximab ya que esta asociación parece mejorar la tasa de respuestas completas. En dos de nuestros pacientes se decidió asociar Rituximab por persistencia de tricoleucocitos en sangre periférica (ambos habían recibido previamente dos dosis de vacuna para SARS COV2).

Aunque varios estudios de fase 2 confirman una alta tasa de respuesta a vemurafenib con diferentes niveles de dosis, dosis tan bajas como 240 mg dos veces al día anulan la señal de BRAFV600E, interrumpiendo la fosforilación de ERK, por lo que fue la dosis elegida en estos pacientes.

Los efectos secundarios observados con BRAFI incluyen dolor esquelético, fotosensibilidad, tumores de piel, incluyendo queratoacantomas cánceres de células escamosas, y toxicidad renal. Dos de nuestros pacientes presentaron efectos secundarios directos con toxicidad cutánea leve, uno de los pacientes fue diagnosticado de meningioma frontal izquierdo durante el seguimiento (no descrito como efecto secundario típico) y otro falleció por causas secundarias a su carcinoma urotelial y mal estado general previo.

CONCLUSIÓN

En nuestro centro hemos tratado a cuatro pacientes con Vemurafenib en contexto de situación pandémica covid-19, dos en 1º línea y otros dos pacientes en 2º línea alcanzando muy buena respuesta en tres de ellos y sin efectos secundarios directos salvo toxicidad cutánea leve, uno de los pacientes falleció en contexto de sus patologías asociadas sin tener implicación directa el uso de Vemurafenib.

Por lo que consideramos el tratamiento con Vemurafenib una alternativa en pacientes con infecciones severas. Sin embargo, aunque algunas revisiones como la nuestra respaldan la consideración caso por caso "fuera de indicación" para el tratamiento con BRAFI en pacientes con TL con esta mutación e infecciones graves, se deben realizar investigaciones adicionales que incluyan mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- X Troussard, E Mahr, E Cornet. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment". Am J Hematol. 2022; 97:226-236. DOI: 10.1002/ajh.26390.
- M.R. Grever, O Abdel-Wahab, L.A. Andritsos et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with hairy cell leukemia. Blood. 2017; vol 129 (N5): 553-560. DOI: 10.1182/blood-2016-01-688422.
- M Grever, L Andritsos, V Banez et al. Hairy cell leukemia and COVID-19: adaptation of treatment Guidelines. Leukemia. 2021; DOI: 10.1038/s41375-021-01267-7.
- S Dietrich, A Pritcher, V Endris et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib. Blood. 2016; 127(23):2847-2855. DOI: 10.1182/blood-2015-11-680074.
- E Tacci, L De Carolis, E Simenetti et al. Vemurafenib plus Rituximab in Refractory or Relapsed Hairy-Cell Leukemia. N Engl J Med. 2021;384:1810-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2031298.
- DR Shoenl, LA Andritsos, JS Blachly et al. Classic hairy cell leukemia complicated by pancytopenia and severe infection: a report of 3 cases treated with vemurafenib. Blood Advances. 2019; 3: 116-118. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018022466.
- B Falini, L De Carolis, and E Tacci. How I treat refractory/relapsed hairy cell leukemia with BRAF inhibitors. Blood. 2022; 139: 2294. DOI: 10.1182/blood.2021013502.



Trombopenia tras recuperación previa después de doble autotransplante

Galán Álvarez P, Torres Tienza A, Mosquera Tapia M, Jimenez Montero P, Osorio Manyari MA,, García Mateo A, Valencia Castillo S, Marcellini Antonio S, Queizan Hernández JA, Olivier Cornachina C
Servicio Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Segovia.

Introducción

La trombopenia de causa adquirida puede deberse a alteración de la megacariopoyesis, alteración global de la hematopoyesis, causas inmunes, infecciosas, medicamentos, trastornos linfoproliferativos, hemodilución o hiperconsumo entre otras.

Motivo de consulta

Paciente varón de 62 años con diagnóstico de Mieloma Múltiple IgG Kappa IIIB de Durie-Salmon. ISS II. ISS-R:II. Recibió quimioterapia con 6 ciclos de bortezomib-lenalidomida-dexametasona con muy buena respuesta parcial. Primer transplante autólogo (TASPE) acondicionado con melfalán 200 mg/m² y 4 meses después recibe segundo TASPE con acondicionamiento BuMel.
 Reevaluación (día +93) Post-TASPE: Tras alcanzar cifra de hemoglobina 14.1g/dL, leucocitos 4.28x10³ /mm³ y plaquetas 139x 10⁹/L en junio 2022, en julio inicia descenso progresivo de plaquetas hasta septiembre que presenta 15x 10⁹/L, sin clínica hemorrágica y asintomático. En el mes de abril 2022 había iniciado vacunación según calendario habitual post-TASPE.

Pruebas complementarias

Hemoglobina, leucocitos y fórmula leucocitaria normal. Plaquetas 15x 10⁹/L, Coombs directo y anticoagulante lúpico negativo. Fracción de plaquetas inmaduras: 7,5%. Perfil hepático y renal, TSH, Vitamina B12 y fólico normal. Antígeno Helicobacter pylori negativo. Proteínograma e índice de cadenas ligeras libres en suero normal. Serologías virus hepatitis B, C, HIV, CMV y Epstein- Barr negativos para infección aguda. Aspirado de Médula ósea en septiembre 2022 normocelular, con megacariocitos normales y abundantes. No se detectan células plasmáticas ni en medulograma ni por Citometría de flujo.

Diagnóstico

Trombopenia asintomática de origen periférico tras su recuperación después de doble TASPE por mieloma múltiple, posiblemente de causa multifactorial

Tratamiento y evolución

Inicia en septiembre 2022 tratamiento con prednisona oral 1mg /Kg día, ante la ausencia de respuesta, tres semanas después inicia eltrombopag 50 mg día, y finalmente ante la ausencia de respuesta un mes después inicia romiplostim 1 mcrg /kg subcutáneo semanal hasta 5 mcg/Kg consiguiendo cifra de plaquetas superior a 100x 10⁹/L. En noviembre de 2022 puede iniciar el tratamiento de mantenimiento del mieloma múltiple con lenalidomida 5 mg día, y mantiene romiplostim en pauta descendente.

Discusión

Las citopenias inmunes postransplante hematopoyético se deben a una disregulación inmunitaria, especialmente en los alotransplantes. La trombopenia después de la recuperación de plaquetas en el transplante autólogo ha sido menos estudiada. En este sentido, en el estudio de B. Bruno y col. en el año 2000 observaron trombopenia menor de 20x x 10⁹/L después de una primera recuperación postranplante y no debida a progresión de la enfermedad de base en un 8% de pacientes de 444 evaluados. El tiempo de aparición fue de 44 días (rango 24-89). Entre los factores de riesgo con valor estadístico encontraron la infección por citomegalovirus y la fuente de progenitores.

La PTI secundaria a la administración de vacunas ha sido descrita especialmente en la del sarampión, paperas y rubeola, pero también se ha documentado frente a la de hepatitis B, haemophilus influenza, difteria, tetanos, Borrdetella Pertussis, neumococo y polio. Más recientemente se ha descrito la aparición de PTI en pacientes que recibieron la vacuna COVID una media de 5,5 días después de su administración. Según el sistema de registro de efectos adversos de vacunas en EEUU (VAERS) en el año 2021 se reportaron 0,8 trombopenias inmunes por millón de dosis administradas de vacunas Pfizer-BioNTech COVID-19 y Moderna COVID-19.

El uso de análogos de la trombopoyetina en la trombopenia secundaria a transplante de progenitores hematopoyéticos alogénico han demostrado su eficacia y seguridad con escasos efectos secundarios.

Conclusiones

Tras las revisiones realizadas se concluye que después del transplante autólogo la aparición de trombopenia después de la recuperación inicial de plaquetas es mucho menos frecuente que en el transplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Ello es debido probablemente al mayor riesgo de enfermedad injerto contra huésped o infecciones tras el transplante alogénico. Una vez descartada la progresión de la enfermedad de base, las causas pueden ser multifactoriales, como infecciones, fármacos, vacunas, púrpura trombótica trombopénica, toxicidad de la quimioterapia, etc.

Por otro lado, el tratamiento con análogos de la trombopoyetina en la trombopenia prolongada o la que se produce después de la recuperación inicial tras el transplante de progenitores hematopoyéticos deber seguir siendo evaluada en ensayos clínicos prospectivos para identificar posibles factores predictores de respuesta e incrementar su nivel de evidencia.

Bibliografía

*Lozano ML, Sanz MA et al. Recomendaciones del grupo español de PTI para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con trombocitopenia inmune. Med Clin (Barc).2021; 157: 191-198.
 *Bruno B, Gooley T. Secondary failure of platelet recovery after hematopoietic stem cell transplantation. Biology of blood and Marrow transplantation 2001; 7: 154-162.
 *Bento L, Canaro M et al. Thrombocytopenia and therapeutic strategies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Clin Med. 2022;11: 1364-1372.
 *Upendra M, Seth J R et al. Use of thrombopoietin receptor agonists in prolonged thrombocytopenia after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26: e65-e73.
 *Welsh KR, Baumblatt J et al. Thrombocytopenia including immune thrombocytopenia after receipt of mRNA COVID-19 vaccines reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS). Vaccine 2021; 39: 3329-332.



XLI CONGRESO ANUAL SCLHH
Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia

UN DOBLE DIAGNÓSTICO COMPLEJO

Jiménez Montero, P; Mosquera Tapia, M; Osorio Manyari, M.A.; Carvajal Altamiranda, S.; García Mateo, A; Amarilla Lanzas, I; Torres Tienza, A; Galán Álvarez, P; Marcellini Antonio, S; Valencia Castillo, S; Queizán Hernández, J.A.; Olivier Cornacchia, C.
Complejo Asistencial de Segovia



INTRODUCCIÓN

La **leucemia de células plasmáticas (LCP)** constituye la discrasia de células plasmáticas de curso más agresivo, con una mediana de supervivencia pobre (en torno a 6 meses). Presentamos el caso de una paciente con un **doble diagnóstico sincrónico**, que resultó un desafío terapéutico y que trata de mostrar la importancia de la colaboración entre diferentes Servicios interhospitalarios

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

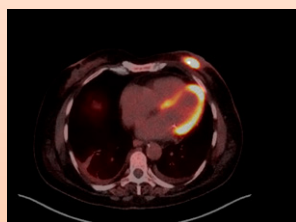
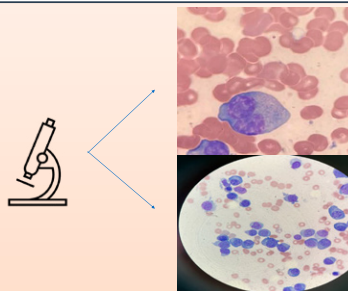
Mujer de **65 años**:

Antecedentes personales: HTA, DM tipo 2. **Carcinoma de mama** ductal in situ tratado mediante cirugía, radioterapia y hormonoterapia.

Motivo de consulta en urgencias: Fiebre y disnea, asociando **pérdida de 5 kg de peso en 2 meses**.

En radiografía de tórax se evidencia consolidación peribronquial derecha sugestiva de proceso maligno

Además en frotis de sangre periférica, **29% células de hábito plasmocitoide, núcleo excéntrico, arcoplasmia**, algunas con clasmotosis y nucléolo visible, y ocasionalmente granulación en citoplasma. Ocasionalmente alguna **célula binucleada**



BAG: adenocarcinoma de mama (estudio de extensión: T2N0M0)

Se completa estudio con PET-TC



Se decide completar estudio con CFM en sangre y médula ósea:

- **29,5% de células plasmáticas** de fenotipo CD 38+ débil; CD 138 +; CD 117 +; CD 27 -; CD 81 -; CD 56 +; CD 45 -; CD 19-, kappa -; Lambda +. **54,6% de idéntico IF em MO**

Pico monoclonal IgG-Lambda de 3,6 g/dL

LCP PRIMARIA

Se decide, iniciar tratamiento para su LCP según esquema **Velcade-Dexametasona**, entrando en **Muy buena respuesta parcial** tras 3 ciclos, priorizando, dado lo localizado del tumor, tratamiento de su neoplasia de mama (**Cirugía + Hormonoterapia**)
 Tras el tratamiento en RC de su neoplasia pero con **elevación de componente monoclonal** → Se decide intensificación de tratamiento según esquema VD-PACE (1 ciclo) y dos ciclos más de Isatuximab-Carfilzomib-Dexametasona para profundizar respuesta, alcanzando **RC con EMR negativa**
 Se decide consolidar terapia con **Transplante autólogo en tándem** (no considerada candidata a alogénico), manteniendo la respuesta tras haber completado el primer TASPE.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- La LCP es una entidad rara y agresiva caracterizada por la presencia de **células plasmáticas aberrantes** en sangre periférica, distinguiéndose una forma primaria y una secundaria (Diagnóstico previo de Mieloma múltiple).
- Sus anomalías citogenéticas son similares a las del MM, no existiendo una anomalía específica de esta entidad
- Su pronóstico es pobre, y el tratamiento, se basa en estudios extrapolados de Mieloma múltiple. Las opciones terapéuticas curativas pasan por quimioterapias intensivas seguidos de la realización de **transplante en tándem (Autólogo - alogénico)**
- De especial importancia es la inclusión de estos pacientes en **ensayos clínicos prospectivos** con terapias con Ac monoclonales dirigidos (p.e Daratumumab) y agentes dirigidos (p.e Venetoclax)

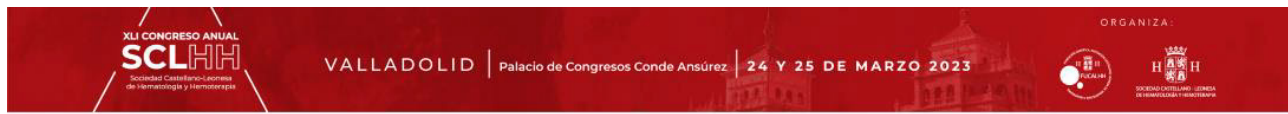
- El diagnóstico de LCP, por infrecuente y agresivo supone un desafío en cuanto al tratamiento. Su pronóstico, dada la agresividad de la enfermedad, es adverso sin haberse identificado hasta la fecha alteraciones citogenéticas que la diferencia del MM.
- Actualmente un **5% de CP aberrantes circulantes debe constituir el dintel** para su diagnóstico
- El tratamiento, en pacientes candidatos a transplante, debe basarse en regímenes que incluyan un **iMiD** y un **IP**, así como facilitarles la entrada en **ensayos clínicos con terapias dirigidas**.
- En nuestro caso concreto, nos pareció **fundamental, en el transcurrir de la enfermedad, la celeridad y la efectividad con la que se trabajó con otros servicios** (Oncología médica, Ginecología, Radiología y Transplante de Progenitores Hematopoyético así como Medicina Nuclear; de cara a prolongar su supervivencia al plantear estrategias intensivas.

BIBLIOGRAFÍA

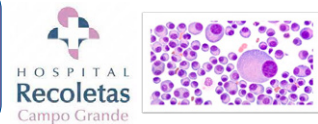
1. Gertz MA. Managing plasma cell leukemia. *Leukemia*.
2. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, Santana-Davila R, Price-Troska T, Van Wier SA, Chng WJ, Ketterling RP, Gertz MA, Henderson. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia*. 2008 May;22(5):1044-52.
3. Ransingh G, Mehan P, Luo J, Vij R, Morgensztern D. Primary plasma cell leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis between 1973 and 2004. *Cancer*. 2009 Dec 15;115(24):5734-9.
4. Granell M, Calvo X, Garcia-Guñón A in behalf of GEMMAC (Grup per l'estudi del mieloma i l'amiloidosi de Catalunya). Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. *Haematologica*. 2017 Jun;102(6):1099-1104.
5. Jurczynski A, Radocha J, Davila J, Fiala MA, Gozzetti A et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol*. 2018 Mar;180(6):831-839
6. M Tveden et al. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019 Jan 28;21(1):8.
7. Papadimitriou SI, Terpos E, Liapis K, et al. The Cytogenetic Profile of Primary and Secondary Plasma Cell Leukemia: Etiopathogenetic Perspectives, Prognostic Impact and Clinical Relevance to Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Differential Circulating Clonal Plasma Cells. *Biomedicines* 2022; 10.
8. Tuazon et al. A clinical perspective on plasma cell leukemia; current status and future directions. *Blood Cancer J*. 2021 Feb 4;11(2):23.
9. Nishihori T, Abu Kar SM, Baz R, et al. Therapeutic advances in the treatment of primary plasma cell leukemia: a focus on hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19:1144.

41 **USO DE ANTI CD-38 / INHIBIDOR DE PROTEASOMAS E INMUNOMODULADOR EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO**

Alejandra Blum Dominguez



USO DE ANTI CD-38 / INHIBIDOR DE PROTEASOMAS E INMUNOMODULADOR EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO



Blum Domínguez A, Suito Alcántara M, Reyes Rodríguez V, Zato Hernández E

INTRODUCCIÓN:

El **mieloma múltiple (MM)** es la segunda neoplasia hematológica en España por frecuencia. A pesar de múltiples avances en los últimos años para mejorar el pronóstico de estos pacientes, **sigue considerándose incurable**.

Esta enfermedad afecta fundamentalmente a personas de edad avanzada, con una, y se estima que dos tercios de los pacientes tendrán más de 65 años en el momento del diagnóstico **mediana de edad al diagnóstico de 70 años** (1). Factores como la edad y la presencia de comorbilidades, van a condicionar la elección del tratamiento de primera línea, considerándose gran parte de ellos no candidatos para recibir altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) (2).

De manera reciente, se ha aprobado por parte de la Agencia Española de los Medicamentos el uso de **daratumumab, lenalidomida y dexametasona (esquema MAIA) en pacientes con MM de nuevo diagnóstico (MMND) no candidatos a trasplante autólogo**; reportamos nuestra experiencia.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Hemos pautado el esquema MAIA (Daratumumab + lenalidomida + dexametasona) en 4 pacientes desde 202, no candidatos a trasplante medular por edad.

Dos de ellos son mujeres y dos hombres. Todos mayores de 75 años (76-85 años). ECOG 2 en todos ellos. Respecto al tipo de MM que padecen, dos de ellos son IgG-Kappa sin alteraciones de alto riesgo citogenético, uno IgG-Kappa con ganancia de 1q y uno IgA-Lambda con ganancia de 1q.

Hemos utilizado la premedicación habitual recomendada para daratumumab en su ficha técnica: antihistamínico (polaramine), paracetamol y corticoide (dexametasona que corresponde en el esquema). Se ha pautado montelukast 10mg por vía oral tres horas previas a la administración de daratumumab, y tras confirmar que no se producían efectos relacionados con la infusión, se suspendió a partir del 4to ciclo.

Como profilaxis antimicrobiana se ha prescrito levofloxacino 500 mg vía oral diarios durante los primeros 3 meses en todos los pacientes. Además, acorde a la ficha técnica, los pacientes reciben aciclovir 800 mg diarios mientras continúen bajo tratamiento con el anti-CD38.

De acuerdo a las recomendaciones del International Myeloma Working Group (IMWG), se ha administrado profilaxis antitrombótica con ácido acetilsalicílico 100 mg diarios, al estar bajo la combinación de lenalidomida y dexametasona.

Además, como profilaxis de lesiones óseas (o bien tratamiento), se ha administrado Zometa 4mg vía intravenosa cada 4 semanas.

El esquema utilizado es el siguiente:

Daratumumab	La dosis recomendada es de 16 mg/kg, administrada en forma de perfusión intravenosa, o bien, 1800 mg por administración subcutánea en dosis estándar. Durante el primer ciclo se pauta de forma semanal. A partir del segundo y hasta el 6to ciclo inclusive, se hace de forma quincenal, y a partir del ciclo 7 y hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no tolerada, se administra cada 4 semanas.
Lenalidomida	La dosis recomendada de lenalidomida es de 25 mg durante 21 días seguidos, y de 1 semana de descanso, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad.
Dexametasona	40 mg semanales o 20 mg semanales, si el paciente tiene más de 75 años o si está contraindicada una dosis superior.

RESULTADOS:

- Tras una mediana de seguimiento de 13 meses, **los 4 pacientes han alcanzado respuesta completa**.
- No han habido reacciones infusionales al daratumumab**; el efecto secundario más frecuente ha sido la neutropenia leve, que ha condicionado el uso de factor estimulante de colonias como profilaxis secundaria en uno de los pacientes.
- No han precisado hospitalización ninguno de los pacientes, secundario a cuadros infecciosos.
- La dosis de lenalidomida se ha disminuido a 15 mg al día en el paciente de 85 años, tras toxicidad hematológica, pero no ha precisado discontinuación del tratamiento.
- La determinación de enfermedad mínima residual (EMR) en los pacientes se ha realizado entre los ciclos 6-9, al negativarse la inmunofijación sérica: **la mitad de los pacientes han alcanzado EMR negativa**.

CONCLUSIONES:

- El MM ha experimentado en los últimos años, un gran avance respecto a los medicamentos y combinaciones disponibles tanto para pacientes de nuevo diagnóstico como en recaída y refractariedad, candidatos o no a trasplante medular.
- La **combinación de inmunoterapia, inmunomodulador e inhibidor de proteasoma en 1ª línea en pacientes no candidatos a trasplante (esquema MAIA) ha demostrado de forma muy reciente datos muy positivos respecto a la supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de enfermedad mínima residual (EMR) y supervivencia global (SG)** comparado con la administración de Lenalidomida y dexametasona (esquema Rd), que invitan a utilizar esta combinación en todos los pacientes con las características descritas.
- En nuestro centro, **es el estándar de tratamiento para pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante medular**.

BIBLIOGRAFÍA:

(1) García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple [Multiple myeloma]. Med Clin (Barc). 2007 Jun 16;129(3):104-15. Spanish. doi: 10.1157/13107365. PMID: 17594862.
 (2) Mateos MV, San Miguel JF. How should we treat newly diagnosed multiple myeloma patients? ASH Education Program Book. 2013 Dec 6;2013(1):488-95.

CASOS CLÍNICOS

“CUANDO EL ORIGEN DEL PACIENTE IMPORTA”

Carpizo Jiménez, N¹. Gómez Lacuey, A¹. Llopis Giménez, A¹. Cantalapiedra Díez, A¹. Bonis Izquierdo, E¹. Campano García, A¹. Fernández Fernández, E¹. Fernández Fontecha, E¹. Gutiérrez Pérez, O¹. Pozas Mañas, MA¹. Martín Antorán, JM¹. Bourgeois García, M¹. García Frade, LJ¹.

Servicio de Hematología Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid¹.

INTRODUCCION

Se presenta el caso de un paciente con neutropenia moderada de larga evolución, así como su abordaje diagnóstico y actitud posterior.

CASO CLÍNICO

Historia clínica, antecedentes y enfermedad actual

Varón de 36 años afroamericano y natural de Venezuela, residente en España desde 2001. Derivado desde Atención Primaria al Servicio de Hematología por neutropenia crónica a estudio. No síntomas constitucionales, no clínica B salvo discreta hiporexia. No fiebre, no clínica infecciosa referida, no cuadros catarrales de repetición. No aftas orales. No otra sintomatología reseñable. Niega hábitos tóxicos.

Como antecedentes personales de interés, fue ya valorado en el año 2012 por el Servicio de Hematología por neutropenia de 800/uL (cifra nadir desde entonces); realizado estudio de citometría de flujo en esa fecha con poblaciones de distribución normal. No otros antecedentes a destacar salvo apendicetomía en 2009. No historia oncohematológica previa.

A la exploración física, el paciente presentaba buen estado general, normohidratación de piel y de mucosas, normocoloración, con auscultación cardiopulmonar dentro de la normalidad, abdomen blando, depresible, sin masas ni megalias evidentes. No adapatías a la palpación.

- **Pruebas complementarias**

Se realizó estudio analítico completo del paciente, únicamente evidenciándose en el hemograma una cifra de neutrófilos de 1.300/uL, con resto de fórmula leucocitaria normal y sin alteraciones morfológicas en el estudio mediante frotis de sangre periférica. Asimismo, el resto de líneas celulares se encontraba dentro de la normalidad (hemoglobina Hb 14 g/dL y plaquetas 238.000/uL). Desde el punto de vista inmunohematológico, grupo 0 Rh negativo con test de Coombs directo negativo y el siguiente fenotipo eritrocitario: Fya(-) Fyb (-).

Bioquímica y coagulación ambas sin alteraciones significativas, así como proteinograma y perfil tiroideo.

Se llevó a cabo estudio del estado serológico de la paciente, así como de autoinmunidad, descartándose patología infecciosa y autoinmune, respectivamente.

Asimismo, se realizó una ecografía de abdominal que únicamente puso de manifiesto hallazgo de quistes renales de pequeño tamaño y de forma bilateral, sin otros hallazgos reseñables y descartándose la presencia de masas y megalias.

- **Diagnóstico**

Por exclusión de otros procesos intercurrentes y tras objetivación del fenotipo eritrocitario, se llegó al diagnóstico de neutropenia étnica benigna fenotipo Fy-null.

- **Evolución y tratamiento**

No precisó tratamiento específico por parte de Hematología.

Durante el estudio y seguimiento en consulta externa de Hematología, el paciente no ha precisado de tratamiento específico por nuestra parte. Se llevaron a cabo controles analíticos periódicos, con objetivación de neutropenia crónica y cifra nadir de 800 neutrófilos/uL, sin patología infecciosa asociada en ningún caso.

Se informó de benignidad del cuadro, así como conveniencia de controles clínico-analíticos anuales. No obstante y si bien es cierto que este cuadro no supone un riesgo aumento de infección, se indicó conveniencia de acudir a Urgencias ante episodios febriles persistentes y/o deterioro marcado del estado general.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de un paciente diagnosticado de neutropenia étnica benigna fenotipo Fy-null, con los estudios llevados a cabo para llegar a la filiación de dicha citopenia evitando pruebas fútiles con intervencionismo innecesario y en ocasiones posible iatrogenia.

La neutropenia benigna étnica o benign ethnic neutropenia (BEN) es la forma más común de neutropenia en el mundo y se suele definir con una cifra de neutrófilos por debajo de 1.500/uL sin riesgo incrementado de infección. La BEN ha sido observada sobre todo en individuos con antepasados de raza negra y en menor medida en ciertos grupos étnicos de Oriente Medio (1). De hecho, en torno al 25-40% de los individuos de raza negra de Estados Unidos tiene neutropenia, siendo también muy prevalente en las poblaciones africana y afrocaribeña (2).

El mecanismo de la neutropenia en la BEN no está del todo claro. Se cree que la ausencia del antígeno Duffy de los glóbulos rojos (Fy a-b-), es responsable de BEN. Dado que el antígeno Duffy es utilizado por el parásito *Plasmodium vivax* para ingresar a los eritrocitos, se planteó la hipótesis de que en África occidental, la selección positiva para el alelo nulo permitió que los individuos estuvieran protegidos y tuvieran así una ventaja de supervivencia (3).

Es importante tener en cuenta este cuadro porque el hallazgo de neutropenia en una analítica de rutina puede dar lugar a estudios extensos para detectar trastornos infecciosos, autoinmunes y hematológicos, por lo que identificar una prueba fácilmente disponible como es el fenotipo eritrocitario para diagnosticar BEN en el entorno étnico y clínico apropiado, podría evitar pruebas innecesarias e invasivas, como aspirados y/o biopsias de médula ósea, y así minimizar el intervencionismo, la iatrogenia y la ansiedad del paciente (4). También estos sujetos tienen mayor tasa de discontinuaciones de tratamientos tales como azatioprina u otros inmunomoduladores, por lo que tener presente esta condición puede evitar ajustes terapéuticos innecesarios por otras patologías que puedan concurrir (5).

Finalmente, se ha de tener presente esta condición benigna e incluso replantearse los intervalos de referencia de los laboratorios para asegurarse de que todos los individuos sanos se ven representados con independencia de su raza u otros factores, tal y como sucede con otros parámetros (5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Suheil Albert Atallah-Yunes, Audrey Ready, Peter E. Newburger. Benign ethnic neutropenia. *Blood Rev.* 2019 September; 37:.. doi:10.1016/j.blre.2019.06.003.
2. Victor R. Grann, Elad Ziv, Cecil K. Joseph, Alfred I. Neugut, Ying Wei, Judith S. Jacobson, Marshall S. Horwitz, Natalie Bowman, Kenneth Beckmann and Dawn L. Hershman. Duffy (Fy), DARC, and neutropenia among women from the United States, Europe and the Caribbean. *Br J Haematol* . 2008 Oct;143(2):288-93. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07335.x. Epub 2008 Aug 15
3. David Reich, Michael A. Nalls, W. H. Linda Kao (...) Reduced Neutrophil Count in People of African Descent Is Due To a Regulatory Variant in the Duffy Antigen Receptor for Chemokines Gene. 2009 Jan;5(1):e1000360. doi: 10.1371/journal.pgen.1000360. Epub 2009 Jan 30.
4. Eric Y. Chang, Christopher A. Tormey, Alexa J. Siddon, Mahboubeh Rahmani, Ellice Y. Wong. Duffy Antigen Phenotyping Is a Useful and Clinically Available Test for Benign Ethnic Neutropenia. Basic science and clinical practice in blood transfusion: poster III November 29, 2018. *Blood*. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117178>.
5. Lauren E. Merz, Charlotte M. Story, Miriam A. Osei, Katherine Jolley, Siyang Ren, Hae Soo Park, Revital Yefidoff Freedman, Donna Neuberger, Robin Smeland-Wagman, Richard M. Kaufman, and Maureen O. Achebe. Absolute neutrophil count by Duffy status among healthy Black and African American adults. *Blood Advances* published online 26 January 2023. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007679>.

MANEJO TERAPÉUTICO DE LINFOMA PRIMARIO DEL SNC EN RECAÍDA TRAS 9 AÑOS EN REMISIÓN

Alonso Castronuño, David ⁽¹⁾; Baile, Mónica ⁽²⁾; Alejo, Elena ⁽³⁾; Navarro, José María ⁽²⁾; Hernández Sánchez, Alberto ⁽²⁾; Puertas, Borja ⁽²⁾; Gómez, Sandra Patricia ⁽²⁾; Puerta, Carlos ⁽²⁾; García, Pablo ⁽²⁾; Zapata, Evelyn ⁽²⁾;

(1) HOSPITAL UNIERSITARIO DE SALAMANCA

(2) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

(3) HOSPITAL U. DE SALAMANCA

INTRODUCCIÓN

El Linfoma primario del SNC (LPSNC) es una variante extraganglionar del linfoma no Hodgkin (LNH) que asienta en el parénquima cerebral, leptomeninges, líquido cefalorraquídeo (LCR), médula espinal o espacio vitrorretiniano, sin afectación sistémica. El 95% de los casos presenta histología de Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) con fenotipo no-centro germinal (no-CG). Representa el 1% de todos los linfomas y su incidencia está aumentado en los últimos años en pacientes inmunocompetentes, sobre todo de edad avanzada.¹

Con el tratamiento de primera línea actual basado en inmunopoliquimioterapia, que incluye altas dosis de metotrexato (HD-MTX), se consiguen unas supervivencias a 5 años superiores al 30%, no obstante en torno al 50% de los pacientes será refractario o recaerá a lo largo del curso de la enfermedad. Por lo tanto, la recaída/refractoriedad es un escenario frecuente para el que en los últimos años ha habido avances con la inclusión de nuevos agentes terapéuticos contra dianas moleculares.^{1,2}

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años con antecedentes personales de hipotiroidismo e histerectomía por miomas, que acudió a Urgencias por cefalea intensa y vómitos de días de evolución. Como antecedentes familiares, su padre padeció un LBDCG en cavum.

La exploración física y el estudio analítico fueron normales. Se realizó una TC cerebral en la que se observaba una lesión intraparenquimatosa en región occipital con edema perilesional y efecto masa. En vista de los resultados se inició dexametasona y se ingresó a la paciente para filiar la lesión.

DIAGNÓSTICO

Dentro del estudio de la lesión, la resonancia magnética cerebral (RM), realizada el 14/09/2012, mostraba dos lesiones intraaxiales adyacentes a ventrículos occipitales (la mayor de ellas de 5,2 x1,4 cm) con edema asociado.

La histología de la biopsia estereotáxica fue compatible con LBDCG. El estudio de inmunohistoquímica mostraba los siguientes marcadores: CD20+; CD10-; bcl2 y bcl6 positivos en células aisladas; ciclina D1-; MUM1+ difuso; Ki67 alto; p53+ no significativo; VEB-.

En el estudio de extensión no se objetivaron adenopatías u otras lesiones en la TC cervico-toraco-abdomino-pélvica, ni infiltración de la médula ósea. Con estos datos el diagnóstico definitivo fue de LPSNC en región occipital, con histología LBDCG y fenotipo no-CG.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

En noviembre del 2012 recibió como tratamiento de primera línea dos ciclos del esquema BAM (carmustina, ARA-C y HD-MTX). Alcanzó remisión completa (RC), que se consolidó mediante trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) con el acondicionamiento con BCNU-thiotepa (mayo/2013). En la reevaluación post-trasplante del día +100 se encontraba en RC, que mantuvo en las pruebas de imagen de seguimiento posteriores.

En noviembre/2019, consultó por alteración del comportamiento. En febrero/20 se realizó una RM que mostró una nueva lesión cerebral a nivel temporal izquierdo.

Aunque la principal sospecha era una recaída del LPSNC, dada la aparición tardía de la posible recaída se volvió a biopsiar. La histología confirmó el diagnóstico de LBDCG con el mismo inmunofenotipo que en la muestra del diagnóstico. El análisis citogenético para las traslocaciones de MYC, BCL6 y BCL2, y para la delección de 17p13 fue normal. El estudio de biología molecular detectó una mutación en MYD88 (L265P) y ninguna en CD79B.

En el estudio de extensión mediante PET/TC no se observó afectación extracerebral. Por lo tanto, se trataría de nuevo de un LPSNC, fenotipo no-CG, sin reordenamientos cromosómicos y con MYD88 mutado. El tratamiento de segunda línea fue el esquema MATRIX: recibió cuatro ciclos y alcanzó una respuesta parcial muy buena tras el tercero. Se decidió consolidar la respuesta con un segundo TAPH.

En julio/2020, cuando la paciente se encontraba en la consulta de pre-aféresis para el segundo TAPH, presentó una crisis convulsiva y focalidad motora. Se solicitó una RM que mostraba una nueva lesión mesencefálica. Como tratamiento de rescate (tercera línea) recibió ibrutinib 540mg/24h combinado con cuatro ciclos de rituximab-ifosfamida-etopósido (R-IE) y se consiguió una segunda RC. Se mantuvo el ibrutinib hasta el momento de realizar el segundo TAPH en mayo/2021.

Durante el seguimiento posterior la paciente ha continuado en RC (última RM: octubre del 2022)

DISCUSIÓN

El LPSNC refractario o en recaída es un escenario común en la evolución de este linfoma. Aunque la mayoría de eventos ocurren en los dos primeros años, se observan recaídas más allá de los cinco años desde el tratamiento inicial con más frecuencia de lo que sucede en el LBDCG nodal.³ Esta fue la situación de nuestra paciente que recayó tras siete años en RC.

Con vistas a detectar de forma temprana estas recaídas se han planteado estrategias de seguimiento por RM, pero existe controversia respecto a su utilidad; ya que en la mayoría de los casos la recaída se produce de forma sintomática en los periodos entre dos pruebas de seguimiento. Además, no han demostrado mejorar la supervivencia global; si bien, en ocasiones, podrían ayudar a detectar la recaída antes de que provoque secuelas neurológicas.⁴

El tratamiento de rescate óptimo no está definido y la mayoría de los datos proceden de estudios retrospectivos no comparativos. Las estrategias en pacientes menores de 70 años con buen estado general se basan en administrar un tratamiento de inducción para posteriormente consolidar la respuesta mediante un segundo TAPH, radioterapia o quimioterapia no mieloblástica.⁵

En pacientes que respondieron a HD-MTX y que presentan recaídas posteriores a los 1-2 años tras su uso, el retratamiento con esquemas basados en este fármaco es una estrategia válida con buenos resultados (tasa de respuestas de 85%-91%)⁶. En nuestro caso se planteó esta estrategia, ya que se trataba de una recaída muy tardía, sin embargo progresó bajo el esquema MATRIX.

En los casos de refractariedad a HD-MTX, una opción de inmunoterapia de rescate es R-IE. Tanto la ifosfamida como el etopósido atraviesan la barrera hematoencefálica, con la ventaja de que se sortearían los mecanismos de resistencia a los quimioterápicos utilizados habitualmente en la primera línea (HD-MTX y ARA-C).⁷

Gracias a un mayor conocimiento biológico del LPSNC, han surgido nuevos agentes contra dianas moleculares, que han mostrado cierta actividad en este tipo de linfoma. En este sentido, los inhibidores de BTK (iBTK) como el ibrutinib, los fármacos inmunomoduladores como la lenalidomida, los inhibidores del check-point inmune y la terapia con células CART están empleándose en numerosos ensayos clínicos.^{1,5}

Los iBTK son particularmente activos en los linfomas con mutaciones en los genes pertenecientes a las vías de señalización del receptor de la célula B (BCR) y del "Toll-like receptor" (TLR), que desembocan en una mayor activación del factor nuclear kB (NF-kB). Concretamente en el LPSNC se observan con elevada frecuencia mutaciones en MYD88 y CD79B^{8,9}. Estas alteraciones, que también suelen estar presentes en otros LBDCG localizados en regiones inmunoprivilegiadas, son las que definen el subtipo molecular MCD o C510, predominante en el LPSNC. El ibrutinib es una molécula pequeña con capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, como lo demostraron los estudios iniciales en pacientes con linfoma de células del manto que habían recaído en SNC.

Aunque inicialmente se había sugerido que los LBDCG con la doble mutación en MYD88 y CD79B eran los más sensibles a ibrutinib, en los estudios subsiguientes realizados en pacientes con LPSNC se observó que parecían responder mejor los que solo tenían MYD88 mutado e incluso se conseguían respuestas en pacientes sin dichas mutaciones¹¹.

El ibrutinib en monoterapia ha demostrado en estudios prospectivos tasas de respuesta entre el 50 y el 77%, y medianas de supervivencia libre de progresión de hasta 15 meses^{5,11}.

Estos resultados son superiores a los observados generalmente en los LBDCG NOS y probablemente se deban a diferencias biológicas como las mencionadas anteriormente⁹.

Por ello, y dado que la paciente presentaba MYD88 mutado, se decidió que el esquema de rescate tras el fracaso del MATRIX incluyese ibrutinib. No hay estudios comparativos de la asociación de R-IE+ibrutinib frente a ibrutinib en monoterapia. No obstante, existían los antecedentes de combinar ibrutinib con poliquimioterapia en ensayos clínicos dirigidos al LBDCG y al LPSNC en particular. Si bien se observó un mayor riesgo de citopenias y complicaciones infecciosas (destacando un incremento de infecciones fúngicas), estas combinaciones se pueden emplear con las medidas adecuadas de profilaxis antiinfecciosa sin una toxicidad excesiva¹²

Dado que nuestra paciente presentaba buen estado general, era candidata a realizar un TAPH posterior y no había presentado complicaciones relevantes con los tratamientos previos, se optó por la combinación de la inmunoterapia con ibrutinib con el objetivo de conseguir la mejor respuesta posible, asumiendo un mayor riesgo de complicaciones infecciosas.

En resumen, presentamos una paciente que tras una larga remisión con una primera línea de tratamiento con poliquimioterapia basada en HD-MTX y consolidación con TAPH presentó una recaída tardía tras siete años. Se trató de rescatar con el esquema MATRIX pero progresó y, finalmente, alcanzó RC con una combinación de iBTK (ibrutinib) y quimioterapia sin HD-MTX. Esta respuesta se consolidó con un segundo TAPH y la paciente se mantiene en RC desde entonces.

El interés de este caso radica en la particularidad de tratarse de una recaída tardía tras una remisión completa inicial, así como de la buena respuesta alcanzada con un esquema de inmunoterapia adaptado a la refractariedad al HD-MTX combinado con ibrutinib.

CONCLUSIÓN

Los iBTK, tanto en monoterapia como combinados con inmunoterapia, son una alternativa a tener en cuenta en el tratamiento del LPSNC refractario o en recaída.

El mayor conocimiento de las bases biológicas de los linfomas permitirá en un futuro establecer terapias individualizadas a cada subtipo de linfoma basadas en las vías moleculares alteradas en cada uno ellos, con el fin de prolongar la supervivencia en las situaciones de refractariedad o recaída al tratamiento convencional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schaff LR, Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2022;140(9):971-979.
2. Mercadal S, et al. I.Guía clínica asistencial de GELTAMO para el tratamiento del linfoma cerebral primario en pacientes sin inmunodeficiencia. 2019
3. Biccler JL, et al. Risk of death, relapse or progression, and loss of life expectancy at different progression-free survival milestones in primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(10):2516-2523.
4. Fossard G, et al. Utility of post-therapy brain surveillance imaging in the detection of primary central nervous system lymphoma relapse. *Eur J Cancer*. 2017;72:12-19.
5. Kaulen LD, Baehring JM. Treatment Options for Recurrent Primary CNS Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Nov;23(11):1548-1565.
6. Pentsova E, et al. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol*. 2014;117(1):161-165.
7. Mappa, S., et al. (2013), Salvage chemoimmunotherapy with rituximab, ifosfamide and etoposide (R-IE regimen) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractory to high-dose methotrexate-based chemotherapy. *Hematol Oncol*, 31: 143-150.
8. Grommes C, et al. Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Discov*. 2017;7(9):1018-1029.
9. Lionakis MS, et al. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Cell*. 2017 Jun 12;31(6):833-843.e5.
10. Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*
11. Soussain C, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. *Eur J Cancer*. 2019;117:121-130
12. Sauter CS, et al. A phase 1 study of ibrutinib in combination with R-ICE in patients with relapsed or primary refractory DLBCL. *Blood*. 2018 Apr 19;131(16):1805-1808

MASA ABDOMINAL EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE INFECCIÓN CON VIH

CAMPUZANO SAAVEDRA, V. ⁽¹⁾; DIAZ GALVEZ, FJ ⁽¹⁾; SERRA TORAL, F ⁽¹⁾; VICENTE CAMARA, MP ⁽¹⁾;

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS

MOTIVO DE CONSULTA

Edemas en miembros inferiores (MMII) y estreñimiento.

ANTECEDENTES

- 2010: Infección por VIH estadio C3. Tratamiento con TARGA con recuento de linfocitos T CD4 >200 y carga viral no detectable. Trombo-embolismo pulmonar periférico en 2010
- 2020: neuropatía radial axonal.
- Fumador de 40 cigarrillos/día.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente varón de 48 años, acude a urgencias en septiembre de 2022 por edemas en MMII de 2 semanas de evolución, y estreñimiento de 6 días, sin náuseas ni vómitos. Había acudido dos veces antes dos semanas previas; la primera por dolor costal opresivo con la inspiración, tratado con analgésicos, y la segunda vez por aparición de edemas bilaterales en EEII. En esta última visita se descarta TVP, se le diagnostica de una posible insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), y se le pauta furosemida oral. Refiere pérdida de peso no cuantificada en el último mes y niega otros síntomas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

TA 108/ 66mmHg, FC: 110/min, SatO₂: 98%, T^a: 36,3°C

Peso: 72 Kg Talla 175 cm

BEG. Consciente y orientado. Eupneico en reposo.

AC: Rítmica, taquicárdica a 110lpm, soplo sistólico.

AP: crepitantes en bases pulmonares.

Abdomen: Abdomen distendido, doloroso a la palpación sin otros signos de peritonitis, y masa en flanco izquierdo.

EEII: Edemas bilaterales con fovea.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

HEMOGRAMA: Plaquetas 202 x10³/μL, Hb 13.7 g/dL, Leucocitos 5.5 x10³/μL

COAGULACIÓN: TTPA ratio 0.8, INR 1.1, Fibrinógeno 203.0 mg/dL

BIOQUÍMICA EN SUERO: G.O.T./AST 73 UI/L, LDH 1821.0 UI/L, CREAT 1.76 mg/dL, K 3.8 mEq/L, Na 134 mEq/L, UREA 52 mg/dL, BI. Total 0.6 mg/dL, PCR 20 mg/L, NT-proBNP 7277 pg/mL.

TAC ABDOMINO-PELVICO SIN CONTRASTE: Gran masa hipercaptante en la región centro abdominal que se ex-

tiende desde el límite inferior del páncreas hasta la región pre sacra englobando en su interior a los vasos mesentéricos, los cuales son permeables. Produce importante efecto de masa sobre el duodeno, páncreas, ambos riñones y colon. En el hemiabdomen inferior adquiere un comportamiento infiltrativo, en un asa de y a nivel de la musculatura psoas-iliaca derecha, musculatura piriforme y obturador interno y no se observa claro plano de clivaje graso. Grandes conglomerados adenopáticos rodeando los grandes vasos retroperitoneales. En el pulmón en LII se observa una masa sólida de bordes irregulares de 28 mm de eje mayor.

EVOLUCIÓN

Ingresó en la planta de cirugía para estudio de la masa abdominal. Se le realiza una biopsia por aspiración con aguja gruesa de la masa abdominal el 3º día de ingreso. En los siguientes análisis se ven aumento de los niveles de LDH y de creatinina (2307.0 UI/L, 1.89 mg/dL) y se obtienen resultados de sus niveles de ácido úrico de 23.7 mg/dL. En el 5º día de ingreso presenta ptosis palpebral derecha y dolor abdominal.

Ante la alta sospecha de linfoma que produce oclusión intestinal y datos de lisis tumoral, se realizan estudios de extensión (BMO, PET -TC), hidratación, rasburicasa y pre fase con prednisona 60 mg/m².

+ PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y DE ESTADIAJE

PET-TAC: Captación patológica difusa sobre párpado superior derecho (SUV máximo 9,2). Cavum derecho (SUV máximo 8,9). Adenopatías supradiaphragmáticas: retrofaríngeas derechas, intraparotídeas izquierdas, laterocervicales bilaterales, supraclaviculares izquierdas, cadena mamaria interna izquierda, hiliomediastínicas bilaterales (SUV máximo 9,6). Grandes conglomerados intrapulmonares bilaterales, infiltrados subpleurales, infiltración hipermetabólica patológica de la grasa intrapericárdica (SUV máximo 10,7) con masa que impronta en el ventrículo derecho. Gran masa hipermetabólica retroperitoneal y mesentérica (SUV máximo 13,3).

Actividad patológica heterogénea sobre médula ósea de esqueleto axial y apendicular, con masas de partes blandas asociadas a lesiones líticas en 3ª y 5ª costillas derechas, 6ª costilla izquierda, hueso ilíaco derecho y apófisis espinosas de D2, L1, y L4. Nódulo hipermetabólico en tejido celular subcutáneo de región parietal izquierda (SUV máximo 8,6).

Resultados de histología de la masa abdominal: Neo proliferación de características plasmocitoides en diferentes grados de positivas para CD38, CD30, p53, c-MYC, y MUM1. EBER positivo. Restricción de expresión de cadenas ligeras Kappa con un alto índice proliferativo con un Ki 67 del 95 %. Son negativas para CD20, CD19, BCL2, BCL6, CD10, ciclina D1 y ALK. Conclusión:

Linfoma plasmablastico vs Mieloma de células plasmáticas anaplásico/plasmablastico.

PROTEINOGRAMA: Componente monoclonal en gamma, IgG kappa, 0.2 g/dL.

SEROLOGIA VIRAL: CMV, VHA, VHB, VHC negativos.

Estudios de médula ósea

Morfología: Médula ósea normo celular sin alteraciones.

Citometría de flujo: negativa. Resultados son poco valorables por contaminación de SP.

Genética: Cariotipo: 46 XY. FISH: con la sonda específica para el reordenamiento del gen IGH, no muestra la presencia de

células con alteración del citado gen.

Biología molecular: Mediante amplificación de los genes de Inmunoglobulinas, cadena pesada se detecta un reordenamiento clonal (reordenamiento completo VDJH- e incompleto -DJH)

Biopsia ósea: infiltración por células positivas para CD38, CD138, CD4, IgG y C-MYC débil. Son negativas para CD20, CD79a, PAX5, CD19, CD56, CD117, HHV-8, p53, Ciclina D1 y MUM. La hibridación in situ con EBER para el Virus de Epstein Barr resultó positiva. No se observa restricción de cadenas ligeras Kappa/Lambda. Conclusión: Infiltración por linfoma plasmablástico.

Estudio de LCR: No se objetiva celularidad. Citometría de flujo: No se detectan células patológicas.

RMN cerebral: sin evidencia de infiltración cerebral ni meníngea.

DIAGNÓSTICO FINAL: LINFOMA PLASMABLÁSTICO ESTADIO IV –B

En el 8º día de ingreso, comienza con disnea súbita. Se le realiza un angio-TAC, en el que se ve que la masa engloba todo el pericardio y el tabique interventricular que comprime la arteria pulmonar. En ventrículo derecho una imagen compatible con un trombo vs infiltración en VD asociada a trombo (se confirma con ecocardiograma). Ingresa en la UCI con tratamiento anticoagulante, precisa Intubación traqueal y se inicia inmuno-quimioterapia con Daratumumab + EPOCH (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida). Una semana después se añade al esquema tratamiento con bortezomib en pauta bisemanal. Como complicaciones añadidas al síndrome de lisis tumoral, presenta derrame pleural bilateral, que precisa drenaje en lado izquierdo (citología negativa para células tumorales), desnutrición proteica, anasarca (+17 kg), úlcera exudativa pre tibial derecha y fiebre infecciosa tratada con antibióticos y anti fúngicos empíricos y posteriores ajustes según resultados cultivos (lavado bronquio alveolar: *Cándida krusei* (: ≥ 10.000 ufc/ml) y *aspergillus niger* (: ≥ 1000 ufc/ml), hemocultivos y urocultivos: *Klebsiella oxytoca*, y *Staphylococcus epidermidis* en esputo). Precisa transfusiones y G-CSF en el nadir. Tras 21 días en la UCI pasa a planta, presenta mejoría clínica progresiva, y se objetiva disminución de la masa cardiaca en un segundo ecocardiograma. Recibe el segundo ciclo completo de daratumumab-bortezomib-EPOCH a los 10 días de salir de la UCI. En el día +18 del segundo ciclo, presenta una TVP de miembro inferior izquierdo, y se mantiene la dosis de HBPM (Bemiparina 7500 UI) por trombopenia. Se realiza un PET-TC previo al 3º ciclo, con remisión completa score Deauville 3. Se le administran los siguientes ciclos en total 5 hasta la fecha, sin complicaciones relevantes, ni necesidad de ingresos ni transfusiones.

DISCUSIÓN

El linfoma linfoplasmablástico (LLP) es una variante agresiva de linfoma B de células grandes de presentación frecuentemente extra nodal o extensa con características morfológicas e inmunofenotípicas similares a las células plasmáticas, que está a menudo asociado a estados de inmunodepresión crónica. Al ser tan infrecuente (incidencia desconocida, 2-6% de linfomas en VIH), no existen protocolos de tratamiento establecidos en base a ensayos clínicos prospectivos, e incluso los análisis retrospectivos tienen pocos pacientes. La eficacia de terapias con quimioterapia convencional tipo, CHOP, EPOCH e hiper CVAD, muestran resultados sub óptimos por las frecuentes recaídas (35-40%, mediana de 7.5 meses), supervivencias cortas y respuestas aun menores en segundas líneas. Los casos tratados con la combinación de Bortezomib - EPOCH, reportan tasas de respuestas completas (RC) y SG a 5 años algo mejores, (94% y 65% respectivamente). Daratumumab un anticuerpo monoclonal dirigido a CD38, también se ha usado en un número limitado de casos de LLP con buenos resultados en combinación con quimioterapia. Actualmente está en marcha un estudio (NCT04139304) que evaluará las respuestas, seguridad y supervivencia de su adición a quimioterapia DA- EPOCH en LLP en estadios I-IV. La combinación de quimioterapia EPOCH, bortezomib y Daratumumab no se ha reportado antes. En este paciente ha sido efectiva, y no ha tenido efectos adversos inmediatos relevantes después del segundo ciclo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryu YK, Ricker EC, Soderquist CR, Francescone MA, Lipsky AH, Amengual JE. Targeting CD38 with Daratumumab Plus Chemotherapy for Patients with Advanced-Stage Plasmablastoid Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Med*. 2022 Aug. 22;11(16):4928. doi: 0.3390/jcm11164928. PMID: 36013165; PMCID: PMC9409851.
2. Roché P, Venton G, Berda-Haddad Y, Fritz S, Ivanov V, Mercier C, Colle J, Tichadou A, Fanciullino R, Lepidi H, Costello R, Farnault L. Could daratumumab induce the maturation of plasmablasts in Plasmablastic lymphoma?-Potential therapeutic applications. *Eur J Haematol*. 2021 Apr;106(4):589-592. doi: 10.1111/ejh.13584.
3. Makady NF, Ramzy D, Ghaly R, Abdel-Malek RR, Shohdy KS. The Emerging Treatment Options of Plasmablastic Lymphoma: Analysis of 173 Individual Patient Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021 Mar;21(3):e255-e263. doi: 10.1016/j.clml.2020.11.025.
4. Carbone A, Vaccher E, Ghoghini A. Hematologic cancers in individuals infected by HIV. *Blood*. 2022 Feb 17;139(7):995-1012. doi: 10.1182/blood.2020005469. PMID: 34469512.
5. Jessa R, Chien N, Villa D, Gerrie AS. Clinicopathological characteristics and long-term outcomes of plasmablastic lymphoma in British Columbia. *Br J Haematol*. 2022 Oct;199(2):230-238. doi: 10.1111/bjh.18399.
6. Tchernonog, E.; Faurie, P.; Coppo, P.... Herbaux, C.; et al. Clinical characteristics and prognostic factors of plasmablastic lymphoma patients: Analysis of 135 patients from the LYSA group. *Ann. Oncol*. 2017, 28, 843-848.
7. Florindez JA, Alderuccio JP, Reis IM, Lossos IS. Survival analysis in treated plasmablastic lymphoma patients: a population-based study. *Am J Hematol*. 2020;95(11):1344-51.

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA AUTOINMUNE TRAS VACUNACIÓN: ¿CASUALIDAD O CAUSALIDAD?

Gilabert Gutiérrez M.C.; Ballina Martín B.; Vidán Estévez J.; Ahmadi Sabbagh A.; Jano Fernández V.; Almela Gallego A.; Padilla Conejo I; Pichardo Condorhuaman L.; Rodríguez García J.A. Martínez Robles, V; Vidal Manceñido M.J.

Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de un paciente con púrpura trombótica trombocitopénica autoinmune (PTTa) grave de novo en un varón de 83 años que debuta tras la administración conjunta de la cuarta dosis de la vacuna de ARNm de Pfizer BioN-Tech bivalente (Comirnaty original / ómicron BA.4-5) y de la vacuna antigripal (Fluad Tetra).

- **Motivo de consulta:**

Varón de 83 años que ingresa en medicina interna por cuadro de astenia intensa, debilidad generalizada de una semana de evolución con gingivorragia ocasional y petequias diseminadas, así como episodio de hematuria autolimitado.

Refería, como antecedente, la administración de la 4ª dosis de la vacuna ARNm de Pfizer BioNTech bivalente (Comirnaty original / ómicron BA.4-5) junto con la vacuna antigripal (Fluad Tetra) doce días antes.

Presentaba un hemograma previo, solicitado por su médico de familia tres días antes de la vacunación, normal: leucocitos: 4900/μL (46,4% neutrófilos) hemoglobina (Hb) 15,1 g/dL y plaquetas 160000 /μL.

- **Historia clínica:**

Antecedentes personales: Sin alergias medicamentosas conocidas e independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Artritis gotosa, fibrilación auricular, adenocarcinoma de próstata en 2003 que recibió Radioterapia y que se encuentra en remisión. Tumor vesical localizado en 2018 con revisiones bianuales, sin datos de progresión.

Intervenciones quirúrgicas: adenocarcinoma de próstata en 2003, hernia inguinal izquierda en 2013 y resecciones transuretrales por tumor vesical localizado en 2018.

Tratamiento habitual: Rivaroxaban e Hidroferol.

- **Exploración física:**

A su ingreso en Medicina Interna presentaba palidez muco-cutánea y buen relleno capilar distal. Se apreciaban un hematoma en codo derecho de 3 x 4 centímetros y discretas lesiones petequiales por la superficie corporal. Exploración neurológica normal.

En la anamnesis por aparatos: cabeza y cuello sin alteraciones ni sangrados salvo sequedad de mucosas. A la auscultación cardiopulmonar se evidencia arritmia a 80 latidos por minuto y murmullo vesicular sin ruidos sobreañadidos. El abdomen era blando, depresible y no doloroso. Sin organomegalias palpables. Miembros inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

- **Pruebas complementarias:**

La analítica al ingreso: Hemograma: leucocitos: 3800L/μL (74% neutrófilos), hemoglobina (Hb) 9.8 g/dL, volumen corpuscular medio: 94.1 fL y plaquetas 12.000 /μL. Coagulación con INR 1.37 tasa de protrombina 67% y fibrinógeno 435 mg/dL. Test de Coombs directo negativo y Frotis de sangre periférica con presencia de 1.2% de esquistocitos. Bioquímica con creatinina (Cr) 1.18 mg/dL, filtrado glomerular (FG): 57 ml/min, lactato deshidrogenasa (LDH) 762 U/L, bilirrubina total (BT): 3.7 mg/dL a expensas de bilirrubina indirecta (BI) 3 mg/dL, proteína C reactiva (PCR): 4.2 mg/L y procalcitonina (PCT): 0.07 ng/mL.

SOSPECHA DIAGNÓSTICA

Microangiopatía trombótica secundaria frente a Púrpura trombótica trombocitopénica autoinmune (PTTa) en estudio.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Inicialmente ingresa en MI por sospecha de microangiopatía trombótica en probable relación a neoplasia, ya que el paciente presentaba, como antecedente, dos neoplasias (adenocarcinoma y tumor vesical) por lo que se solicitaron niveles de ADAMTS-13 y se inició tratamiento con plasma fresco congelado (PFC) y corticoides.

A las 8 horas del ingreso, se observó empeoramiento del estado general con Glasgow 8 (O2V1M5) por lo que se le realizó un TAC craneal urgente en el que se descartó hemorragia. Analíticamente presentaba hemograma: Hb: 8,8 g/dL, plaquetas: 16000/ μ L, INR: 3,2, TP del 70% y bioquímica con LDH: 806 U/L, BT: 4 mg/dL, BI: 3,3 mg/dL y PCR 4,4 mg/L.

Esto motivó la llamada a nuestro servicio para comenzar, de forma urgente, recambios plasmáticos (RP) asociados al corticoide.

Tras el segundo RP mejoró la clínica neurológica y en 24 horas se confirmó el diagnóstico de PTTa con niveles de ADAMTS 13 de 0% y con presencia de Inhibidor ADAMTS 13 a título alto en paciente con antecedente de vacunación reciente.

Tras comenzar los RP se observó una mejoría del estado neurológico del paciente, pero ante la persistencia de trombocitopenia, con cifras de plaquetas de 70000/ μ L y niveles de ADAMTS13 (repetidos semanalmente) menores del 5%, tras 5 RP, se inició Rituximab en el 9 RP a dosis de 375 mg/m² semanal, cuatro dosis. Tras 10 recambios plasmáticos y por persistencia de la trombocitopenia, se solicitó Caplacizumab que inició en el 10 RP con cifras de plaquetas de 13.000/ μ L. Los niveles de ADAMTS 13 tras 9 y 17 RP se mantuvieron en 0% y, tras 20 RP, alcanzaron cifras de 34.4%.

Como complicaciones durante el ingreso se detectó un urocultivo positivo para *S. haemolyticus* y *Corynebacterium U.* así como un cultivo de esputo positivo para levaduras. Ambos resolviéndose con tratamiento antibiótico y antifúngico.

Al alta tras 33 días ingresado presentó: hemograma: leucocitos: 5500 / μ L, neutrófilos: 4370 / μ L, Hb: 10,2 g/dL y plaquetas: 77000/ μ L con coagulación normal. Niveles de ADAMTS 13 al alta de 34,4% y bioquímica con Cr: 0,83 mg/dL, FG: 81 ml/min y de LDH: 121 U/L.

Durante el ingreso el paciente recibió como tratamiento: 22 RP, corticoides con dosis ajustada a peso (1.5mg/Kg/día), 4 dosis de Rituximab y 23 dosis de Caplacizumab que continuaron tras el alta hasta completar pauta. Actualmente se encuentra en seguimiento en consultas externas.

DISCUSIÓN

La PTT es una enfermedad rara hematológica con una incidencia en España de 2,67 casos por millón de habitantes al año. Es un tipo de microangiopatía trombótica que se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia secundaria a la formación de microtrombos (principalmente estos dos primeros), lo cual puede producir daño a distintos niveles de intensidad variable. La PTTa es la forma más frecuente (más del 90% de los casos). Se producen autoanticuerpos de tipo IgG (en un 75% de los casos) dirigidos contra la actividad de ADAMTS 13.

El déficit de esta proteasa conduce a un aumento de multímeros de muy alto peso molecular del Factor Von Willebrand y la agregación de plaquetas acompañante. Es una enfermedad potencialmente mortal a pesar de un manejo terapéutico adecuado (10-20%) y consiste en dos pilares bien establecidos: los recambios plasmáticos como principal tratamiento y, por otra parte, la terapia inmunosupresora con corticoides y Rituximab.

Los estudios han demostrado que la PTTa puede ser causada por diversos factores que incluirían las infecciones, la gestación, las neoplasias, las enfermedades autoinmunes y las vacunas.

La PTTa inducida por vacunas se describe en la literatura ya en 1960. Frick et al. comunicaron un episodio de PTT 24 horas después de la vacunación contra la fiebre tifoidea, lo que les sugirió que la vacunación podría ser un factor desencadenante. Desde entonces, se han documentado algunos episodios raros de PTTa tras la vacunación, en particular frente a agentes virales, sobre todo con la neumocócica, la influenzae y la rabia y, desde abril de 2021, se ha notificado una asociación temporal entre la vacuna contra el COVID-19 y un número, cada vez mayor, de casos de novo y recaídas de PTTa.

En aquellos casos documentados de PTTa tras la vacunación antigripal y la vacunación contra Covid-19 el tiempo tras la misma y el desarrollo de la enfermedad fue entre 5 y 14 días y entre de 5 a 37 días, respectivamente. En el caso de la vacuna Covid, la mediana de aparición de los síntomas fue de 12 días, presentándose en casi todos los pacientes tras los 30 días.

El desarrollo de procesos autoinmunes tras la vacunación parece ser debida al mimetismo molecular, la propagación de epítopos y la activación policlonal, si bien el mecanismo que desencadena la formación de anticuerpos anti-ADAMTS13 sigue sin comprenderse bien.

La vacunación es una herramienta muy útil para controlar y prevenir la propagación de enfermedades. Diversos estudios han demostrado que la vacunación es eficaz en la prevención de hospitalizaciones y muertes por SARS-CoV-2. Por lo que la regulación de su seguridad es de suma importancia.

Se han notificado eventos adversos de vacunas en todo el mundo. Los más frecuentes tras la vacunación contra el COVID-19 varían desde eventos simples como cefalea, fiebre y fatiga hasta graves como miocarditis, reacciones anafilácticas, trombosis y trombocitopenia inmunitarias inducidas por la vacuna (VITT).

En nuestro caso, se presenta un hemograma tres días previos a la vacunación, rigurosamente normal (tabla 1). Comenzando con la clínica cuatro días después. Dado que había recibido de forma simultánea la vacuna contra el Covid-19 y antigripal no podemos tener clara la asociación con ninguna, aunque sí que se demuestra una relación temporal consistente entre la vacunación y la enfermedad.

Nuestro paciente presentó un curso refractario, que fue solventado gracias a la combinación de RP, corticoides, Rituximab y Caplacizumab.

Como conclusión obtenemos que la PTTa es una afección rara pero potencialmente mortal, por lo que hay que sospecharla también en procesos que puedan activar la autoinmunidad, tales como las vacunas. Proponemos incidir en la importancia de los estudios de farmacovigilancia ya que pueden ayudar a aumentar la seguridad de las campañas de vacunación.

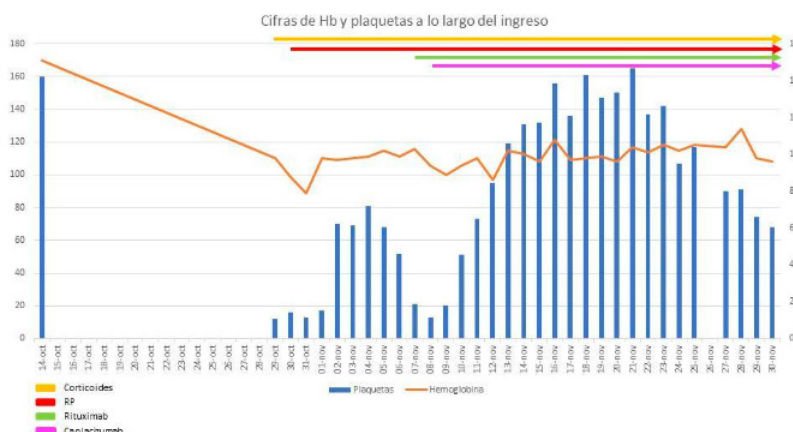


Tabla 1: evolución de cifras de Hb y plaquetas a lo largo del ingreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castellano, M. E. M., Izquierdo, C. P., González, A., Llorente, A. V., Ferreiras, D. V., Sebastián, E., ... & GEA, S. A. G. (2022). Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Medicina Clínica (English Edition)*, 158(12), 630-e1.
2. Peyvandi, F., Scully, M., Kremer Hovinga, J. A., Cataland, S., Knöbl, P., Wu, H., ... & Tersago, D. (2016). Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 374(6), 511-522.
3. Emma Hammami, MD,1,* Mathilde Lamarque, MD,2 Olivier Aujoulat, PhD,3 Agathe Deblquis, MD,1 Bernard Drénou, MD,2 Inès Harzallah, MD, Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura After BNT162b2 COVID-19 Vaccine: Case Report and Literature Review. *Lab Med*. 2022. Nov 3;53(6):e145-e148.
4. Eva Laverdure1 | Catherine Sperlich2 | Susan Fox2. Refractory immune TTP following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine successfully salvaged with caplacizumab. *J Thromb Haemost*. 2022 Jul;20(7):1696-1698.
5. Vanessa Alexandra Buetler 1†, Nada Agbariah 2†, Deborah Pia Schild 3, Fabian D. Liechti 4, Anna Wieland 2, Nicola Andina 2, Felix Hamann 1*‡ and Johanna A. Kremer Hovinga 2*‡ Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following mRNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2: Case Report and Mini-Review of the Literature. *Front Med (Lausanne)*. 2022 May 17;9:890661.
6. Gaetano Giuffrida,1* Uros Markovic,1,2,3* Annalisa Condorelli,1,4 Marianna Calagna,1,4 Stephanie Grasso,1 Andrea Dumino,1,4 Carla Riccobene,1 Angelo Curto Pelle,1,4 Guido Zanghi5 and Francesco Di Raimondo1. Relapse of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following mRNA COVID-19 vaccination: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2022 Nov 1;107(11):2661-2666.
7. P. J. Dias1 and S. Gopal2. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura following influenza vaccination *Anaesthesia*. *Journal of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland*. 2009, 64, pages 444-446.

SÍNDROME FEBRIL Y DOLOR ÓSEO

Gómez Úbeda, Sandra Patricia¹; Rey Búa, Beatriz¹; Román Molano, Luz Gema²; Alejo Alonso, Elena; Díez-Campelo, María¹; Agomás Jiménez, Eduardo³; Puertas Martínez, Borja¹; Hernández Sánchez, Alberto¹; Azibeiro Melchor, Raúl¹; Vidriales Vicente, Belén¹; Puig Morón, Noemí¹; Yeguas Bermejo, Ana; Sierra Pacho, Magdalena¹.

(1) Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca)

(2) Hospital San Pedro Alcántara (Cáceres)

(3) Hospital General Río Carrión (Palencia)

INTRODUCCIÓN

La etiología más frecuente de los síndromes febriles son los procesos infecciosos, siendo la primera causa en pacientes inmunodeprimidos como es el caso de los pacientes hematológicos. Sin embargo, hay que tener presente otras causas en el diagnóstico diferencial como origen tóxico-farmacológico, enfermedades inflamatorias o proceso neoplásicos. Dada la complejidad de nuestros pacientes debemos tener en cuenta estas posibles etiologías para un diagnóstico y abordaje correcto.

Motivo de consulta

Síndrome febril y dolor óseo.

Historia clínica/anamnesis

Varón de 62 años diagnosticado en octubre de 2020 de Leucemia Aguda Linfoblástica (LLA) ProB, cariotipo hiperdiploide, reordenamiento clonal de la cadena pesada por biología molecular y mutación de TP53. El paciente recibe tratamiento de inducción según protocolo PETHEMA para LLA, con mínima positiva del 2%, realizándose reinducción con FLAGIDA, persistiendo mínima positiva. Se inicia inmunoterapia con Inotuzumab 3 ciclos más Blinatumumab 2 ciclos alcanzando finalmente respuesta completa (RC) con mínima negativa (EMR negativa) (10-4) y programándose trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos para consolidar respuesta. En el momento del ingreso al trasplante alogénico, el paciente presentaba síndrome febril con dolor óseo en ambas rodillas sin signos inflamatorios, tras varios días de antibioterapia con persistencia de la clínica se decidió realizar una gammagrafía con leucocitos marcados.

Exploración física: sin hallazgos relevantes.

Pruebas complementarias

- Analítica al trasplante: Hb 109 g/L, Leucocitos 6.15×10^9 /L (fórmula normal), Plaquetas 250×10^9 /L.
- Gammagrafía con leucocitos marcados: captación a nivel tibial, fundamentalmente derecha sugerente de proceso inflamatorio/infeccioso a nivel óseo. Posteriormente permanece afebril tras 72h de antibioterapia, por lo que se inicia el acondicionamiento de intensidad reducida desapareciendo el dolor el día antes de la infusión (11/08/2021).

Historia actual

Tras siete meses después del trasplante (marzo/2022) el paciente reingresa por síndrome febril refractario a antibioterapia oral con posible foco articular óseo por dolor en la cara interna de las tibias. Se inició antibioterapia empírica y corticoterapia. En la analítica presentaba como única citopenia anemia de 88 g/L. Así como PCR elevada (5.65g/dL). Se realizó el PET-TC como parte del estudio de síndrome febril persistente donde, se puede observar en la imagen, presenta múltiples focos de captación a nivel óseo en la tibia y también a nivel ganglionar sugestivos de infiltración tumoral. Ante sospecha de recaída se realizó medulograma, realizándose aspirado de médula ósea en región esternal. Persistiendo el

paciente en RC con EMR negativa y quimerismo completo. Sin embargo, ante la persistencia de la clínica clínica se decidió realizar aspirado de médula ósea dirigido en las lesiones captantes del PET-TC a nivel de las mesetas tibiales, objetivándose por morfología una infiltración del 33% (tibia derecha) y un 11% (tibia izquierda), con presencia de células inmaduras, de mediano tamaño, con alta relación núcleo/citoplasma y presencia de vacuolización. Siendo la morfología similar al diagnóstico. Compatible, por tanto, con recaída de la leucemia aguda post-trasplante alogénico.

La citometría de flujo (CMF) identificó una infiltración del 45% por una población inmadura representada en amarillo, linfocito B, de tamaño y complejidad intermedio-alto, 45 débil, con expresión aberrante de CD38 sin CD10 y sin CD20, pero sin expresión de CD13. En esta muestra de médula ósea la quimera era mixta del 49,7%. FISH normal, cariotipo no valorable (no mitosis) con persistencia de mutación de TP53 y los mismos reordenamientos clonales del IgH del diagnóstico. Se decide ampliar estudio y hacer el fenotipo completo. Incluyendo el panel linfocito B de Euroflow. Con todo ello, se observó que los blastos adquirirían expresión de MPO y CD15, perdiendo expresión de CD79alfa y CD66 citoplasmático. Además, eran negativos para CD64 y CD14. Se realizó así mismo, el CD22 intracitoplasmático para descartar Leucemia Aguda Bifenotípica (imagen derecha). Tras la caracterización inmunofenotípica completa, se trataría de una Leucemia Mieloblástica (LMA) con expresión aberrante de CD19. En este punto, se planteó el diagnóstico diferencial entre una LLA-B con recaída extramedular con switch a una mieloblástica con expresión aberrante de CD19 vs LMA con expresión aberrante de CD19 de novo relacionada con tratamiento previo.

DISCUSIÓN

Las leucemias generalmente se adhieren a su linaje comprometido de diferenciación durante el curso de la enfermedad, por lo que es poco frecuente un cambio de linaje celular. Sin embargo, ocasionalmente, las células leucémicas pueden sufrir una alteración inmunofenotípica completa convirtiéndose de un linaje celular a otro, particularmente en asociación con quimioterapia o en la recaída. La mayoría de los casos que se someten a un cambio de linaje se presentan originalmente como LLA-B que recae como LMA, siendo raras las transformaciones en sentido contrario.

Para establecer el diagnóstico de switch, es necesario conocer la línea temporal desde el diagnóstico hasta la recaída. Según la literatura publicada, el tiempo medio del switch es corto, entre 15 días y 6 meses. Y en el caso de la Leucemia Aguda relacionada con tratamiento, el tiempo es mayor, mínimo 2 años. En nuestro caso, nos orienta más a un switch por este motivo. Para explicar la patogenia del switch leucémico se han propuesto 3 hipótesis. En primer lugar, el modelo de la dediferenciación, donde se producirían alteraciones genéticas que reprograman la célula stem hacia linfocito o mielocito dando lugar a un clon leucémico que adquiere la capacidad de diferenciación hacia otra línea celular. En el modelo de transdiferenciación, se producirían mecanismos genéticos o epigenéticos que harían que el progenitor comprometido diera lugar a una línea celular diferente. Por último, en el modelo del progenitor común, un progenitor no comprometido tendría capacidad de diferenciarse tanto a una línea mielocito como linfocito. Es necesario, además, respaldar el diagnóstico de switch con la presencia de alteraciones moleculares o citogenéticas idénticas al diagnóstico, que respalden la naturaleza clonal. Como se observa en nuestro caso, dado que el cariotipo era hiperdiploide con reordenamiento clonal de la cadena pesada por biología molecular en ambos momentos, así como mutación de TP53 (al diagnóstico y a la recaída).

Existe también la teoría, de que podrían existir alteraciones moleculares o genéticas, en el momento del diagnóstico, que podrían suponer un subclon no detectado con las técnicas habituales (y sí, por ejemplo, en estudios con separación celular), que sean seleccionados progresivamente por el tratamiento y llegando a ser el clon dominante en la recaída. Sin embargo, son necesarios realizar más estudios sobre muestras al diagnóstico y en la recaída que proporcionen información sobre la arquitectura clonal de las leucemias agudas y los procesos de selección responsables de la resistencia a los medicamentos y la aparición de clones en recaídas impulsadas por la terapia.

DIAGNÓSTICO FINAL

LLA-B con recaída extramedular con switch a LMA con expresión aberrante de CD19

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

El paciente recibió nuevamente quimioterapia (esquema FLAGIDA) y dado que presentaba CD19 se planteó la opción de recibir terapia CART, pero dado que se trataba de un switch a LMA junto con deterioro clínico progresivo no fue candidato a recibir dicha terapia y falleció.

PARA RECORDAR

1. El diagnóstico integrado es imprescindible para establecer un diagnóstico definitivo.
2. El estudio completo demostró un switch fenotípico a línea mieloide, con diagnóstico de LMA con expresión aberrante de CD19.
3. Los cambios inmunofenotípicos en una posible recaída pueden ser debidos a la aparición de una leucemia de novo relacionada con el tratamiento previo, pero más raramente también puede ser la consecuencia de un switch de línea, siendo de apoyo el estudio citogenético y molecular para establecer una correcta orientación diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bin Wu et al. Am J Pathol. 2017;148.
2. JJM van Dongen et al. Leukemia. 2012; 26.
3. Rossi et al. Am J Haematolog.2021;27

CASOS CITOLÓGICOS

ANEMIA MACROCÍTICA Y NEUTROPENIA DE LARGA EVOLUCIÓN EN PACIENTE JOVEN

Tamayo Velasco A¹, Golvano Guerrero EM¹, Martínez García G², Bourgeois García ML¹, Urrutia Rodríguez SY¹, Jiménez García MT¹, Sánchez Rodríguez A¹, Gómez García L¹, De la Fuente Graciani I¹, Caballero Berrocal JC¹, Bombín Canal C¹, Cebeira Moro MJ¹, Pérez González S¹, Pérez Martínez C¹, Herrera Robles KA¹, Aguilar Monserrate GX¹, García de Coca A¹, Cuello García R¹, Peñarrubia Ponce MJ¹.

(1)Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Valladolid.

(2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario Valladolid.

INTRODUCCIÓN

La infiltración medular producida por diversas enfermedades, especialmente hematológicas, produce citopenias en sangre periférica. El frotis de sangre periférica, la clínica de cada paciente, estudios inmunológicos y microbiológicos iniciales permiten orientar la sospecha diagnóstica. En numerosas ocasiones se requiere de estudios medulares mediante aspirado de médula ósea y, a veces, biopsia para el correcto diagnóstico[1].

La coexistencia de diversas entidades como hallazgos relevantes en los estudios medulares es infrecuente. Quizás, más extraordinario resulta cuando son patologías de baja incidencia. Si el análisis exhaustivo y minucioso de los estudios citomorfológicos es fundamental en el diagnóstico hematológico, en este tipo de situaciones cobra mayor relevancia para enfocar el correcto tratamiento.

A continuación, mostramos un caso en el cuál aparecen diversas entidades en los estudios medulares en una paciente joven con un cuadro de citopenias periféricas.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Anemia macrocítica y neutropenia de larga evolución.

Mujer de 36 años sin alergias conocidas, trabaja como enfermera en nuestro centro.

Antecedentes personales

Varices bilaterales. Tromboflebitis superficial hace más de 10 años

Intervenciones quirúrgicas: Safenectomía derecha en junio de 2022, en tratamiento con Bemiparina 5000 UI/24h.

Enfermedad actual

Paciente que acude a consultas externas por astenia de un aproximadamente 1 año de evolución sin síntomas B y constatarse anemia leve y neutropenia leve-moderada en analítica del 30/04/2022. Revisando analíticas previas ya presentaba una anemia y neutropenia leves.

Exploración física

Constantes en rango. ECOG 1.

Adenopatía laterocervical derecha de 0,5 cm, supraclavicular izquierda de 0,5 cm.

Auscultación cardiopulmonar: rítmica, sin soplos con murmullo vesicular conservado.

Abdomen: blando y depresible con ruidos conservados. No se palpan masas ni megalias.
 EEEI: equimosis postsafenectomía, sin edemas ni signos de TVP.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

1. Hemograma (junio de 2022): Hemoglobina 7.9 gr/dL, VCM 128.2 fL, Hematocrito 25%, Leucocitos 2960/mcl (Neutrófilos 490/mcl), Plaquetas 133000/mcl. Reticulocitos 2.4%.

2. Frotis de sangre periférica (junio de 2022): Segmentados 20%, Linfocitos 77%, Eosinófilos 2%, Basófilos 1%. Presencia de un 17% de tricoleucocitos. Serie roja: Anisopoiquilocitosis 1+. Hipocromía 1+. Plaquetas: Disminuidas

3. Bioquímica (junio de 2022): Iones y función hepática en rango. Transferrina, Ferritina, Fólico y Vitamina B12 normales. LDH 141 UI/L, Beta 2 microglobulina 1.84 mg/L. Proteinograma con aumento de proteínas de fase aguda.

4. Mielograma (julio de 2022): aspirado y biopsia de cresta ilíaca derecha. Muestra con contenido medular abundante y grumo normal.

a) Descripción

Médula ósea hipocelular (2/5), con alto contenido en grasa.

- Serie megacariocítica: Presencia de megacariocitos abundantes (2-3/200), muy grandes e intensamente hiperlobulados. Algunos gigantes.
- Serie mieloide: Muy escasa en todos los estadios. Morfológicamente no valorable.
- Serie eritroide: En porcentaje normal, con moderada diseritropoyesis. Índice mielo-eritroide: Muy bajo (0.3), por severa hipoplasia granulocítica.
- Contenido linfocitario muy incrementado (56%) [Figura 1].
 - Linfocitos de aspecto patológico (85%): Grandes, con amplio citoplasma y prolongaciones y núcleo con cromatina algo laxa.
 - Linfocitos morfológicamente normales (15%).
- Sistema mononuclear-fagocítico escaso.
- Llama la atención la elevada cantidad de mastocitos tanto en el grumo como en la celularidad suelta, observándose campos en los que alcanza el 5%, suponiendo en torno al 1% de la celularidad global. Estos mastocitos no son morfológicamente normales, existiendo bastantes elementos fusiformes, aunque con granulación conservada.

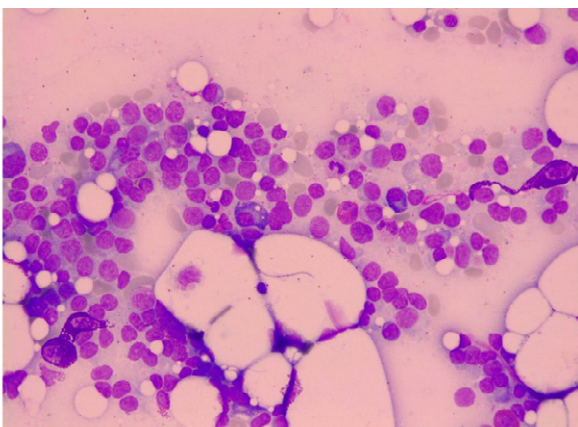


Figura 1 (40x): Infiltrado monomorfo de linfocitos atípicos junto con aumento de mastocitos.

B. Tinción de Perls: Patrón compatible con sobrecarga férrica.

- Hierro macrofágico: Aumentado.
- Hierro sideroblástico: Aumentado (70% de sideroblastos).
 - Sideroblastos tipo I: 20%.
 - Sideroblastos tipo II: 8%.
 - Sideroblastos tipo III: 3%.
 - Sideroblastos en anillo: 39%.

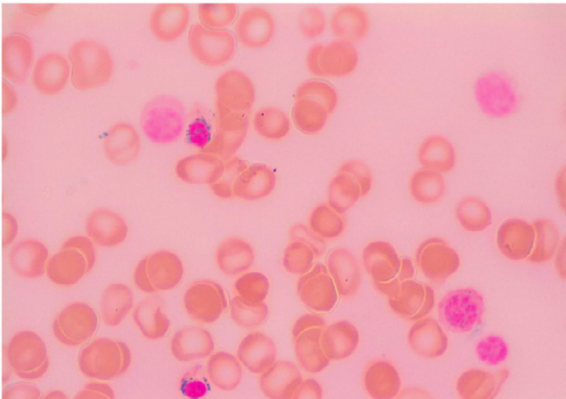


Figura 2 (100x): Sideroblastos en anillo en tinción de Perls.

Juicio clínico

- Médula ósea hipocelular, con relación mielo-eritroide muy disminuida, compatible con infiltración morfológica sugestiva de Tricoleucemia.
- Diseritropoyesis con 39% de sideroblastos en anillo, sugestivo de Síndrome Mielodisplásico con displasia unilínea.
- Aumento porcentual de mastocitos, de aspecto patológico <25%.

5. Biopsia de médula (julio de 2022): Extensa infiltración intersticial por células linfoides de tamaño pequeño e intermedio con núcleos redondeados/ovoides con cromatina granujienta y nucléolo poco evidente. El estudio inmunohistoquímico muestra en las células neoplásicas expresión de CD20 y BRAF. Se observa también entre un 6% y un 10% de mastocitos alargados o poligonales (Tryptasa +).

- Diagnóstico: extensa infiltración intersticial por proceso linfoproliferativo de bajo grado de fenotipo B, compatible con Tricoleucemia. Presencia de 6-10% de mastocitos.

6. Citometría de Flujo en médula ósea (julio de 2022): 29% de linfocitos de tamaño grande y fenotipo aberrante que expresan CD20++, CD19++, IgK +, CD11c+, CD103+, CD200+.

- Juicio clínico: Fenotipo inmunológico compatible con Síndrome linfoproliferativo B Kappa tipo Tricoleucemia.

7. Estudio de Citogenética (Cariotipo) en médula ósea (julio de 2022): 46,XX[20].

8. Estudio de Citogenética (Hibridación In Situ) en médula ósea (julio de 2022): el estudio de HIS con sondas específicas de las regiones 5q, 7q, C-8 y 20q no revela la presencia de alteración en ninguna de estas regiones.

9. Estudio de Biología Molecular en médula ósea (julio de 2022):

- Mutación en BRAF (V600E): positiva.
- Mutación en SF3B1 (exones 14-16; LRG_624): mutada.

10. Estudio inmunológico (julio de 2022): IgG 952 mg/dL (rango 700-1500), IgA 117 mg/dL (rango 50-232), IgM 84.6 mg/dL (rango 45-240).

11. Triptasa sérica (agosto de 2022): 8.3 ng/mL.

DIAGNÓSTICO

Tricoleucemia

Síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo y displasia unilínea (SMD-SA-DU) por OMS 2017 / SMD con pocos blastos y mutación de SF3B1 (SMD-SF3B1) OMS 2022.

Aumento medular porcentual de mastocitos sin criterios de Mastocitosis Sistémica.

TRATAMIENTO

Cladribina subcutánea 9.8 mg diarios durante 5 días (16 al 20/08/2022).

EVOLUCIÓN

Buena tolerancia al tratamiento Cladribina. Como complicaciones presenta una celulitis en extremidad inferior, recibiendo Amoxicilina-Clavulánico y factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). Posteriormente ha presentado anemia y trombopenia severas, bien toleradas y controladas con Eritropoyetina, sin precisar soporte transfusional.

A los 5 meses de tratamiento (25/01/2022) presenta recuperación de cifras en hemograma con hemoglobina 14.6 gr/dL, VCM 109 fL, Neutrófilos 6920/mcl. Se realiza aspirado de médula ósea en enero de 2023 compatible con remisión completa morfológica, pero EMR positiva por inmunofenotipo. Persiste la diseritropoyesis, pero se observa una disminución de los mastocitos con respecto a médula ósea del diagnóstico.

Actualmente la paciente presenta excelente estado general, con analítica básica normal y está pendiente de recibir tratamiento de consolidación con Rituximab para erradicar la EMR.

DISCUSIÓN

La Tricoleucemia es un Síndrome Linfoproliferativo Crónico de células B inmaduras. Suele presentarse en edad adulta con citopenias periféricas secundarias a la infiltración medular, especialmente neutropenia y anemia. Por otro lado, los SMD asocian una serie de alteraciones morfológicas en uno o varias líneas hematopoyéticas, siendo la más frecuente la displasia de la serie roja. Son más frecuentes en edad avanzada, debutando con citopenias como consecuencia de las alteraciones displásicas de cada línea celular. La anemia suele ser ligeramente macrocítica. Finalmente, la mastocitosis sistémica es una enfermedad muy infrecuente que puede estar asociada a una enfermedad hematológica, habitualmente neoplasia de estirpe mieloide (LMMC, SMD, LMA, NMPC...)[1].

Teniendo en cuenta las características fundamentales de estas entidades, nos encontramos ante una paciente con una infiltración del 56% de tricoleucocitos en médula ósea, entendiendo las citopenias periféricas como secundarias a esta enfermedad. El aspecto de menor concordancia se encontraba en el altísimo VCM asociado a la anemia y diseritropoyesis medular. Objetivando un 39% de sideroblastos en anillo se amplió la biología molecular del gen SF3B1 y la citogenética implicada en

los SMD. Por último, el aumento de mastocitos se relacionó con la enfermedad mieloide (SMD), descartándose mastocitosis sistémica asociada al presentar menos de un 15% de mastocitos en la biopsia de médula, menos de un 25% de mastocitos de aspecto patológico en el aspirado medular (bastantes elementos fusiformes, aunque con granulación conservada) y la normalidad de la triptasa sérica.

Con estas consideraciones se decidió tratar la Tricoleucemia al ser la probable responsable de la clínica y citopenias de la paciente, catalogándose el SMD-SA-DU con aumento de mastocitos asociado como un hallazgo casual intercurrente.

Reevaluada la enfermedad tras el tratamiento con Cladribina, se observa una recuperación completa de las citopenias y de la clínica asociada. Continúa observándose una diseritropoyesis moderada con un descenso global de mastocitos. El VCM se mantiene ligeramente elevado como podría corresponder con la diseritropoyesis y el tratamiento con Cladribina[1].

La hiperplasia de mastocitos morfológicamente normales a pesar de ser infrecuente, existen estudios que la relacionan con patología hematológica como hallazgo casual. Un estudio español lo asocia de manera más frecuente a las neoplasias linfoides (26.78%), seguido de los SMD (25%)[2]. Por tanto, esta hiperplasia de mastocitos morfológicamente normales podría estar relacionada con ambas entidades y, de hecho, el tratamiento con Cladribina ha descendido el porcentaje global de los mismo en médula ósea.

CONCLUSIONES

La correlación entre los hallazgos morfológicos (Tricoleucemia, SMD-SA-DU e hiperplasia de mastocitos) y la clínica del paciente ha sido fundamental para enfocar el correcto tratamiento y buena evolución.

La mastocitosis sistémica asociada a enfermedad hematológica se relaciona habitualmente con neoplasias de estirpe mieloide, sin embargo, la hiperplasia de mastocitos morfológicamente normales podría relacionarse tanto con patología linfoides como mieloide.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 La citología óptica en el diagnóstico hematológico. Autores: Soledad Woessner; Lourdes Florensa. Edición 5.
2. ¿En qué contexto podemos observar hiperplasia de mastocitos morfológicamente normales? Póster. Congreso de la SEHH. Año 2016.

PACIENTE CON DOLOR LUMBAR Y SÍNDROME CONSTITUCIONAL

Alejo, E¹; Díaz de la Pinta, FJ²; Blanco, O²; Alonso, D¹; Navarro, JM¹; Puertas, B¹; Gómez, S¹; Hernández, A¹; Puerta, C¹; García, P¹; Zapata, E¹; Yeguas, A¹; Sierra, M¹; Azibeiro, R¹; Vidriales, MB¹; Pérez Moran, JJ³; Avendaño, A1; Baile, M1; Cabero, A1; De Ramón, C¹; García-Bacelar, A¹; Cabrero M¹; López-Corral, L¹; Gutiérrez, N¹; Rey-Búa, B¹

(1) Servicio de Hematología, Complejo Universitario Asistencial de Salamanca, Salamanca

(2) Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Universitario Asistencial de Salamanca, Salamanca

(3) Sección de Citometría de Flujo, Complejo Universitario Asistencial de Salamanca, Salamanca

INTRODUCCIÓN

La leucemia/linfoma linfoblástica aguda B (LLA-B) es una neoplasia caracterizada por la proliferación de células precursoras linfoides de estirpe B en médula ósea, sangre periférica y órganos linfoides. Es la forma más frecuente de leucemia aguda linfoblástica (LLA), correspondiendo entre el 80-85% de los casos.

MYC (c-MYC) es un factor de transcripción implicado en muchos puntos del ciclo celular y su sobreexpresión provoca la proliferación anómala. Se descubrió inicialmente en el Linfoma de Burkitt pero puede reordenarse en otras entidades como el linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) o el linfoma plasmablastico. También se puede encontrar en LLA-B aunque de manera infrecuente y conjuntamente con el reordenamiento BCL2 en el contexto de LLA-B secundaria a linfoma folicular.

En este contexto, es importante diferenciar las neoplasias de células B maduras de las neoplasias inmaduras, ya que el esquema terapéutico va a ser diferente. En el diagnóstico diferencial de estas entidades es necesario la realización de inmunofenotipo así como alteraciones citogenéticas que consigan categorizar mejor las entidades, contribuyendo a la correcta tipificación y estratificación, así como el posterior esquema de tratamiento.

CASO CLÍNICO

Historia clínica

Mujer de 67 años, con antecedente de cardiopatía isquémica crónica, que acude a urgencias en junio de 2022 por un cuadro de dolor continuo y progresivo dorsolumbar de dos meses de evolución, con mal control analgésico a pesar de opioides, irradiado en los últimos días a hemiabdomen superior, junto con síndrome constitucional con pérdida de 5 kg en el último mes.

Exploración física

Regular estado general, palidez mucocutánea y taquipnea en reposo. Abdomen globuloso, distendido y doloroso a la palpación en epigastrio sin datos de irritación peritoneal. Edema con fóvea bilateral hasta ambas rodillas.

Pruebas complementarias

- Hemograma: Hb 12.3 g/dL, leucocitos 19210/μL (fórmula normal), plaquetas 181000/μL
- Bioquímica: creatinina 1.16 mg/dL, FG 49 mL/min/1.73m², LDH 5583 U/L, ALT 52 U/L, AST 103 U/L, NT-proBNP 1017 pg/mL, PCR 9.42 mg/dL.

Se realiza TAC abdomino-pélvico urgente con imágenes sospechosas de neoplasia urotelial sincrónica de pelvis renal derecha, vejiga urinaria y uréter distal derecho diseminado con carcinomatosis peritoneal, ingresando a cargo de Urología para estudio. En los siguientes días, presenta melenas, realizándose gastrocolonoscopia en la que se objetivan úlceras gástricas y lesión ulcerada en colon derecho de 3-4 cm y otras dos de menor tamaño en colon distal. Se revisan imágenes del TAC abdominal en el contexto de la historia clínica, siendo sugerente de un proceso linfoproliferativo con

linfomatosis peritoneal (dada la afectación difusa renal, vesical y del sistema excretor junto con adenopatías, esplenomegalia, y afectación difusa peritoneal).

Evolución analítica

Hb 7.9 g/dL, leucocitos 4540/μL (neutrófilos 1040/μL, linfocitos 1700/μL, monocitos 1450/μL), plaquetas 64.000/μL; creatinina 0.85 mg/dL, FG 71 mL/min/1.73m², LDH 7226 U/L, NT-proBNP 2420 pg/mL, PCR 12.45 mg/dL, PCT 0.78 ng/mL.

Frotis de sangre periférica: anemia y trombopenia, con linfocitos vacuolados, sin presencia de células inmaduras ni rasgos displásicos en ninguna de las tres series.

La paciente pasa a cargo de Hematología, realizándose médula ósea (MO):

- **Medulograma:** MO hiper celular monomorfa, con infiltración por un 94% de células de aspecto inmaduro, con abundantes vacuolas intracitoplasmáticas, de tamaño mediano, algunas de ellas con 1-2 nucleolos. Sugerente de LLA L3 (FAB).
- **Inmunofenotipo:** 53% de células tumorales TdT+ y CD38+, CD45+ débil, CD10+, CD79a+, CD19 y CD22+ débil, compatible con infiltración por LLA estadio B común.
- **FISH:** reordenamiento del gen C-MYC, con fusión C-MYC/IGH y fusión C-MYC/BCL2, sugiriendo la presencia de un linfoma "doble-hit".
- **Anatomía patológica (AP):** Médula hiper celular con infiltración difusa (85% del total) por una población de células linfoides de tamaño pequeño-mediano, con núcleo hiper cromático homogéneo, de apariencia blástica, en ausencia de componente de células grandes o de áreas con aspecto de cielo estrellado TdT+ 80%, CD10+ intenso difuso, BCL2+ en el 80%; con CD20-. Hallazgos compatibles con leucemia/linfoma linfoblástico.
- **Biopsias de tubo digestivo:** infiltración difusa por leucemia/linfoma linfoblástico con inmunofenotipo idéntico a MO.
- **PET-TAC:** se confirma afectación supra e infradiaphragmática.
- **Punción lumbar:** sin infiltración.

Diagnóstico final: leucemia/linfoma linfoblástico estadio IV-BE, con cariotipo complejo (trisomía del 7, 8, 11 y 21) con reordenamientos de BCL2 y c-MYC

Tratamiento y evolución: ante alta masa tumoral con parámetros de turn-over celular se inicia prefase con metilprednisolona 1 mg/kg. Dadas las características de la paciente (edad, estado basal) y comportamiento de la enfermedad, se optó por iniciar tratamiento según esquema DA-EPOCH (con omisión de Rituximab por ausencia de expresión). Recibe el C1D1 el 07/07/22, con buena tolerancia al tratamiento.

Como complicaciones, presentó esofagitis vírica por Herpes con resolución completa con Aciclovir, y síndrome de Sweet variante histiocitoide (habiéndose descartado infiltración por la enfermedad de base) resuelto con corticoide tópico y sistémico. En PET-TC de reevaluación tras primer ciclo, se objetiva respuesta parcial. Posteriormente, recibe el resto de los ciclos, con las dosis ajustadas, con buena tolerancia, recibiendo el último ciclo (C6) el 05/11/22. Se realiza PET-TC tras fin de tratamiento, siendo sugerente de respuesta completa metabólica. Recibe posteriormente 2 dosis de MTX a altas dosis como profilaxis de SNC.

Se realiza nueva BMO en enero 2023 estando la paciente en respuesta completa con mínima residual negativa.

DISCUSIÓN, CONCLUSIONES E INTERÉS DEL CASO

Las neoplasias de precursores B y las neoplasias maduras de célula B están bien definidas en la clasificación de la WHO 20221. El linfoma de Burkitt está incluido dentro de las neoplasias maduras y el reordenamiento de c-MYC fue descubierto por primera vez en esta entidad, aunque está descrito en otras neoplasias maduras. Además, el reordenamiento de c-MYC se puede

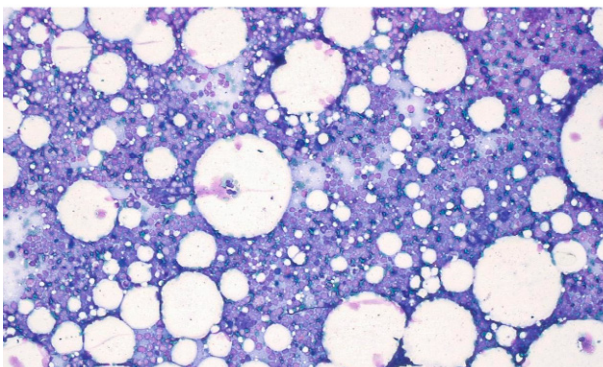
observar en leucemias agudas linfoblásticas B (LLA-B), aunque de manera muy infrecuente, siendo muy bajo el porcentaje de pacientes que presentan de manera aislada este reordenamiento. Aunque sí está descrito su alteración en leucemias derivadas de linfomas foliculares junto con el reordenamiento de BCL2.

En la clasificación actual de la WHO 2022, existe una entidad denominada "linfoma B difuso de célula grande/linfoma de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2". También incluido dentro de la ICC 2021,2. Es un grupo heterogéneo, pero como características inmunofenotípicas pueden expresar CD20, CD79a, cadena ligera, aunque también puede haber algún caso que sea positivo para TdT sin que sea una neoplasia precursora^{3,4}. En estas entidades la célula tumoral presenta características morfológicas similares a las células de Burkitt, con intensa basofilia y vacuolas intracitoplasmáticas. Sin embargo, en las actuales clasificaciones no existe una entidad bien diferenciada en aquellas neoplasias precursoras de estirpe B con estos reordenamientos, quizás sea por la baja incidencia de estas.

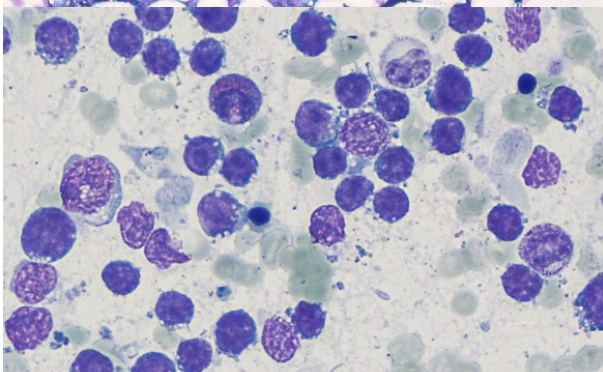
La diferenciación entre estas entidades con TdT positivo y linfoma de alto grado (en su mayoría con reordenamientos de c-MYC y BCL2) de las neoplasias precursoras, tipo LLA-B resulta muchas veces complicado. Para ello, podría ser imprescindible la realización de biopsia de órgano o de médula ósea, para ver el tipo de infiltración. Ya que las neoplasias precursoras presentarían unas características anatomopatológicas más agresivas, con infiltración en sábana y desestructuración del órgano y sin embargo, en las infiltraciones por neoplasias maduras aunque agresivas/alto grado, preserva la arquitectura ganglionar o medular³⁻⁵.

Es importante diferenciar bien ambos escenarios, así como valorar la expresión clínica de cada patología y las características basales del paciente para elegir el mejor tratamiento. En nuestro caso, aunque el diagnóstico final por las características de la infiltración medular por anatomía patológica sugerían una neoplasia precursora B, aunque por edad no era candidata a un tratamiento intensivo dentro del protocolo de LLA-B se planteó la opción de usar un esquema más intensivo y que es curativo en linfomas de alto grado como es el R-DA-EPOCH.

Para concluir, es importante la correcta caracterización de las entidades, así como valorar incluir nuevas entidades en las clasificaciones ya que cada vez conocemos más alteraciones moleculares y realizamos más pruebas diagnósticas que nos ayudan a conocer mejor patologías que antes no podíamos clasificar y así estudiar nuevos esquemas de tratamiento para estas entidades que puedan beneficiar a los pacientes y realizar un consenso en base a nuevos diagnósticos y tratamientos.



Paciente con dolor lumbar y síndrome constitucional, MOx10



Paciente con dolor lumbar y síndrome constitucional, MOx50

BIBLIOGRAFÍA

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748.
2. Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Arch*. 2023 Jan;482(1):11-26. doi: 10.1007/s00428-022-03448-8. Epub 2022 Nov 24.
3. Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Tousseyn T, Barrionuevo C, Nakamura S, Jaffe ES. New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders. *Virchows Arch*. 2023 Jan;482(1):227-244.
4. Ok CY, Medeiros LJ, Thakral B, Tang G, Jain N, Jabbour E, Pierce SA, Konoplev S. High-grade B-cell lymphomas with TdT expression: a diagnostic and classification dilemma. *Mod Pathol*. 2019 Jan;32(1):48-58.
5. Bhavsar S, Liu YC, Gibson SE, Moore EM, Swerdlow SH. Mutational Landscape of TdT+ Large B-cell Lymphomas Supports Their Distinction From B-lymphoblastic Neoplasms: A Multiparameter Study of a Rare and Aggressive Entity. *Am J Surg Pathol*. 2022 Jan 1;46(1):71-82.

UNA LUZ CITOLÓGICA EN LA OSCURIDAD.

Jano Fernández V., Gilbert Gutiérrez M.C., Sánchez-Real Linacero J., Castellanos Alonso M., Fuertes Núñez M., Rondón García F., Almela Gallego A., Padilla Conejo I., Martínez Robles V., Vidal Manceñido MJ., Rodríguez García JA.

Servicio de Hematología del Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN

Varón de 61 años sin antecedentes de interés, diagnosticado de Mieloma múltiple IgG kappa en muy buena respuesta parcial, después de recibir 4 ciclos con el esquema Bortezomib, Talidomida y dexametasona (VTD) y 2 ciclos con esquema Daratumumab asociado a VTD, que ingresa en nuestro servicio para realización de aféresis de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP).

HISTORIA CLÍNICA

Durante este ingreso, tras el primer procedimiento de aféresis, el paciente refiere malestar general con fiebre. Se extraen hemocultivos (HC), con resultado negativo, y se realiza un segundo procedimiento de aféresis dada la poca rentabilidad del primero. Se decide dejar 24 horas en observación, y ante la estabilidad clínica y hemodinámica del paciente se decide alta a su domicilio.

Acude a consultas externas de trasplante quince días después de la aféresis, refiriendo empeoramiento del estado general con fiebre de forma continua, asociado a náuseas y vómitos en los últimos cinco días, y dolor de tipo cólico en hipocondrio izquierdo. Estaba en tratamiento con Amoxicilina-Clavulánico, sin mejoría clínica, por lo que se decide añadir Ciprofloxacino.

Dos días después de la consulta acude a Urgencias por empeoramiento del estado general, por lo que se decide su ingreso en Hematología.

EXPLORACION FÍSICA

Únicos hallazgos a destacar: región adyacente a catéter venoso central ligeramente hiperémica.

Abdomen: blando, depresible, ligera molestia en hipocondrio izquierdo a la palpación profunda.

Se palpa esplenomegalia de unos tres centímetros por debajo del reborde costal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Analíticas:** -Hemograma: leucocitos: 2400/ μ L, (neutrófilos: 690/ μ L), hemoglobina: 12,3 g/dL y plaquetas: 50.000/ μ L. Bioquímica: proteína C reactiva (PCR): 112 mg/L, procalcitonina: 0.58 ng/mL, IST: 6%, ferritina: 1412 ng/mL. Resto de parámetros dentro de los rangos de normalidad.
- **Microbiología:** Hemocultivos negativos. Coprocultivo negativo, incluida la toxina de *C. difficile*. Urinocultivo con escasas colonias de *Cándida albicans*. Serologías negativas, incluyendo VIH.
- **TAC abdomino-pélvico:** esplenomegalia masiva de 19 cm. Hígado de tamaño y morfología normales.

Durante el ingreso persiste con fiebre, a pesar de antibioterapia de amplio espectro y de la retirada del catéter venoso central. Además, se objetiva pancitopenia, esplenomegalia, ferritina y receptor soluble de Interleucina-2 elevados (RSIL-2), por lo que se solicita la realización de un aspirado de médula ósea (AMO) como parte del estudio de fiebre de origen

desconocido, y para descartar una linfocitosis hemofagocítica (HLH).

- **Aspirado de médula ósea:** medulograma ligeramente hiper celular, con buena representación de las tres series hematopoyéticas. Se observan escasos fenómenos de hemofagocitosis, con histiocitos fagocitando fundamentalmente hematíes (figura 1), e histiocitos con parásitos intracelulares alargados, con dos núcleos pequeños adheridos (figura 2). También se observan escasos parásitos extracelulares entre los copos medulares. Estos parásitos son compatibles morfológicamente con Leishmanias.

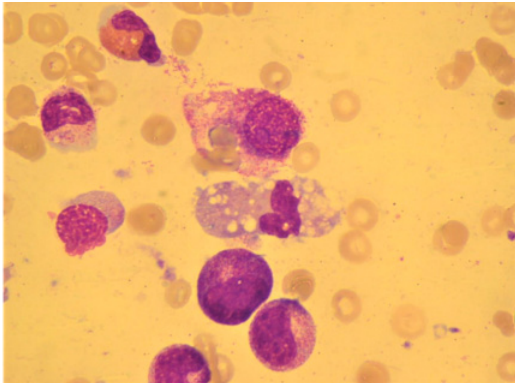


Figura 1. Aspirado de médula ósea (May Grunwald- Giemsa) mostrando eritrofagocitosis por un macrófago.

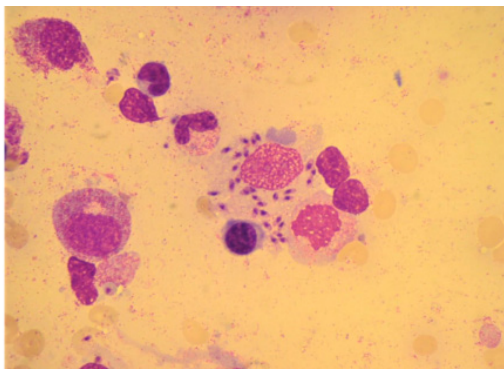


Figura 2: Aspirado de médula ósea (May Grunwald- Giemsa): Amastigotes de Leishmania intracelulares en macrófago.

Se comenta el caso con Microbiología y se solicita PCR de Leishmania en médula ósea y sangre periférica, resultando ambas positivas. Se pide también una serología frente al parásito, que es negativa.

DIAGNÓSTICO

Leishmaniosis visceral y Linfocitosis hemofagocítica secundaria

EVOLUCIÓN

Se inicia tratamiento con Anfotericina B a dosis de 3 mg/Kg, que se aumenta posteriormente a 4 mg/Kg por persistencia de la fiebre. A pesar de esto el paciente presentó un shock séptico, que precisó soporte en UVI durante 3 días con aminas. Todos los estudios microbiológicos realizados (hemocultivos, urocultivos, coprocultivos, cultivo de exudado pericatéter, PCR CMV y virus respiratorios, serologías...) fueron negativos.

Se solicitó TAC torácico-abdomino-pélvico, donde a la esplenomegalia ya conocida (ahora con áreas de atenuación periféricas sugestivas de infartos esplénicos) se suma hepatomegalia homogénea. Se describen también pequeños focos de atenuación en vidrio deslustrado en ambos lóbulos pulmonares superiores, de probable origen infeccioso. Por este motivo, se solicita un lavado broncoalveolar donde se determina una PCR positiva para *Pneumocystis jirovecii*, por lo que se inició tratamiento con Trimetoprima/sulfametoxazol.

Ante la persistencia de fiebre y la no mejoría clínica del paciente, y dado que el RSIL-2 sigue en aumento y persisten los signos compatibles con HLH, se decide iniciar tratamiento con Dexametasona e Inmunoglobulinas.

Pasados veinte días se reevalúa la situación de la enfermedad mediante AMO donde, en relación con el medulograma del diagnóstico, se siguen viendo histiocitos con presencia de Leishmanias en su citoplasma, aunque en menor proporción que en el estudio previo. También se siguen observando fenómenos aislados de hemofagocitosis.

Veinticinco días después del diagnóstico, y a pesar de haber desaparecido la fiebre, inicia clínica neurológica consistente en alucinaciones visuales de las que el paciente es consciente, acompañadas de somnolencia y ecolalia. Se solicitan TAC y RMN craneal, sin hallazgos patológicos, por lo que se procede a realizar una punción lumbar, donde se obtiene líquido cefalorraquídeo (LCR) transparente sugerente de inflamatorio.

En este momento, nos planteamos como posibles diagnósticos diferenciales que puedan justificar este cuadro neurológico:

Que sea tóxico-medicamentoso por Anfotericina B, encefalitis de origen infeccioso (cultivos, serologías y PCR de *Leishmania* negativos), encefalitis autoinmune (anticuerpos negativos) o que sea en el contexto de la HLH.

Por todo ello, y aunque también coincida con la retirada de la Anfotericina B, la presencia de bandas oligoclonales en LCR sugerentes de inflamación sistémica, y la mejoría clínica del paciente coincidente con el descenso de los parámetros asociados a HLH nos inclina a pensar que el cuadro neurológico estuviese en relación con la HLH.

Al alta el paciente permanece afebril, con mejoría de todos los parámetros asociados a HLH, con pauta descendente de corticoides y Septrim. Se decide administrar Anfotericina B de forma profiláctica cada tres semanas. Se realiza también nueva determinación serológica para *Leishmania*, que resulta positiva, y nueva PCR en sangre periférica, que resulta negativa.

DISCUSIÓN

La Leishmaniosis visceral (LV), también conocida como Kala-azar, se trata desde 2015 de una enfermedad de declaración obligatoria en nuestro país. Según el último informe disponible publicado por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), entre los años 2017 y 2018 se han notificado en España 776 casos, con una incidencia menor a 1/100.000 habitantes por año. En nuestro centro, en los últimos diez años se han comunicado siete casos, cuatro de ellos LV.

Aunque se distinguen más de 20 especies de *Leishmania*, en España la enfermedad está causada por *L. infantum*. En la mayor parte de los casos, se trata de una zoonosis, transmitida por un mosquito del género *Phlebotomus*, siendo el principal reservorio el perro. Sin embargo, se han informado casos de contagio entre personas por transmisión vertical, venérea, transfusión de hemoderivados y en forma de antropozoonosis.

Tras la picadura, el parásito invade y se replica en los macrófagos del hospedador, evadiendo las repuestas inmunes innata y celular. El período de incubación es generalmente de dos a seis meses, pero puede extenderse desde semanas a dos años. El establecimiento de los síntomas suele ser insidioso o subagudo, con malestar general, fiebre, pérdida de peso y esplenomegalia (con o sin hepatomegalia) de semanas o meses de evolución. Se objetivan también de forma frecuente anemia y trombocitopenias de origen central (por supresión medular), hemólisis y secuestro esplénico.

La enfermedad es letal sin tratamiento, e incluso del 10%, o más con tratamiento. El retraso en el diagnóstico, que ocurre de forma frecuente en zonas con baja incidencia, la ictericia, la anemia severa y la co-infección por VIH están asociados con incremento de la mortalidad.

El diagnóstico definitivo de LV requiere la demostración del parásito mediante frotis (siendo el AMO de elección) o cultivo en tejido (por lo general, médula ósea o bazo) y el aislamiento del parásito en cultivos in vitro. La demostración de anticuerpos específicos, antígenos o ADN del parásito en muestras de sangre periférica y test serológicos serán procedimientos secundarios.

El tratamiento incluye el uso de Anfotericina B como primera línea, también se encuentran disponibles los fármacos antimoniales pentavalentes, y la Miltefosina (primer tratamiento vía oral para la LV, que ha demostrado más eficacia frente a *L. donovani*).

Por otro lado, la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es una complicación grave pero poco frecuente de la LV. Consiste en un estado hiperinflamatorio producido por desregulación de la autoinmunidad por parte de los linfocitos natural Killer, linfocitos T citotóxicos y mastocitos que conlleva una destrucción tisular, así como la activación de la cascada de citoquinas.

Detectarlo a tiempo es importante ya que cuando es secundaria, del 60 al 70% de los pacientes que lo presentan mejoran al instaurar el tratamiento de la enfermedad de base.

En cuanto a nuestro caso, es importante destacar el papel fundamental que desempeñó el examen microscópico de la médula ósea en un paciente con fiebre persistente de más de veinte días a pesar de tratamiento antibiótico, con todos los cultivos repetidamente negativos, y que cumplía otros criterios de Linfohistiocitosis hemofagocítica, que fue la sospecha clínica inicial.

Aunque no había mucha presencia de Leishmanias en la médula ósea, su identificación y características morfológicas fueron suficientes para orientar las pruebas microbiológicas y confirmar la sospecha diagnóstica de leishmaniosis.

La sensibilidad estimada del examen citomorfológico en estos casos puede variar entre el 50-100%, pudiendo haber falsos negativos principalmente por la poca experiencia del citomorfólogo, o por el bajo número de células infectadas por el parásito.

La identificación de la leishmaniosis visceral en este caso es todavía más trascendente porque el paciente ya comenzó con clínica infecciosa en el momento del procedimiento de aféresis. Por este motivo, se decidió desechar los PHSP obtenidos, ante la posibilidad de que pudieran estar contaminados, y se han enviado muestras para realización de PCR de *Leishmania* al Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud del Carlos III (todavía no hemos recibido el resultado porque el caso es reciente).

BIBLIOGRAFÍA

1. S. Woessner, L. Florensa La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5a edición. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y hemoterapia; 2006.
2. Visceral leishmaniasis: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 15 de febrero 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-clinical-manifestations-anddiagnosis?search=leishmania&source=search_result&selectedTitle=2~110&usage_type=default&display_rank=2#H17
3. Leishmaniasis visceral: tratamiento - UpToDate [Internet]. [citado 15 de febrero 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-treatment?search=leishmania%20tratamiento&source=search_result&selectedTitle=2~110&usage_type=default&display_rank=2
4. Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AY, Chen LY. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev.* 2016 Nov;30(6):411-420.
5. Resultados de la vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2020.

COMUNICACIONES

IDENTIFICACIÓN DEL PERFIL DE RIESGO DE TROMBOSIS ASOCIADA A COVID-19

Jano Fernández V., Gilbert Gutiérrez M.C., Sánchez-Real Linacero J., Castellanos Alonso M., Fuertes Núñez M., Rondón García F., Almela Gallego A., Padilla Conejo I., Martínez Robles V., Vidal Manceñido MJ., Rodríguez García JA.

Servicio de Hematología del Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN

Uno de los fenómenos descritos con mayor frecuencia en la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) es el desarrollo de eventos trombóticos donde están implicados: anomalías de la coagulación, activación del complemento, liberación de citoquinas, hiperactividad plaquetaria y disfunción endotelial.

OBJETIVOS

Conocer el perfil de presentación de los procesos trombóticos tras COVID-19 severo e identificar los factores clínicos y biomarcadores predictores de alto riesgo de trombosis.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo observacional del tipo casos y controles en 189 pacientes que precisaron ingreso hospitalario en nuestro centro por infección moderada o severa por SARS-CoV-2.

Se incluyeron 63 pacientes que tuvieron eventos trombóticos durante el ingreso o en los seis meses posteriores y 126 controles.

La asociación entre variables cualitativas se analizó mediante la prueba de Chi-cuadrado, prueba exacta de Fisher y Odds Ratio (OR, 95% IC). Las variables continuas se compararon mediante la prueba t-Student siguiendo distribuciones normales. Previamente se utilizó un análisis de varianza para evaluar las diferencias entre los grupos.

RESULTADOS

La media de edad fue de $72 \pm 13,2$ años, rango: 44-96 y ratio M:F de 1,3, similar en ambos grupos. Las tasas de enfermedad arterial y venosa fueron del 52,4% y 47,6% respectivamente, destacando entre la primera el accidente cerebrovascular (54.4%) y el infarto de miocardio (30.3%); y el tromboembolismo pulmonar (70%) entre la segunda. El diagnóstico se produjo en urgencias, durante el ingreso o en los 6 meses posteriores a partes iguales.

Pese a recibir profilaxis con HBPM tras el alta el 8.6% de los pacientes sufrieron un evento trombótico posterior, aunque se elevó al 22.6% entre los que no la recibieron. Cuando se produjo una complicación trombótica post-hospitalización se observó una clara relación temporal: en las dos primeras semanas el 80% fueron de tipo arterial, lo que únicamente ocurrió en un tercio de las acontecidas después de dos semanas.

Se observó además diferencia en la evolución, de modo que el 47,1% de los que desarrollaron eventos venosos estaban ya asintomáticos después del 6º mes, lo que únicamente ocurrió en el 26,1% de los procesos arteriales ($p < 0,05$). El haber desarrollado un evento trombótico influyó de forma determinante en la mortalidad (42.5% vs. 3%) y cuando aquel tuvo localización arterial (52.2% vs. 29.4%).

La edad ≥ 65 años, donde ocurrieron el 81.8% de las trombosis arteriales y el 73.3% de las venosas, junto con los antecedentes de síndrome metabólico, de neoplasia o de eventos tromboticos previos fueron los que mostraron de forma independiente un mayor riesgo de complicaciones tromboticas y mortalidad. El 20% de los pacientes que sufrieron trombosis tenían antecedente de trombosis venosa previa, más de 30 veces superior a lo observado en el grupo control ($p < 0,05$), lo que además duplica el riesgo de fallecimiento. Los eventos tromboticos fueron también cuatro veces más frecuentes en pacientes con antecedentes neoplásicos ($p < 0,05$). Por el contrario, el hábito tabáquico o los antecedentes de patología inmune, insuficiencia cardíaca o vasculopatía no mostraron asociación con ninguno de los acontecimientos [Tabla 1].

El hallazgo de un D-Dímero superior a 1.000 ng/mL al ingreso o a 10.000 ng/mL durante el ingreso fue significativamente mayor en el grupo de los que tuvieron trombosis (OR:2,1 y OR=6,5; $p < 0,05$), especialmente tromboembolismo venoso [tabla 2]. La elevación de la PCR > 100 , procalcitonina, creatina kinasa (CK), ferritina o interleucina IL-6 al ingreso fueron habituales en todos los grupos, sin diferencias significativas entre ellos (NS).

En más del 90% de los pacientes con trombosis, y en todos los casos en que fue de localización arterial, se observó aumento de la Troponina > 13 , algo que solo sucedió en la mitad de los que no la presentaron ($p = 0,008$). El perfil lipídico está alterado en torno al 40% de los pacientes, pero no se observó una mayor afectación en pacientes con trombosis.

En un 47,4% de los casos y el 38,5% de los controles, se evidenció la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes (AAF), habitualmente de bajo título y sin relevancia clínica, aunque el escaso tamaño muestral no permitió observar diferencias significativas.

En el análisis multivariante [tabla 3] se analizó el efecto de la combinación de los factores que mostraron mayor efecto en el univariante:

- a) Aunque la presencia de síndrome metabólico (diabetes, HTA o dislipemia) en pacientes > 65 años aumentó el riesgo de desarrollar trombosis, no fueron suficientes para identificar a los pacientes en riesgo al ingreso ($p = 0,118$). La incorporación del antecedente de trombosis previa a los criterios clínicos establecidos anteriormente triplicó el riesgo (OR: 2,97; $p = 0,005$), especialmente de trombosis venosa.
- b) La concurrencia de la elevación de dos biomarcadores (DD > 1.000 ng/dL y CK > 200 U/L) identificó también a pacientes con mayor riesgo de trombosis (OR= 2,75; $p = 0,019$), más evidente en eventos arteriales.
- c) Aunque el antecedente de trombosis previa de cualquier tipo aumentó por si mismo el riesgo, especialmente de trombosis venosa (OR: 2,88; $p < 0,003$), la combinación de la tríada clínica (edad > 65 años + síndrome metabólico + trombosis previa) con cualquiera de las tres alteraciones analíticas relevantes (DD > 1000 ng/dL, Troponina > 13 o CK > 200 U/L ng/dL) permitió identificar un grupo de alto riesgo trombotico (OR > 3 ; $p < 0,05$), presente en el 35% de los que desarrollaron un evento venoso.
- d) Finalmente, la elevación conjunta de DD > 1000 y CK > 200 U/L en los pacientes con edad > 65 años que además tenían el antecedente de síndrome metabólico y trombosis previa permitió identificar a un grupo de pacientes de muy alto riesgo de trombosis (OR: 15,15; $p = 0,004$), especialmente de eventos venosos. Aunque únicamente el 13% de los pacientes con trombosis reunían todos los criterios, se trata del grupo de pacientes de especial interés.

CONCLUSIONES

- 1.- La COVID-19 severa genera en los seis primeros meses un alto riesgo de eventos trombóticos, similar de tipo arterial y venoso. La profilaxis con heparinas de bajo peso molecular tras el alta disminuyó de forma significativa el riesgo, aunque el 8,6% de los eventos sucedieron a pesar de ella.
- 2.- El tromboembolismo pulmonar supuso el 70% de las de tipo venoso, mientras que la afectación cerebral y cardíaca representaron el 85% de las de tipo arterial. Las tasas de mortalidad y secuelas de las trombosis arteriales duplicaron a las de localización venosa tras los seis primeros meses de seguimiento.
- 3.- El antecedente trombótico previo constituye el factor de riesgo clínico con mayor asociación al desarrollo de eventos trombóticos, y los niveles elevados de D-Dímero >1000 ng/dL y creatin-kinasa (CK) >200 U/L fueron los biomarcadores de mayor valor predictivo de entre todos los analizados.
- 4.- La combinación de tres factores clínicos (edad superior a 65 años, síndrome metabólico y trombosis previa), junto con la elevación de estos dos biomarcadores al ingreso (D-Dímero >1000 ng/dL y CK >200 U/L) supuso el mayor riesgo de desarrollar un evento trombótico (OR: 15,2).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Al-ani F, Chehade S, Lazo-langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020;192:152-60.
- 2.- Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1578-89.
- 3.- Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020;69(12):1181-9.
- 4.- Escher R, Breakey N, Lämmle B. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and Ddimers in COVID-19 inpatients. *Thromb Res.* 2020;192:174-5.
- 5.- García-Ortega A, de la Rosa D, Oscullo G, Castillo-villegas D, López-reyes R, Martínez-García M. Coagulation disorders and thromboembolic disease in COVID-19: review of current evidence in search of a better approach. *J Thorac Dis.* 2021;13(2):1239-55.
- 6.- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876-7.
- 7.- Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2529-43.
- 8.- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6.

ANEXOS

	Global (n= 189)	Casos (n= 63)	Controles (n= 126)	P-value	Odds Ratio (IC 95%)	Fallecidos (n= 24)	No Fallecidos (n= 165)	P-value	Odds Ratio
Edad (media ± DE)	72 ± 13.2	73.6 ± 12.5	71.2 ± 13.5	0.17		77.2 ± 13.2	71.2 ± 13.1		
> 65 años	137 (72.5%)	49 (77.8%)	88 (69.8%)	0.301	NS (0.75-3.06)	20 (83.3%)	129 (78.2%)		
Diabetes	23,3%	25,4%	22,2%	0.63	1.19 (0.59-2.41)	33,3%	21,8%	0.22	1.79 (0.71-4.52)
HTA	56,6%	60,3%	54,8%	0.47	1.26 (0.68-2.32)	66,7%	55,2%	0.29	1.63 (0.66-4.01)
Dislipemia	50,8%	50,8%	50,8%	1.0	1* (0.55-1.83)	41,7%	52,1%	0.34	0.66* (0.28-1.56)
I. Cardíaca	12,7%	11,1%	13,5%	0.64	0.80* (0.31-2.05)	12,5%	12,7%	0.98	0.98* (0.27-3.57)
Ictus/ AIT	14,3%	15,9%	13,5%	0.66	1.21 (0.52-2.82)	20,8%	13,3%	0.33	1.71 (0.58-5.05)
Vasculopat.	9,0%	12,7%	7,1%	0.21	1.89 (0.69-5.17)	8,3%	9,1%	0.90	0.91* (0.20-4.25)
TEP /TVP	7,4%	20,6%	0,8%	<0.01	32.5 (4.14-255.05)	12,5%	6,7%	0.32	2 (0.52-7.76)
Tromb. Art.	5,3%	9,5%	3,2%	0.08	3.21 (0.87-11.82)	8,3%	4,8%	0.48	1.78 (0.36-8.95)
Pat. Inmune	7,9%	9,5%	7,1%	0.57	1.37 (0.47-4.03)	0,0%	9,1%	-	0*
Tabaquismo	12,7%	12,7%	12,7%	1.0	1* (0.40-2.48)	8,3%	13,3%	0.5	0.59* (0.13-2.69)
Neoplasia/QT	4,8%	9,5%	2,4%	0.04	4.32 (1.04-17.87)	12,5%	3,6%	0.074	3.79 (0.88-16.28)

Tabla 1. Prevalencia de antecedentes clínicos en el grupo de casos y controles y su asociación con la mortalidad.

ANEXOS

	Controles (n= 126)	Casos (n= 63)	P-value Controles Casos	Odds Ratio (IC 95%)	T. Venosa (n= 30)	P-value Controles T. Venosa	T. Arterial (n= 33)	P-value Controles T. Arterial
FNG >500 (ingreso)	97/124 (78,2%)	37/58 (63.8%)	0.048	0.49 (0.25-0.97)	19/28 (67.9%)	0.324	18/30 (60%)	0.059
D-Dímero (ingreso)								
- >500 ng/mL	89/120 (74,2%)	44/51 (86.3%)	0.107	2.19 (0.89-5.37)	25/29 (86.2%)	0.225	19/22 (86,4%)	0.284
- >1.000	53/120 (44,2%)	32/51 (62.7%)	0.03	2.13 (1.09-4.17)	21/29 (72.4%)	0.007	11/22 (50,0%)	0.647
- >10.000	5/120 (4,2%)	13/51 (25.5%)	<0.001	7.87 (2.63-23.5)	11/29 (37.9%)	<0.001	2/22 (9,1%)	0.296
D- Dímero (evolutivo)								
- >500	107/126 (84,9%)	53/59 (89.8%)	0.49	1.57 (0.59-4.16)	27/30 (90,0%)	0.573	26/29 (89,7%)	0.768
- >1.000	72/126 (57,1%)	42/59 (71.2%)	0.076	1.85 (0.95-3.60)	24/30 (80,0%)	0.022	18/29 (62,1%)	0.681
- >10.000	8/126 (6,3%)	18/59 (30.5%)	<0.001	6.48 (2.6-16.02)	13/30 (43,3%)	<0.001	5/29 (17,2%)	0.069
PCR (ingreso)								
- >5	123/124 (99,2%)	54/57 (94.7%)	0.093	0.15 (0.02-1.44)	28/29 (96,6%)	0.344	26/28 (92.9%)	0.087
- >100	59/124 (47.6%)	23/57 (40.4%)	0.423	0.75 (0.4-1.41)	11/29 (37.9%)	0.410	12/28 (42.9%)	0.681
Ferritina >400 (ingreso)	68/92 (73,9%)	30/44 (68.2%)	0.542	0.76 (0.34-1.66)	14/20 (70%)	0.782	16/24 (66,7%)	0.608
Procalcitonina >0,5 (ingreso)	22/109 (20.2%)	9/54 (16.7%)	0.675	0.79 (0.34-1.86)	6/29 (20.7%)	1.0	3/25 (12,0%)	0.41
LDH >250 (ingreso)	91/114 (79,8%)	38/48 (79.2%)	1.0	0.96 (0.42-2.21)	21/24 (87,5%)	0.567	17/24 (87,5%)	0.413
IL-6 >10 (ingreso)	15/22 (68,2%)	8/10 (80%)	0.681	2.33 (0.4-13.61)	5/5 (100%)	0.283	3/5 (60,0%)	1.0
CK >200 (ingreso)	25/106 (23,6%)	19/53 (35.8%)	0.132	1.81 (0.88-3.71)	9/25 (36%)	0.213	10/28 (35,7%)	0.228
Troponina >13 (ingreso)	13/24 (54,2%)	22/24 (91.7%)	0.008	9.31 (1.78-48.7)	8/10 (80,0%)	0.251	14/14 (100%)	0.003

Tabla 2. Biomarcadores en ambos grupos de pacientes y según el tipo de trombosis.

ANEXOS

	Controles (n= 126)	Casos (n: 63)	P-value (Controles vs. Casos)	Odds Ratio (IC 95%)	T. Venosa (n= 30)	P-value (Controles vs. T. Venosa)	T. Arterial (n= 33)	P-value (Controles vs. T. Arterial)
Edad (> 65 años)	88/126 (69.8%)	49/63 (77.8%)	0.301	1.51 (0.75-3.06)	22/30 (73.3%)	0.825	27/33 (81.8%)	0.196
Síndrome metabólico (Diabet/HTA/Dislipem)	88/126 (69.8%)	49/63 (77.8%)	0.301	1.51 (0.75-3.06)	22/30 (73.3%)	0.825	27/33 (81.8%)	0.196
Edad >65 años + Síndrome metabólico	68/126 (54%)	42/63 (66.7%)	0.118	1.71 (0.1-0.91)	18/30 (60%)	0.684	24/33 (72.7%)	0.074
DD>1000 + CK >200	14/102 (13.7%)	14/46 (30.4%)	0.019	2.75 (1.18-6.4)	7/25 (28%)	0.092	7/21 (33.3%)	0.036
Edad >65 años + Síndrome metabólico + Trombosis previa	16/126 (12.7%)	19/63 (30.2%)	0.005	2.97 (1.4-6.29)	10/30 (33.3%)	0.012	9/33 (27.3%)	0.058
Edad >65 años + Síndrome metabólico + Trombosis previa + DD>1000 + CK>200	1/102 (1%)	6/46 (13%)	0.004	15.15 (1.77- 129.85)	4/25 (16%)	0.004	2/21 (9.5%)	0.075
Edad + S. Metabólico + Trombosis previa + DD>1000 o Troponina>13	9/121 (7.4%)	12/54 (22.4%)	0.01	3.56 (1.4-9.05)	9/29 (31%)	0.002	3/25 (12%)	0.432
Edad + S. Metabólico + Trombosis previa + DD>1000 o Troponina>13 o CK >200	11/124 (8.9%)	13/58 (22.4%)	0.018	2.97 (1.24-7.11)	10/29 (34.5%)	0.001	3/29 (10.3%)	0.730

Tabla 3. Análisis multivariante de la combinación de factores asociados al riesgo de trombosis.

IMPACTO DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO EN AMILOIDOSIS AL. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Alejo, E¹; Alonso, D¹; Navarro, JM¹; Puertas, B¹; Gómez, S¹; Hernández, A¹; Puerta, C¹; García, P¹; Zapata, E¹; Rey, B¹; Puig, N¹; Navarro, A¹; López-Corral, L¹; Eirós, R²; Villacorta, E²; Escalante, F³; Báñez, A⁴; García-Mateo, A⁵; Díaz-Gálvez, FJ⁶; Alonso, JM⁷; Hernández, R⁸; García de Coca, A⁹; López, R¹⁰; Mateos, MV¹; González-Calle, V¹.

(1) Servicio de Hematología Hospital Universitario de Salamanca, CIBERONC

(2) Servicio de Cardiología Hospital Universitario de Salamanca, CIBER-CV

(3) Servicio de Hematología Hospital de León

(4) Servicio de Hematología Hospital de Ávila

(5) Servicio de Hematología Hospital de Segovia

(6) Servicio de Hematología Hospital de Burgos

(7) Servicio de Hematología Hospital de Palencia

(8) Servicio de Hematología Hospital de Zamora

(9) Servicio de Hematología Hospital Clínico de Valladolid

(10) Servicio de Hematología Hospital Virgen del Puerto de Plasencia

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis AL es un trastorno de las células plasmáticas caracterizado por el depósito extracelular de fibrillas amiloideas en distintos tejidos, dando lugar a una disfunción orgánica progresiva. Se trata de una enfermedad difícil de reconocer dada la heterogeneidad e inespecificidad de los síntomas, pasando en ocasiones entre 6-12 meses hasta llegar al diagnóstico definitivo¹.

El tratamiento debe adaptarse al riesgo y estar dirigido a eliminar el clon de células plasmáticas subyacente. Dado que el trasplante autólogo (TASPE) ha mostrado una mejora en la supervivencia con altas tasas de respuesta, se considera hasta el momento actual una excelente opción terapéutica en aquellos pacientes candidatos. Sin embargo, sólo el 20-30% de los recién diagnosticados son candidatos a trasplante. Hoy en día, su papel en amiloidosis AL está empezando a ser cuestionado por la profundización de la respuesta hematológica (RH) y la mejora de las respuestas orgánicas (RO) al incorporar daratumumab al tratamiento de inducción en la primera línea Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona (CyBorDex)², y se puede diferir en aquellos que alcanzan respuesta completa (RC) tras la inducción¹.

OBJETIVO

Se pretende:

1) describir las características basales de los pacientes con amiloidosis AL sometidos a TASPE; 2) analizar el impacto del TASPE en términos de mejora de RH y RO al día +100 y en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG); 3) identificar factores que pueden predecir qué pacientes tienen un mayor beneficio clínico del TASPE.

MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 34 pacientes con amiloidosis AL sometidos a TASPE en el Hospital Universitario de Salamanca entre 1999 y 2021. Los pacientes fueron clasificados según el sistema de estadificación pronóstica de la Clínica Mayo 2012. Las RH fueron evaluadas según los criterios determinados por la Sociedad Internacional de Amiloidosis en 2012 y las RO en función de los criterios de respuesta graduada establecidos por Muchtar et al³. Se utilizó un nivel de significación estadística con valores de p inferiores a 0,05.

RESULTADOS

Del total de pacientes diagnosticados y en seguimiento del centro, 34 (39,5%) pacientes con amiloidosis AL recibieron TASPE, con una mediana de 53 años (40-70), 17 (50%) eran hombres. La cadena ligera lambda (82,4%) fue la predominante. En el momento del diagnóstico, la afectación renal (64,7%) y cardíaca (55,9%) fueron las más frecuentes, con una

mediana de órganos afectados de 2 (1-4). En el 42,9% se detectó la t(11;14). Nueve (26,5%) fueron clasificados en estadio I; 11 (32,4%) en estadio II; 4 (11,8%) en estadio III; 6 (17,6%) en estadio IV y 4 (11,8%) no pudieron ser clasificados por ausencia de valores de troponina T y/o NT-proBNP. El resto de las características basales se detallan en la Tabla 1.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el TASPE fue de 7,3 meses (1,2-27,3). La mediana de líneas de tratamiento recibidas como inducción previa al TASPE fue 1 (0-2). Veintidós (64,7%) recibieron inducción con esquemas basados en inhibidores de proteasoma, siendo CyBorDex el régimen más empleado (47,1%). El resto de los regímenes de inducción están descritos en la Tabla 2.

El acondicionamiento más utilizado fue melfalán 200 mg/m² (85,3%). Se infundieron una mediana de CD34+ de 2,4x10⁶/kg (1,3-4,8).

De los 26 (76,5%) pacientes que recibieron inducción, 7 (26,9%) alcanzaron RC y 5 (19,2%) muy buena respuesta parcial (MBRP) hematológica pretrasplante y 18 (69,2%) respuesta parcial (RP) orgánica o mejor. Ocho (23,5%) fueron con enfermedad activa al TASPE sin recibir inducción previa.

En la evaluación del día +100, 30 fueron evaluables, ya que 4 (11,7%) fallecieron precozmente antes del +100 (1 en MBRP pretrasplante y 3 en progresión). En total, 15 pacientes (50%) estaban en RC, 6 (20%) MBRP, y el resto en respuesta subóptima: 7 (23%) en RP, 1 (3%) sin respuesta (NR) y otro (1,3%) en progresión (PD).

Además, en los 26 pacientes que recibieron inducción, se analizó la mejora que habían tenido en la RH alcanzada al +100 (Tabla 3) respecto a la respuesta previa al trasplante: los 7 que estaban en RC previa al TASPE, mantuvieron la respuesta; de los 5 en MBRP, 4 mejoraron a RC; de los 10 que estaban en RP, la mitad mejoraron la respuesta: 3 a MBRP y 2 a RC; y de los 3 que estaban en PD, únicamente 1 mejoró a la respuesta, alcanzando RC.

En total, el TASPE optimizó la respuesta en 10 (41,6%) de los pacientes que recibieron inducción: 7 (29,2%) consiguieron RC y 3 (12,5%) MBRP. Los pacientes que fueron directamente a TASPE alcanzaron al día +100 las siguientes RH: 1 (16,7%) RC, 3 (50%) MBRP, 2 (33,3%) RP y los otros 2 fallecieron antes del día +100 y por tanto, no se pudo evaluar la respuesta.

En cuanto a la respuesta orgánica (RO) al día +100 respecto a la respuesta pretrasplante en aquellos que recibieron tratamiento de inducción (Tabla 4): tanto el paciente que estaba en RC como los 3 que estaban en MBRP previa al TASPE, mantuvieron la respuesta; de los 14 que estaban en RP, 4 mejoraron la respuesta: 3 a MBRP y 1 a RC; de los 4 que estaban en enfermedad estable (EE), la mitad mejoraron la respuesta, a MBRP; y de los 4 que estaban en PD, 2 mejoraron la respuesta: 1 a RP y otro a RC. En total, 8 (33,3%) pacientes mejoraron la respuesta: 2 (8,3%) a RC, 5 (20,8%) a MBRP y 1 (4,2%) a RP. Respecto a las RO al día +100 en los pacientes que fueron directamente a TASPE: 1 (16,7%) alcanzó RC, 3 (50%) RP y 2 (33,3%) NR.

Por tanto, teniendo en cuenta la serie global, el trasplante mejoró la RH en el 53,3% de los pacientes y la RO en el 36,7%.

Dado que los pacientes en RC previa al trasplante mantuvieron la respuesta al +100, analizamos sus características basales para ver el potencial beneficio clínico del mismo. Casi la mitad (43%) tenían alta carga tumoral al diagnóstico (>10% CP al diagnóstico), 86% dos o menos órganos afectados al diagnóstico, 86% ECOG basal 0-1 y sólo 2 han progresado, a los 37 y 44 meses del trasplante respectivamente. Todos continuaban vivos a fecha del último seguimiento.

Respecto a la enfermedad mínima residual (EMR), sólo en uno se analizó la EMR preTASPE que fue negativa y la mantuvo en la reevaluación del +100. De los 6 restantes, 2 fueron estudiados al +100 y tenían EMR negativa.

Con una mediana de seguimiento de 71,3 meses (3,3-210,1), la mediana de SLP desde el trasplante fue de 26,7 meses.

En el análisis univariante, los pacientes que alcanzaron RC hematológica al día +100 tuvieron mayor SLP (no alcanzada vs. 23,1 meses) ($p=0,023$) (Figura 1), también los que alcanzaron RO al día +100 (no alcanzada vs 6,2 meses) ($p=0,027$); así como los que recibieron Melfalan 200 mg/m² como acondicionamiento (78,1 vs. 5,8 meses) ($p=0,047$).

La mediana de SG desde el TASPE fue 64,9 meses. Cuatro (11,8%) fallecieron en los tres primeros meses, dos (5,9%) por shock séptico y 2 (5,9%) por progresión. La LDH elevada al diagnóstico se asoció con una mediana de SG más corta (78,1 vs. 145,5 meses) ($p=0,045$). La afectación de más de 2 órganos disminuyó significativamente la SG, con una mediana de 61,4 vs. 145,5 meses ($p=0,005$). La mediana de SG en los pacientes en RC al +100 fue de 61,4 meses.

CONCLUSIONES

La serie de pacientes con amiloidosis AL trasplantados en nuestro centro fue cuidadosamente seleccionada de acuerdo con las recomendaciones y la mortalidad asociada con el procedimiento fue baja.

La respuesta óptima esperada tras el TASPE en la actualidad es al menos MBRP hematológica, alcanzándose dicha respuesta en un 70% de los pacientes de nuestra serie. Respecto a los pacientes que habían recibido inducción previa, el trasplante logró mejorar la respuesta hematológica a MBRP o mejor en el 40% y, la respuesta orgánica en un tercio. A pesar de que todos los pacientes en RC pretrasplante mantuvieron la respuesta, no ha sido posible determinar el efecto del TASPE en la mejora de la EMR, aunque la mitad de ellos hubieran tenido indicación de trasplante por alta carga tumoral al diagnóstico. Los resultados de SLP y SG con el TASPE son similares a otras series, con un 46% de pacientes vivos a los 10 años y un 25% a los 15 años. Se han identificado factores que predicen una mejor SLP, como alcanzar RC hematológica y respuesta orgánica al día +100, la utilización de Melfalan200 como acondicionamiento, y peor SG como la LDH elevada y la afectación de 3 o más órganos.

ANEXOS

Tabla 1. Características basales de los pacientes con amiloidosis AL tratados con TASPE en el Hospital Universitario de Salamanca (1999-2021)

Edad al diagnóstico, mediana (rango)	53 (40-70)
Sexo varón, número (%)	17 (50)
Cadena ligera lambda implicada, número de pacientes (%)	28 (82,4)
ECOG (%)	
0	12 (35,3)
1	16 (47,1)
2	5 (14,7)
≥3	1 (2,9)
dFLC, mg/L (rango)	236,5 (2-2820)
NT-proBNP, mediana en pg/mL (rango)	912 (34-8122)
LDH, mediana en UI (rango)	226,5 (173-500)
% Células plasmáticas, mediana (rango)	7 (1-24)
t(11;14), número pacientes (%)	12 (35,3)
Estadio Mayo 2012 (%)	
Estadio I	9 (26,5)
Estadio II	11 (32,4)
Estadio III	4 (11,8)
Estadio IV	6 (17,6)
Órganos afectados, mediana (rango)	2 (1-4)
Afectación orgánica, número de pacientes (%)	
Renal	22 (64,7)
Cardíaca	19 (55,9)
Neuropatía periférica	8 (23,5)
Digestivo	6 (17,6)
Pulmón	2 (5,9)

Tabla 2. Tratamiento de inducción, respuestas previas y al día +100 del TASPE en pacientes con amiloidosis AL tratados en el Hospital Universitario de Salamanca (1999-2021)

Meses desde diagnóstico al trasplante, mediana (rango)	7,3 (1,2-27,3)
Tratamiento de inducción, número de pacientes (%)	
CyBorD	16 (47,1)
TASPE directo	8 (23,5)
Melfalán + Dexametasona	4 (11,8)
Dara-CyBorD	3 (8,8)
Bortezomib + Dexametasona	2 (5,9)
Bortezomib + Melfalán + Dexametasona	1 (2,9)
Respuesta hematológica al trasplante, n° (%)	
RC	7 (20,6)
MBRP	5 (14,7)
RP	10 (29,4)
EE	1 (2,9)
PD	11 (32,4)
Respuesta orgánica al trasplante, n° (%)	
RC	1 (2,9)
MBRP	3 (8,8)
RP	14 (41,2)
EE	4 (11,8)
PD	12 (35,3)
Acondicionamiento, número de pacientes (%)	
Melfalán 200 mg/m2	29 (85,3)
Melfalán 140 mg/m2	5 (14,7)
Respuesta hematológica al día +100, n° (%)	
RC	15 (44,1)
MBPR	6 (17,6)
RP	7 (20,6)
EE	1 (2,9)
PD	1 (2,9)
No evaluable	4 (11,8)
Respuesta orgánica al día +100, n° (%)	
RC	4 (11,8)
MBRP	8 (23,5)
RP	12 (35,3)
NR	7 (17,6)
No evaluable	4 (11,8)

RC=respuesta completa; MBRP=muy buena respuesta parcial; RP=respuesta parcial; EE=enfermedad estable; PD=enfermedad en progresión

Tabla 3. Mejoría de las RH al día +100 del TASPE en relación con las respuestas pretrasplante en los pacientes que reciben tratamiento de inducción

Respuesta pre, n (%)	RH al día +100 del TASPE				
	PD	NR	RP	MBRP	RC
RC, 7 (26,9)	-	-	-	-	7
MBPR, 5 (19,2)					4
RP, 10 (38,5)	-	-	5	3	2
EE, 1 (3,8)	-	1	-	-	-
PD, 3 (11,5)	1	-	-	-	1
Total +100, n (%)	1 (4,2)	1 (4,2)	5 (20,8)	3 (12,5)	14 (58,3)

RC=respuesta completa; MBRP=muy buena respuesta parcial; RP=respuesta parcial; EE=enfermedad estable; PD=enfermedad en progresión
** En dos pacientes no se pudo evaluar la respuesta al día +100 por haber fallecido antes (1 tenía MBRP pretrasplante y 1 estaba en PD)

Tabla 4. Mejoría de las RO al día +100 del TASPE en relación con las respuestas pretrasplante en los pacientes que reciben tratamiento de inducción

Respuesta pre, n (%)	RO al día +100 del TASPE				
	PD	NR	RP	MBRP	RC
RC, 1 (3,8)	-	-	-	-	1
MBPR, 3 (11,5)	-	-	-	3	-
RP, 14 (53,8)	-	1	8	3	1
EE, 4 (15,4)	-	2	-	2	-
PD, 4 (15,4)	-	1	1	-	1
Total +100, n (%)	-	4 (16,7)	9 (37,5)	8 (33,3)	3 (12,5)

RC=respuesta completa; MBRP=muy buena respuesta parcial; RP=respuesta parcial; EE=enfermedad estable; PD=enfermedad en progresión
** En dos pacientes no se pudo evaluar la respuesta al día +100 por haber fallecido antes (1 tenía RP pretrasplante y el otro, PD)

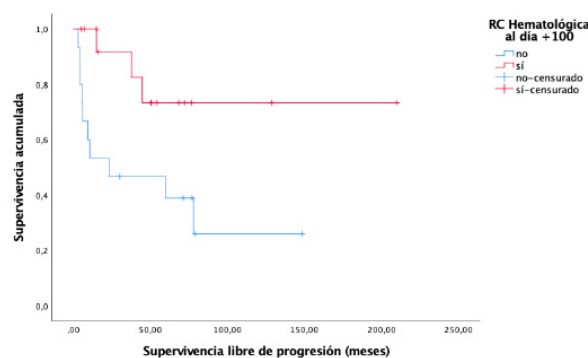


Figura 1. Supervivencia libre de progresión en función de haber alcanzado RC hematológica al día +100.

IMPACTO PRONÓSTICO DE LOS REORDENAMIENTOS DE BCL2, BCL6, MYC Y LA DELECIÓN DE 17P EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES QUE RECIBEN TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CASTILLA Y LEÓN

Alonso Castronuño, David¹ Navarro Bailón, Almudena¹Alejo, Elena² Navarro, José María¹, García Álvarez, María¹ Puertas, Borja¹ Gómez, Sandra Patricia¹ Hernández Sánchez, Alberto¹ García, Pablo¹ Zapata, Evelyn¹, Puerta, Carlos¹, Cabero Martínez, Almudena¹, Baile González, Mónica¹, DávilaValls, Julio², Labrador Gómez, Jorge³, Fernández, Silvia⁴, Albarrán, Beatriz,⁵ Aguilar Franco, Carlos⁶, Pardal de la Mano, Emilia⁷, de Cabo, Erik⁸, Peñarrubia Ponce, María Jesús⁹, Gerardo Martínez⁹, Cidoncha, Borja¹⁰, Villaescusa, Teresa¹¹, Queizán, José Antonio¹², Gutiérrez Gutiérrez, Norma¹, Martín García-Sancho, Alejandro¹ Alcoceba Sánchez, Miguel¹.

- (1) Hospital Universitario de Salamanca
 (2) Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles de Ávila
 (3) Complejo Hospitalario de Burgos
 (4) Complejo Hospitalario de León
 (5) Complejo Asistencial Universitario de Palencia
 (6) Hospital Santa Bárbara de Soria
 (7) Hospital Virgen del Puerto de Plasencia
 (8) Hospital Camino de Santiago de Ponferrada
 (9) Hospital Clínico de Valladolid
 (10) Hospital Río Ortega de Valladolid
 (11) Hospital Virgen de la Concha de Zamora
 (12) Hospital General de Segovia.

El Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el subtipo de linfoma no Hodgkin de célula B más frecuente. Es un tipo de linfoma agresivo, si bien con el tratamiento de elección actual de primera línea, alcanza una tasa de respuestas completas del 60%.

En los últimos años las alteraciones moleculares en el LDCBG han tenido un papel trascendental en cuanto al pronóstico, hasta el punto de definir entidades propias, como es el caso de los linfomas de alto grado con reordenamientos en BCL2 y MYC, conocidos como Doble Hit (DH) (1,2). Si bien los reordenamientos de BCL2, MYC y BCL6 tienen un valor pronóstico establecido, existe poca información sobre el valor de la delección de 17p [del(17p)], habiéndose analizado por lo general en series cortas o bien con tratamientos heterogéneos.

OBJETIVO

Estudiar el valor pronóstico de los reordenamientos de BCL2, MYC, BCL6 y la delección de 17p en pacientes con LBDCG NOS o DH en tratamiento de primera línea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Presentamos un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 201 pacientes consecutivos diagnosticados de LDCBG NOS y DH de 2014 a 2021 en distintos centros de Castilla y León, que recibieron tratamiento de primera línea basado en inmunoterapia y que contaban con información al diagnóstico de los reordenamientos de BCL2, MYC y BCL6 mediante FISH. El fenotipo de la célula de origen se determinó según el algoritmo de Hans.

Además, se realizó un análisis retrospectivo de la cohorte de los pacientes de nuestro centro en los que se dispusiera de estudio de del(17p) mediante FISH (Vysis, Abbot®) (n=102).

El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM-SPSS statistics versión 22.

RESULTADOS y DISCUSIÓN

La edad mediana de la población del estudio fue de 64 años, el reparto entre los sexos estaba balanceado (el 54% eran mujeres) y la situación pronóstica previa al tratamiento se estableció en base al IPI, que era mayor a 2 en el x% de los casos. En cuanto a la presencia de reordenamientos, casi la mitad de los pacientes (47%) presentaban al menos uno de

los tres reordenamientos. El más frecuente fue BCL6, presente 56 pacientes, lo que supone una cuarta parte (26%) del total casos estudiados; BCL2 se encontraba reordenado en 43 pacientes (21%) y MYC en 27 (13%). Los pacientes con linfoma DH incluidos fueron 18 (9%) y el reordenamiento concomitante de MYC y BCL6 se dio en cinco pacientes (3%).

En cuanto a la célula de origen la distribución fue de 101 (53%) casos de fenotipo no centro germinal (non-GCB) y 90 (47%) de fenotipo centro germinal (GCB). En los pacientes con fenotipo GCB hubo una gran predominancia del reordenamiento de BCL2, ya que hasta el 37% de los pacientes con este fenotipo presentaba este reordenamiento frente a solo el 6% de los pacientes non-GCB. También, aunque de forma no tan notable, hubo más predominancia de reordenamientos de MYC y de presencia de DH en los GCB estando presentes en 16 y 13 casos, respectivamente.

Estos datos van en la línea de la bibliografía publicada; con mayor presencia de reordenamientos para BCL2 y MYC en los fenotipos GCB.

Las características de los pacientes se encuentran recogidas en la tabla 1. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 26 meses. Los pacientes que presentaron reordenamientos en MYC (23% vs. 55%) o en BCL2 (32% vs. 57%) presentaron una supervivencia libre de progresión (SLP) menor a los pacientes sin estos reordenamientos de forma estadísticamente significativa ($<0,05$).

Asimismo, los pacientes DH también presentaban una SLP menor que el resto de la muestra. Sin embargo, BCL6 conlleva una peor SLP en nuestra serie. Se agrupó a los pacientes en base a la presencia de DH, de un reordenamiento simple o triples negativos, en la figura 1, observándose un peor pronóstico de los pacientes con el reordenamiento de BCL2 y, en especial de MYC, que tanto aislado, como asociado a BCL6 o BCL2 presenta curvas de SLP por debajo del resto de reordenamientos.

Estos datos están en consonancia con lo publicado en la literatura, que indican una peor SLP para los pacientes con reordenamientos de BCL2 y/o MYC, tanto aislados, como en forma de DH (3–7). En nuestro estudio de supervivencia, parece haber una tendencia a un peor pronóstico del reordenamiento aislado de MYC o con BCL6 respecto a los DH, si bien la n de la serie actual no permite extraer conclusiones sólidas.

El fenotipo de la célula de origen no tuvo impacto en la supervivencia dentro de nuestro estudio.

En vista de estos resultados, se realizó un análisis multivariante en el que un valor de IPI >2 (HR 5,3, 95% CI 2,3-12,6) y la traslocación de BCL2 (HR 6,1 95% CI 2,2-16,2) (HR 4,5, 95% CI 1,1-17,2) se asociaron de manera independiente con una menor SLP a 2 años (Tabla 2).

En la cohorte pacientes de nuestro centro (con características basales comparables a las de la serie general), se detectó del(17p) en 12 pacientes (11%). Los pacientes con del(17p) presentaron una menor SLP que aquellos sin esta alteración (33% vs. 60%, $p=0,02$).

El impacto sobre la supervivencia global no resultó estadísticamente significativo para ninguno de los reordenamientos, siendo el IPI la única variable que alcanzó la significación estadística para la supervivencia global.

CONCLUSIONES

En nuestra serie se confirma el valor pronóstico de las translocaciones de BCL2, MYC (incluyendo las situaciones de DH) y la delección de 17p en pacientes con LDCBG tratados en primera línea con inmunoterapia.

Está en marcha una ampliación del estudio retrospectivo para confirmar los hallazgos en una cohorte más amplia de pacientes.

ANEXOS

TABLA 1

	Muestra total (n=201)		
Mediana de edad (rango)	64 (22-88)		
Proporción Varón/Mujer	93 (46%) / 108 (54%)		
IPI 3-5	60 (49%), n= 123		
Fenotipo non-GCB	101 (53%), n=191	CGB (n=90)	non-GCB (n=101)
BCL2 reordenado	43 (21%)	33 (37%)	6 (6%)
MYC reordenado	27 (13%)	16 (18%)	7 (7%)
Doble Hit	18 (9%)	13 (14%)	2 (2%)
BCL6 reordenado	56 (26%)	19 (21%)	28 (28%)

non-GCB: no centro germinal

Tabla 2

	p-valor	Hazard Ratio, 95% CI
IPI		
0-2	<0,001	5,3 (2,3-12,6)
3-5		
Célula origen		
GCB	0,42	
non-GCB		
FISH BCL2		
No	<0,001	6,1 (2,2-16,2)
Si		
FISH MYC		
No	0,48	
Si		

non-GCB: no centro germinal

Figura1. SLP según los distintos reordenamientos.

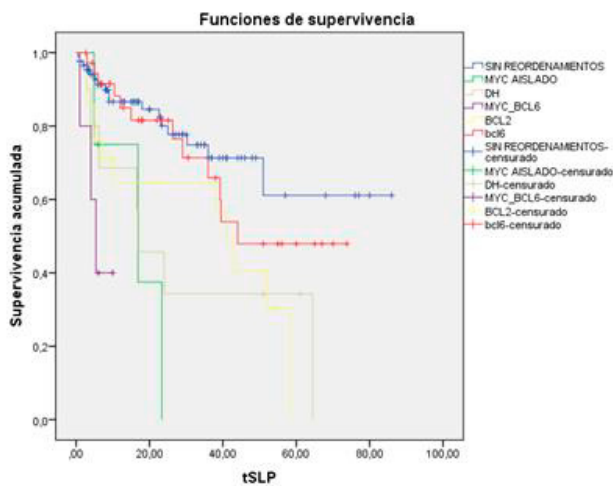
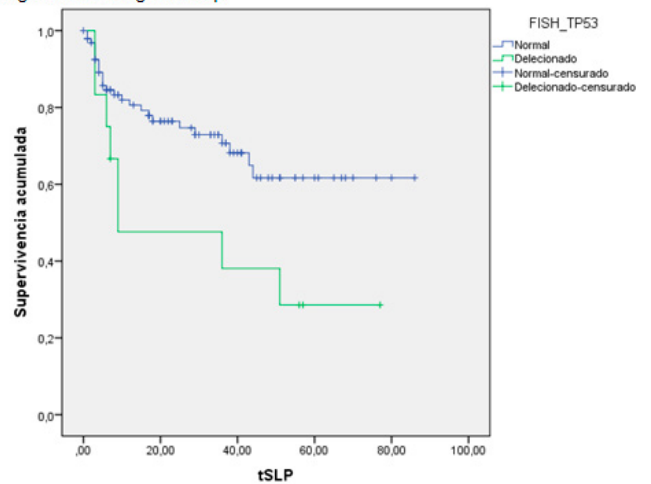


Figura 2. SLP según del17p.



BIBLIOGRAFÍA

1. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 Jun 2;blood.2022015851.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720–48.
3. Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3360–5.
4. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, Briere J, Delarue R, Canioni D, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood*. 2015 Nov 26;126(22):2466–74.
5. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, Ben-Neriah S, Woods R, Steidl C, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 2009 Sep 10;114(11):2273–9.
6. Niitsu N, Okamoto M, Miura I, Hirano M. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia*. 2009 Apr;23(4):777–83.
7. Quintanilla-Martinez L. IX. Is it only about MYC? How to approach the diagnosis of diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol*. 2015;33(S1):50–5.

LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL AUMENTA LA INCIDENCIA DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

Tamayo Velasco A¹, Álvaro Meca A², Gómez García L¹, De la Fuente Graciani I¹, Caballero Berrocal JC¹, Bombín Canal C¹, Cebeira Moro MJ¹, Pérez González S¹, Pérez Martínez C¹, Urrutia Rodríguez SY¹, Herrera Robles KA¹, Aguilar Monserrate GX¹, Golvano Guerrero EM¹, García de Coca A¹, Cuello García R¹, Peñarrubia Ponce MJ¹.

(1) Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Valladolid.

(2) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.

La incidencia de leucemias agudas (LA) ha ido aumentando progresivamente en los últimos 40 años a nivel mundial. Por otro lado, la contaminación ambiental está emergiendo como un importante factor de riesgo asociado a multitud de enfermedades, especialmente oncológicas¹.

Los registros que relacionen la implicación de estos contaminantes con el desarrollo de leucemias agudas son limitados^{2,3}. Especialmente, se han relacionado en mayor medida con leucemias agudas mieloblásticas (LMA) en población adulta, probablemente por su mayor incidencia y evolución de un síndrome mielodisplásico (SMD) con respecto a las leucemias agudas linfoblásticas (LLA). Sin embargo, no existen estudios a nivel mundial que ahonden en estas relaciones de manera exhaustiva.

Conocer la relación de esta exposición ambiental y la aparición de leucemias agudas, los principales tóxicos ambientales implicados y sus puntos de corte específicos podría ser necesario para posteriormente conocer las posibles rutas fisiopatológicas implicadas, mutaciones específicas involucradas y optimizar un tratamiento y su prevención.

OBJETIVOS

Determinar la asociación entre los contaminantes ambientales y el desarrollo de leucemia aguda en pacientes adultos en población española en el año 2020, evaluando las diferencias existentes entre LMA y LLA. Definir los umbrales de riesgo específicos para cada tóxico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio poblacional retrospectivo a nivel nacional de pacientes hospitalizados por nuevos diagnósticos de leucemia aguda en pacientes mayores de 18 años en cualquier hospital de España durante el año 2020. Los datos clínicos y administrativos de todos los pacientes se obtuvieron del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) español, una base de datos administrativa proporcionada por el Ministerio de Sanidad. La base de datos incluye números de identificación de pacientes encriptados, género, fecha de nacimiento, resultado hospitalario y código de municipio, 20 diagnósticos y 20 códigos de procedimientos de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión, Modificación Clínica (ICD10-CM). Los datos fueron tratados con total confidencialidad según la legislación española.

Los casos de leucemia se clasificaron en dos subtipos principales: leucemia linfoblástica aguda (ALL, ICD10: 91.0) y leucemia mieloblástica aguda (AML, ICD10: 92.0).

El estudio se dividió en dos grupos de edad: i) pacientes candidatos a quimioterapia intensiva, (menores o iguales a 70 años de edad). ii) pacientes no candidatos (mayores de 70 años).

Se estudiaron los 7 contaminantes principales del aire ambiente: monóxido de carbono (CO), monóxido de nitrógeno

(NO), dióxido de nitrógeno (NO₂), dióxido de azufre (SO₂), partículas menores de 2,5µm (PM_{2,5}), partículas menores de 10µm (PM₁₀) y ozono troposférico (O₃). Se calcularon y utilizaron promedios diarios para el análisis. Los datos fueron obtenidos de los pronósticos europeos de calidad del aire del Copernicus Atmosphere Monitoring Service (CAMS) y del Servicio de Cambio Climático de Copernicus. Producen un análisis por hora en una cuadrícula regular de un área de aproximadamente 10 km².

La asignación de los datos ambientales se realizó de la siguiente manera: se calculó el municipio centroide de cada paciente, se buscó la posición más cercana del centroide a la cuadrícula y, por último, se vincularon los datos ambientales según la fecha de ingreso.

Todos los análisis se realizaron utilizando Python (versión 3.9), el software estadístico R (versión 4.2.1) y SPSS (versión 26).

RESULTADOS

Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes se muestran en la Tabla 1. En 2020 ingresaron en hospitales españoles 4.143 pacientes mayores de edad con nuevo diagnóstico (diagnóstico primario) de leucemia aguda, dividiéndose en 3.169 LMA y 874 LLA. La edad media del diagnóstico fue de 63 años con diferencias significativas entre LLA y LMA (49 años vs 66 años; $p < 0,001$). El sexo masculino predominó en las LMA (54,43%), existiendo diferencias significativas ($p = 0,008$) en comparación con la LLA (49,49%). Asimismo, la mortalidad hospitalaria alcanzó el 21% global de los pacientes, con grandes diferencias entre LLA y LMA (11,8% vs 23,4%; $p < 0,001$).

La Tabla 2 muestra las características clínicas según sean pacientes candidatos o no a quimioterapia intensiva según la edad, fijada en los 70 años de edad. En pacientes candidatos a quimioterapia intensiva, aquellos con LMA eran significativamente mayores, asociaban mayor estancia hospitalaria y mortalidad en el ingreso del diagnóstico. En pacientes no candidatos únicamente se aprecian diferencias en términos de mortalidad, superior en el episodio del diagnóstico en los pacientes con LMA.

La Figura 1 muestra la asociación entre el número de ingresos hospitalarios por leucemia aguda y los niveles medios de exposición a factores ambientales durante el año anterior. La exposición a los 7 contaminantes del aire analizados se asoció de manera global con la aparición de LA, sin embargo, estratificando, las LLA no se asociaron con la exposición a SO₂ ni NO con respecto a las LMA. La asociación más relevante se encontró con las PM_{2,5}. Con el aumento de 1 µg/m³ de PM_{2,5} en el aire ambiente existe un incremento del 8% (OR=1,08, $p < 0,001$) en el riesgo de presentar una LA de nuevo diagnóstico. Además, teniendo en cuenta la estratificación por subgrupos, las LMA asociaban mayor riesgo con respecto a las LLA, especialmente derivado de los contaminantes NO y SO₂, alcanzando en este último caso una OR de 1,25.

Los adultos ≤ 70 años mostraron resultados similares a los observados en el global y explicados anteriormente. Sin embargo, los adultos >70 años mostraron resultados diferentes. El impacto de los contaminantes solamente mostró asociación con el desarrollo de LMA, y solo se encontró asociación con leucemia aguda y LMA. Todos los contaminantes se relacionaron con esta enfermedad, siendo nuevamente materias particuladas las que asociaron mayor relación. Los aumentos de 1 µg/m³ en PM_{2,5} y PM₁₀ presentaron un 5% y 4%, respectivamente, de incremento en el riesgo de desarrollar una LMA.

CONCLUSIONES

La contaminación ambiental influye de manera significativa en el desarrollo de LA, especialmente LMA, aumentando la relación según aumenta la edad.

Los principales tóxicos implicados son las materias particuladas (PM_{2,5} y PM₁₀), alcanzando hasta un 5% de aumento del riesgo de desarrollo de LMA por cada µg de elevación en el aire ambiente.

El subgrupo de pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva (adultos >70 años) evidencia de manera más marcada estas diferencias, encontrando clara asociación entre la exposición a los contaminantes ambientales y el desarrollo de LMA, por el contrario, no relacionada con el desarrollo de LLA.

Quizás la exposición continua y mantenida en el tiempo puede favorecer el desarrollo de SMD y con ello las posteriores LMA en población de edad avanzada, siendo un factor desencadenante cada vez más importante y escasamente estudiado.

ANEXOS

	LLA (N = 974)	LMA (N = 3169)	p
Sexo (masculino)	482 (49.49%)	1725 (54.43%)	0.008
Edad (años)	49.0 (29.0)	66.0 (22.0)	<0.001
Estancia hospitalaria (días)	22.5 (28.8)	20.0 (26.0)	0.093
Mortalidad hospitalaria	115 (11.81%)	757 (23.89%)	<0.001
Ingreso en UCI	94 (9.65%)	275 (8.68%)	0.385
Mortalidad en UCI	33 (35.11%)	126 (45.82%)	0.091

Tabla 1: Características clínicas y epidemiológicas. Las variables dicotómicas se expresan mediante n (%) y las variables continuas mediante media (desviación estándar). LLA, Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA, Leucemia Aguda Mieloblástica; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos.

	LA menores de 70 años (N = 2748)			LA mayores de 70 años (N = 1395)		
	LLA (N = 832)	LMA (N = 1916)	p	LLA (N = 142)	LMA (N = 1253)	p
Sexo (masculino)	414 (49.76)	1023 (53.39)	0.087	68 (47.89)	702 (56.03)	0.079
Edad (años)	45.0 (26.0)	56.0 (18.2)	<0.001	77.5 (8.0)	78.0 (10.0)	0.474
Estancia hospitalaria (días)	25.0 (29.0)	28.0 (25.0)	<0.001	9.0 (15.0)	8.0 (14.0)	0.192
Mortalidad hospitalaria	82 (9.86)	285 (14.87)	<0.001	33 (23.24)	472 (37.67)	0.001
Ingreso en UCI	90 (10.82)	239 (12.47)	0.244	4 (2.82)	36 (2.87)	1.0
Mortalidad en UCI	32 (35.56)	105 (43.93)	0.212	1 (25.0)	21 (58.33)	0.458

Tabla 2: Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes según sean candidatos a quimioterapia intensiva (mayores de 70 años) o no. Las variables dicotómicas se expresan mediante n (%) y las variables continuas mediante media (desviación estándar). LLA, Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA, Leucemia Aguda Mieloblástica; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos.

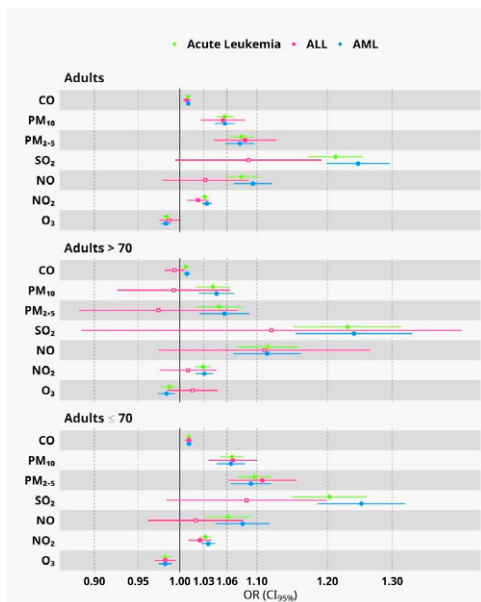


Figura 1: Asociación entre el número de ingresos hospitalarios por LA de nuevo diagnóstico en el año 2020 en España y los niveles medios de exposición a diferentes factores ambientales durante el año anterior en a) todos los pacientes adultos, b) adultos mayores de 70 años y c) adultos menores o iguales de 70 años. LLA, Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA, Leucemia Aguda Mieloblástica; CO, monóxido de carbono; NO, monóxido de nitrógeno; NO2, dióxido de nitrógeno; SO2, dióxido de azufre; PM2,5, partículas menores de 2,5µm; PM10, partículas menores de 10µm; O3, ozono troposférico; OR, Odds Ratio; CI, Intervalo de Confianza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Air quality in Europe 2022 — European Environment Agency [Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2022>
2. Ghazawi FM, Le M, Cyr J, Netchiporouk E, Rahme E, Alakel A, et al. Analysis of acute myeloid leukemia incidence and geographic distribution in Canada from 1992 to 2010 reveals disease clusters in Sarnia and other industrial US border cities in Ontario. *Cancer*. 2019;125:1886–97.
3. Puett RC, Poulsen AH, Taj T, Ketzel M, Geels C, Brandt J, et al. Relationship of leukaemias with long-term ambient air pollution exposures in the adult Danish population. *Br J Cancer*. 2020;123:1818–24.

MIELOMA MÚLTIPLE EN LA ERA DE LOS NUEVOS FÁRMACOS: ¿UNA ENFERMEDAD CURABLE?

Borja Puertas¹; Verónica González-Calle¹; Eduardo Sobejano-Fuertes²; Fernando Escalante³; José A Queizán⁴; Abelardo Báñez⁵; Jorge Labrador⁶; José María Alonso-Alonso⁷; Alfonso García de Coca⁸; Alberto Cantalapiedra⁹; Teresa Villaescusa¹⁰; Carlos Aguilar-Franco¹¹; Sandra Gómez-Úbeda¹; Alberto Hernández-Sánchez¹; Elena Alejo¹; David Alons-Castronuño¹; José M. Navarro-García¹; Pablo García-Jaén¹; Carlos Puerta-Vázquez¹; Evelyn Zapata¹; Beatriz Rey-Bua¹; Lucía López-Corral¹; Ramón García-Sanz¹; Noemi Puig¹; Norma C. Gutiérrez¹, María-Victoria Mateos¹.

(1) Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca/IBSAL/Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC), CIBERONC.

(2) Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Molina Orosa, Lanzarote.

(3) Servicio de Hematología del Hospital Universitario de León.

(4) Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Segovia.

(5) Servicio de Hematología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila.

(6) Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Burgos.

(7) Servicio de Hematología del Hospital Universitario Río Carrión, Palencia.

(8) Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

(9) Servicio de Hematología del Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

(10) Servicio de Hematología del Hospital Universitario Virgen de la Concha, Zamora.

(11) Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Soria.

INTRODUCCIÓN

La supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple (MM) ha mejorado concomitantemente con el desarrollo de los diferentes abordajes terapéuticos, primero con la introducción de melfalán-prednisona y posteriormente con la llegada del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Los nuevos fármacos, como los inhibidores de proteasoma (IPs) y los inmunomoduladores (IMiDs), son considerados los principales responsables del incremento sustancial de la supervivencia global (SG) de los pacientes con MM durante el siglo XXI (1). Sin embargo, esta mejoría estaba limitada generalmente a los pacientes jóvenes (<65 años). La reciente incorporación de los anticuerpos monoclonales anti-CD38, primero en recaída y posteriormente en primera línea, han supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento del MM, especialmente en los pacientes no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Actualmente, el estándar de tratamiento de los pacientes con MM de nuevo diagnóstico consiste en la combinación de IPs y/o IMiDs y/o anticuerpos anti-CD38, seguido de TAPH y mantenimiento si el paciente es candidato. No obstante, no existen estudios recientes de vida real que analicen el impacto de los nuevos estándares de tratamiento en la supervivencia.

Por último, el avance en la identificación de pacientes de riesgo y en la monitorización de la respuesta al tratamiento junto a la introducción de fármacos más eficaces han reavivado el debate sobre si la curación del MM es posible en un subgrupo de pacientes (2).

OBJETIVOS

Determinar si la SG de los pacientes con MM continúa mejorando a lo largo del tiempo; demostrar que la introducción de los nuevos fármacos en primera línea ha mejorado las respuestas y la SG de los pacientes con MM, especialmente cuando se utilizan combinaciones de al menos dos nuevos fármacos; e identificar características clínicas basales de los MM de nuevo diagnóstico asociadas a larga supervivencia (SG \geq 10 años).

MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo que incluyó a 1001 pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario de Salamanca entre 1980 y 2020. Se dividió la cohorte en periodos de 10 años en función del año diagnós-

tico: 1980-1990, 1991-2000, 2001-2010 y 2011-2020. Se realizaron comparaciones en términos de respuesta y SG entre los pacientes tratados en primera línea con nuevos fármacos (inhibidores de proteasoma, inmunomoduladores y anti-CD38), y aquellos tratados con terapias convencionales. Dentro de los pacientes tratados con nuevos fármacos, se realizaron comparaciones entre aquellos pacientes tratados con combinaciones que incluían al menos dos nuevos fármacos y aquellos que recibieron combinaciones con un solo nuevo fármaco en inducción. Las respuestas fueron evaluadas de acuerdo con los criterios del International Myeloma Working Group de 2016. Por último, se diseñó un modelo univariante y multivariante comparando las características basales de los largos supervivientes ($SG \geq 10$ años) y los pacientes que presentaron mortalidad precoz ($SG \leq 2$ años) para identificar factores pronósticos asociados a larga supervivencia. Los valores de $P < 0,05$ fueron considerados significativos.

RESULTADOS

De los 1001 pacientes diagnosticados en el citado periodo: 93 (9,3%) fueron diagnosticados entre 1980 y 1990, 178 (17,8%) entre 1991 y 2000, 314 (31,4%) entre 2001 y 2010 y 416 (41,5%) entre 2011 y 2020. La mediana de edad al diagnóstico fue 64 años (28-93), 297 (31,0%) eran mayores de 70 años al diagnóstico y 567 (56,6%) eran hombres. La mediana de líneas previas de tratamiento fue 1 (1-14), 503 pacientes (50,2%) recibieron nuevos fármacos en primera línea, 480 (48,0%) terapias convencionales y 18 (1,8%) no fueron tratados debido a su estado funcional al diagnóstico. De los pacientes tratados con nuevos fármacos, 272 (54,2%) recibieron combinaciones de al menos dos nuevos fármacos en inducción. La mitad de los pacientes recibieron TAPH.

Tras una mediana de seguimiento de 65,1 meses (2,4-382,7), la mediana de SG de toda la cohorte fue 60,3 meses. La SG mejoró progresivamente a lo largo del tiempo, de 22,4 meses en el periodo 1980-1990 (hazard ratio (HR) 3.5 [intervalo de confianza (CI) 95%, 2,5-4,4]; $P < 0,001$), a 37,4 meses en el periodo 1991-2000 (HR 2.1 [IC 95%, 1,7-2,7]; $P < 0,001$), a 61,8 meses entre 2001-2010 (HR 1,4 [IC 95%, 1,2-1,8]; $P = 0,001$) y hasta 103,6 meses en los pacientes diagnosticados en la última década (2011-2020, década de referencia) (Figura 1). Este incremento de la SG se observó en todos los pacientes independientemente de la edad del diagnóstico.

Considerado toda la cohorte, los pacientes que recibieron nuevos fármacos en inducción presentaron una mayor probabilidad de alcanzar respuesta parcial (RP) o mejor (91,3% vs. 73,0%, odds ratio (OR) 3,9 [IC 95%, 2,7-5,7]; $P < 0,001$) y respuesta completa (RC) (38,3% vs. 17,7%, OR 2,9 [IC 95%, 2,1-3,9]; $P < 0,001$) que los pacientes tratados con terapia convencional. El 97,4% y 46,8% de los pacientes que recibieron dos o más nuevos fármacos en inducción obtuvieron \geq RP y RC en comparación con el 83,8% y 27,8% de los pacientes tratados con un solo nuevo fármaco (OR 7,2 [IC 95%, 3,1-16,5]; $P < 0,001$; y OR 2,3 [IC 95%, 1,6-3,4]; $P < 0,001$). Esta mejoría en la respuesta se tradujo en aumento en la SG en los pacientes tratados con nuevos fármacos en primera línea respecto a los tratados con terapia convencional (107,6 vs. 42,2 meses; HR 2,1 [IC 95%, 1,7-2,4]; $P < 0,001$), siendo más evidente en aquellos pacientes que recibieron combinaciones de al menos dos nuevos fármacos en comparación con los pacientes que recibieron uno (143,3 vs. 61,0 meses; HR 2,2 [IC 95%, 1,6-2,9]; $P < 0,001$).

En los ≤ 70 años, la probabilidad de alcanzar \geq RP y RC fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron nuevos fármacos en inducción comparado con los que recibieron terapia convencional (92,8% vs. 80,3%; OR 3,1 [IC 95%, 1,9-5,2]; $P < 0,001$; y 39,6% vs. 20,1%; OR 2,6 [IC 95%, 1,8-3,7]; $P < 0,001$). Ambas respuestas mejoraron en los pacientes tratados con dos o más nuevos fármacos en inducción en comparación con los tratados con uno nuevo fármaco (\geq RP: 96,9% vs. 85,7%, OR 5,2 [IC 95%, 2,1-12,8], $P < 0,001$; y RC: 46,0% vs. 28,6%, OR 2,1 [IC 95%, 1,3-3,4], $P = 0,001$). La mediana de SG de los pacientes tratados con nuevos fármacos en primera línea fue significativamente superior respecto a aquellos que recibieron terapia convencional (143,3 vs. 65,7 meses (HR 2,0 [IC 95%, 1,6-2,5]; $P < 0,001$)), así como los pacientes tratados con la combinación de 2 o más fármacos respecto a los tratados con un solo nuevo fármaco en inducción (143,3 vs. 113,0 meses (HR 1,8 [IC 95%, 1,2-2,6]; $P = 0,004$) (Figura 2A).

En los >70 años, el tratamiento con nuevos fármacos en inducción aumentó significativamente la probabilidad de alcanzar RP o mejor (87,1% vs. 68,0%, OR [IC 95%, 1,7-6,1], $P<0,001$) y RC (34,7% vs. 16,8, OR [IC 95%, 1,4-4,8], $P=0,002$) que los pacientes tratados con terapias convencionales. Ambas respuestas fueron mejores entre los pacientes que recibieron dos o más fármacos respecto a los que recibieron uno (\geq RP 100,0% vs. 80,7, OR no estimado, $P<0,001$; y RC: 51,2% vs. 26,5, OR 2,9 [IC 95%, 1,3-6,4], $P=0,007$). La SG de los pacientes tratados con nuevos fármacos en primera línea fue más prolongada respecto a los que recibieron terapia convencional: 49,6 vs. 26,8 meses (HR 1,9 [IC 95%, 1,4-2,5]; $P<0,001$). Los pacientes que recibieron dos o más nuevos fármacos en inducción presentaron una SG más prolongada que los tratados con un nuevo fármaco en inducción: 101,8 vs. 43,7 meses (HR 1,7 [IC 95%, 1,1-2,8]; $P=0,034$) (Figura 2B).

Ciento treinta y dos (13,2%) pacientes fueron considerados largos supervivientes. Cinco (3,8%) fueron diagnosticados en 1980-1990, 25 (18,9%) en 1991-2000, 76 (57,6%) en 2001-2010 y 26 (19,7%) en 2011-2020. Su mediana de edad era de 57 años (29-79), el 50% eran hombres, recibieron una mediana de líneas previas de 2 (1-14) y el 79,5% recibió TAPH (OR 4,6 [IC 95%, 2,9-7,1]; $P<0,001$). Además, alcanzar RC tras la primera línea se asoció con mayor probabilidad de alcanzar 10 años de SG (19,0% vs. 10,6%, OR 2,0 [IC 95%, 1,4-2,9]; $P<0,001$). Con el objetivo de identificar factores predictores clínicos de larga supervivencia, se compararon las características basales de los pacientes considerados largos supervivientes con aquellos que presentaron una mortalidad precoz (252, 25,2%). En el análisis multivariante, se identificaron como factores independientes asociados a larga supervivencia: ≤ 65 años al diagnóstico, subtipo diferente a IgA, estado funcional ≤ 1 , citogenética de riesgo estándar e ISS-1.

CONCLUSIONES

Este estudio muestra el aumento progresivo de la supervivencia en los pacientes con MM, independientemente de la edad al diagnóstico. Las mejoras más recientes en la respuesta y la supervivencia se deben a la introducción de nuevos fármacos en la primera línea de tratamiento, especialmente cuando se combinan al menos dos nuevos fármacos en la inducción. Este hallazgo destaca la importancia de utilizar las combinaciones más eficaces en la terapia de primera línea. La probabilidad de ser un largo superviviente está aumentando progresivamente debido al uso de mejores terapias y menos tóxicas en primera línea y en la recaída. Lograr una RC y someterse a un TAPH se asociaron positivamente con una supervivencia superior a 10 años. Los pacientes con buen estado funcional diagnosticados con ≤ 65 años de mieloma no IgA, ISS-1 y sin citogenética de alto riesgo tuvieron una supervivencia excelente. Estos hallazgos nos llevan a concluir que el mieloma se ha convertido en una enfermedad crónica, e incluso curable, en un subgrupo de pacientes.

ANEXOS

Figura 1. Supervivencia global por décadas de toda la cohorte.

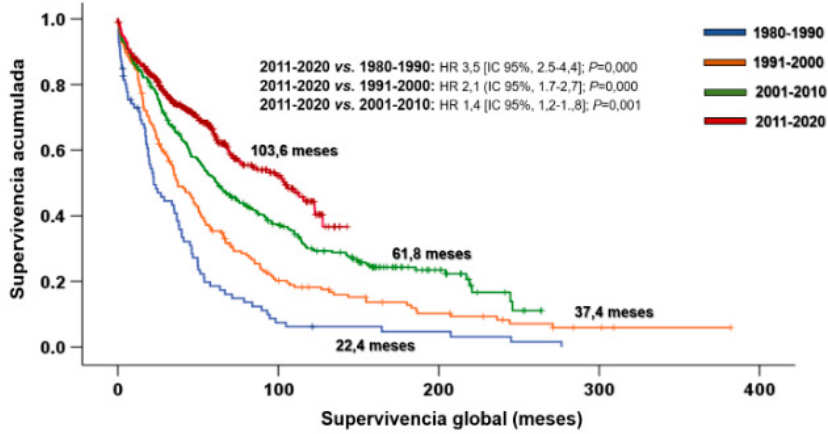
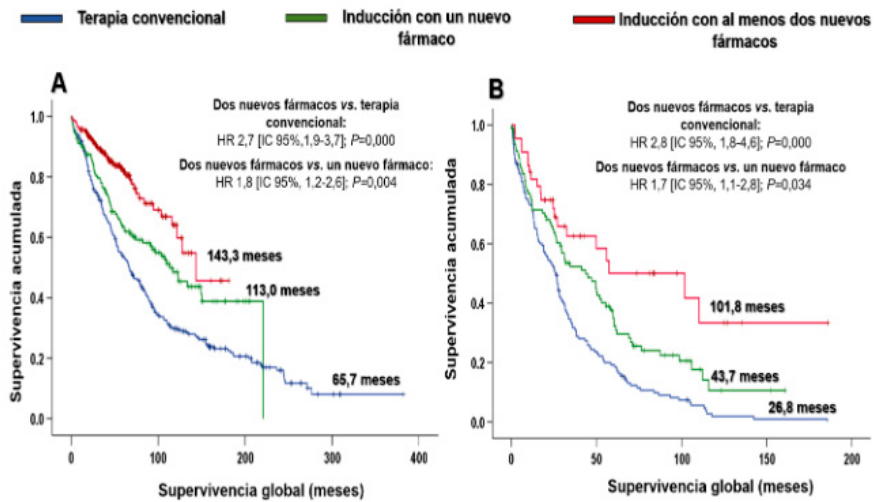


Figura 2. Supervivencia global según el tratamiento de inducción: (A) ≤70 años y (B) >70 años



SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS PRECOZ TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO: NUEVO MARCADOR PRONÓSTICO DE LA MORTALIDAD RELACIONADA CON EL TRASPLANTE

Hernández Sánchez A^{1,2}, Cabero Martínez A^{1,2}, Fonseca Santos M^{1,2}, Puertas Martínez B^{1,2}, Gómez Úbeda S^{1,2}, Alonso Castronuño D^{1,2}, Alejo Alonso E^{1,2}, Navarro García JM^{1,2}, Puerta Vázquez C^{1,2}, García Jaén P^{1,2}, Zapata Tapia EG^{1,2}, Pablos López A^{1,2}, Cabrero Calvo M^{1,2}, Avendaño Pita A^{1,2}, Baile González M^{1,2}, Martín López AA^{1,2}, Pérez López E^{1,2}, López Parra M^{1,2}, Prieto García L^{1,2}, Vázquez López L^{1,2}, Sánchez-Guijo Martín F^{1,2}, Caballero Barrigón MD^{1,2}, López Corral L^{1,2}.

(1) Hospital Clínico Universitario de Salamanca

(2) Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)

INTRODUCCIÓN

El empleo de ciclofosfamida postrasplante (pt-Cy) ha permitido un notable incremento en el uso del trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidénticos (haplo-TPH) cuando no se dispone de un donante HLA-idéntico o no hay tiempo para realizar la búsqueda de donante no emparentado¹.

A pesar de que los resultados con respecto a la supervivencia son similares con ambos donantes², el haplo-TPH puede presentar algunas complicaciones características como el desarrollo de síndrome de liberación de citoquinas (CRS) tras la infusión de los progenitores hematopoyéticos. Aproximadamente un 80-95% de los pacientes que reciben haplo-TPH presentan esta complicación³⁻⁶.

La mayor parte de los estudios publicados hasta la fecha han conseguido relacionar el CRS grave con una mayor mortalidad relacionada con el trasplante (MRT)³⁻⁶, aunque en otros trabajos no han podido demostrar esta asociación⁷⁻⁹. Esto puede ser debido a los diversos sistemas de gradación del CRS empleados en los diferentes estudios y la ausencia de consenso en la definición de CRS grave, que además dificulta la comparación entre los diferentes estudios¹⁰. En cualquier caso, en las series descritas únicamente el 15% de los pacientes desarrollan CRS grave, por lo que es necesario un marcador pronóstico que identifique mejor a los pacientes que presentan un alto riesgo de presentar complicaciones una vez realizada la infusión de progenitores hematopoyéticos haploidénticos.

OBJETIVOS

El objetivo de nuestro estudio es analizar nuevas características del CRS y su implicación pronóstica tanto en la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) como en la supervivencia global (SG).

MATERIAL Y MÉTODOS

De la cohorte de 637 pacientes que se sometieron a trasplante alogénico en nuestro centro entre enero de 2012 y diciembre de 2020, se seleccionaron para este análisis retrospectivo 150 pacientes que recibieron haplo-TPH con pt-Cy.

Se recogieron múltiples variables relacionadas con el trasplante alogénico, con especial atención a variables relacionadas con el CRS como las horas transcurridas desde la infusión de progenitores haploidénticos hasta el primer pico de fiebre, la duración de la misma, la temperatura máxima registrada o la gradación del CRS según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular¹⁰, entre otros.

Con respecto al análisis del CRS, se excluyeron 16 pacientes por la dificultad para distinguir entre fiebre de origen infec-

cioso o CRS.

El test chi-cuadrado fue empleado para realizar comparaciones entre variables cualitativas, la T de student para el contraste de hipótesis con variables cuantitativas paramétricas y la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas. Para el estudio multivariante de los factores de riesgo de desarrollar CRS precoz se empleó la regresión logística binaria. En el análisis univariante de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y el log-rank para contraste de hipótesis, mientras que para el análisis multivariante se empleó la regresión de Cox.

El programa informático empleado para el análisis estadístico fue SPSS v.26 (IBM).

RESULTADOS

Las principales características de los pacientes están resumidas en la tabla 1. La edad mediana al haplo-TPH fue de 56 años y la mediana de seguimiento fue de 18 meses (37 meses en vivos). La fuente de progenitores fue la sangre periférica en el 98% y en el 13% se realizó criopreservación del producto celular. El 73% realizó profilaxis de EICR según protocolo Baltimore modificado (pt-Cy en días +3 y +4, con tacrolimus y micofenolato desde el +5; fue la plataforma de elección empleada en los trasplantes de intensidad reducida) mientras que el 23% fue con protocolo Bacigalupo modificado (pt-Cy en días +3 y +5, iniciando tacrolimus en día 0 y micofenolato en +1; utilizado de forma preferente para trasplantes con acondicionamiento mieloablativo).

El 86% presentó CRS y el 50% lo desarrolló en las primeras 24h tras la infusión de progenitores. Aproximadamente el 40% de pacientes que desarrollaron CRS precoz presentaron posteriormente CRS grado ≥ 2 , mientras que del resto de pacientes únicamente un 5% desarrollaron CRS grado ≥ 2 .

La cohorte fue dividida en dos grupos: por una parte los pacientes que desarrollaron CRS precoz (≤ 24 h tras la infusión) y por otra los que desarrollaron CRS tardío o no presentaron CRS (tabla 2).

Los factores de riesgo para el desarrollo de CRS precoz identificados en el análisis multivariante (tabla 3) fueron la plataforma de haplo-TPH de Baltimore modificada (HR 6.15, $p=0.001$), la enfermedad activa al trasplante (HR 3.45, $p=0.008$) y el incremento de células CD3+ infundidas (HR 1.05 por cada incremento de $10 \times 10^7/\text{kg}$, $p=0.002$), mientras que la criopreservación fue un factor protector (HR 0.13, $p=0.005$).

Los pacientes que desarrollaron CRS precoz presentaron un aumento significativo de la MRT en el primer año (31% vs 15%, figura 1A) así como una menor supervivencia global en el primer año (60% vs 79%, figura 1B) y a los dos años de recibir el haplo-TPH (54% vs 76%).

El análisis multivariante de la MRT en el primer año (tabla 4) identificó como factores pronósticos independientes el síndrome de obstrucción sinusoidal (HR 9.24, $p<0.001$), EICRa grado ≥ 3 (HR 6.89, $p<0.001$), CRS precoz (HR 3.09, $p=0.007$) y la edad (HR 1.05 por cada año, $p=0.002$).

DISCUSIÓN

Este estudio propone la definición del CRS precoz como aquel que se desarrolla en las primeras 24h tras la infusión de progenitores hematopoyéticos haploidénticos. Se trata de un marcador clínico de fácil evaluación en rutina asistencial, que es capaz de diferenciar aproximadamente la mitad de pacientes que tienen un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante. Además, es un marcador muy sensible y precoz del riesgo de desarrollo de CRS grave. Asimismo, los factores de

riesgo para el desarrollo del CRS precoz son similares a las descritas en otros estudios con respecto al CRS grave, como el acondicionamiento de intensidad reducida⁹, la enfermedad activa al trasplante⁴ o el número de células CD3+ infundidas^{4,9}. Por último, el CRS precoz constituye un marcador potencialmente modificable mediante terapias que limiten la reacción inflamatoria, que podrían aplicarse a pacientes seleccionados sin un aumento significativo en la tasa de infecciones¹¹.

CONCLUSIONES

Proponemos la definición de CRS precoz como aquel que se desarrolla en las primeras 24h tras la infusión de progenitores hematopoyéticos haploidénticos.

Los pacientes que desarrollan CRS precoz presentan mayor mortalidad relacionada con el trasplante y menor supervivencia global. No obstante, se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico, por lo que serán necesarios más estudios que confirmen estos hallazgos.

ANEXOS

Tabla 1. Características principales de la serie

Variable	Serie general (n=150), n (%)*	
Edad al trasplante en años, mediana (rango)	56 (16-73)	
Sexo (varón)	84 (56)	
Seguimiento en días, mediana (rango)	547 (3-3092)	
HCT-CI ≥ 3	44 (29)	
DRI alto/muy alto	27 (18)	
Enfermedad de base	LMA	62 (41)
	LLA	9 (6)
	SMD	19 (13)
	LH	22 (15)
	LNH	24 (16)
LMMC/SMP	12 (8)	
Enfermedad activa al trasplante	53 (35)	
2º trasplante alogénico	13 (9)	
Acondicionamiento no mieloablato	109 (75)	
Plataforma haplo-TPH	Baltimore modificado	110 (73)
	Bacigalupo modificado	34 (23)
Fuente de progenitores sangre periférica	147 (98)	
CD34+ infundidos por 10^6 /kg, mediana (rango)	6.24 (2.8-9.3)	
CD3+ infundidos por 10^7 /kg, mediana (rango)	21.4 (1.8-110.9)	
Criopreservación del producto celular	19 (13)	
EICRa (cualquier grado)	106 (71)	
EICRa grave (grado ≥ 3)	18 (12)	
SOS	10 (7)	
Mortalidad en el primer año (cualquier causa)	46 (31)	
MRT en el primer año	34 (23)	

* Excepto cuando se especifica de otra forma. HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index; DRI: Disease Risk Index; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; SMD: Síndrome mielodisplásico; LH: Linfoma de Hodgkin; LNH: Linfoma No Hodgkin; LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica; SMP: Síndrome Mieloproliferativo; Baltimore modificado: PT-Cy en días +3 y +4, iniciando tacrolimus y micofenolato en día +5; Bacigalupo modificado: PT-Cy en días +3 y +5, iniciando tacrolimus el día 0 y micofenolato en día +1. EICRa: Enfermedad Injerto Contra Receptor aguda; SOS: Síndrome de Obstrucción Sinusoidal; MRT: Mortalidad Relacionada con el Trasplante.

Tabla 2. Características de los pacientes que desarrollaron CRS precoz con respecto a los que lo hicieron de forma tardía o no desarrollaron CRS.

Variable	CRS precoz (≤ 24 h tras infusión) (n=67), n (%)*	CRS tardío (>24h tras infusión) o no CRS (n=67), n (%)*	p-valor	
Edad al trasplante en años, mediana (rango)	59 (16-73)	53 (17-70)	0.196	
Sexo (varón)	42 (63)	31 (46)	0.082	
Seguimiento en días, mediana (rango)	404 (13-2951)	661 (43-2830)	0.084	
HCT-CI ≥ 3	22 (33)	18 (27)	0.571	
DRI alto/muy alto	11 (16)	13 (19)	0.822	
Enfermedad activa al trasplante	32 (48)	15 (22)	0.002	
2º trasplante alogénico	4 (6)	7 (10)	0.531	
Acondicionamiento no mieloablato	55 (82)	42 (63)	0.003	
Plataforma haplo-TPH	Baltimore modificada	57 (85)	40 (60)	<0.001
	Bacigalupo modificada	7 (10)	25 (37)	<0.001
Fuente de progenitores sangre periférica	67 (100)	67 (100)	1	
CD34+ infundidos por 10^6 /kg, mediana (rango)	6 (3.4-9.3)	6.5 (4-9.3)	0.167	
CD3+ infundidos por 10^7 /kg, mediana (rango)	25.2 (4.6-112.7)	18.2 (5.3-81.8)	0.005	
CRS grado ≥ 2	3 (4.5)	27 (40.3)	<0.001	
Criopreservación del producto celular	3 (4)	16 (24)	0.001	
EICRa (cualquier grado)	43 (64)	54 (81)	0.053	
EICRa grave (grado ≥ 3)	5 (8)	12 (18)	0.069	
SOS	7 (10)	2 (3)	0.082	
Mortalidad en el primer año (cualquier causa)	27 (40)	14 (21)	0.024	
MRT en el primer año	21 (31)	10 (15)	0.039	

* Excepto cuando se especifica de otra forma. CRS: Síndrome de liberación de citoquinas; HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index; DRI: Disease Risk Index; Baltimore modificada: PT-Cy en días +3 y +4, iniciando tacrolimus y micofenolato en día +5; Bacigalupo modificada: PT-Cy en días +3 y +5, iniciando tacrolimus el día 0 y micofenolato en día +1. EICRa: Enfermedad Injerto Contra Receptor aguda; SOS: Síndrome de Obstrucción Sinusoidal; MRT: Mortalidad Relacionada con el Trasplante.

ANEXOS**Tabla 3.** Análisis multivariante (regresión logística binaria) de factores de riesgo para el desarrollo de CRS precoz.

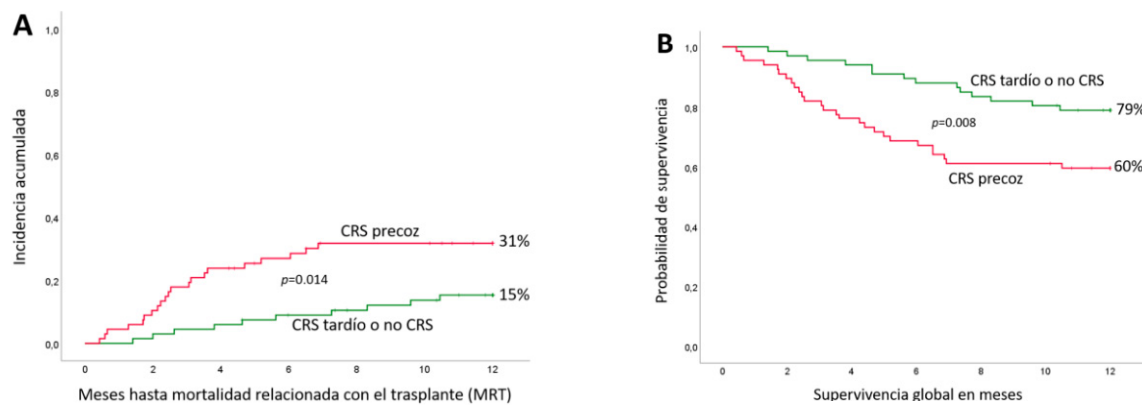
Variable	HR (IC)	p-valor
Plataforma haplo-TPH Baltimore modificada	6.15 (2.08-18.16)	0.001
Enfermedad activa al trasplante	3.45 (1.38-8.64)	0.008
CD3+ infundidos por 10 ⁷ /kg	1.05 (1.02-1.08) por cada 1x10 ⁷ /kg	0.002
Criopreservación	0.13 (0.03-0.55)	0.005

Plataforma haplo-TPH Baltimore modificada: PT-Cy en días +3 y +4, iniciando tacrolimus y micofenolato en día +5; aumenta el riesgo de desarrollar con respecto a la plataforma de haplo-TPH de Bacigalupo modificada: PT-Cy en días +3 y +5, iniciando tacrolimus el día 0 y micofenolato en día +1. HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

Tabla 4. Análisis multivariante (regresión de Cox) de la MRT en el primer año.

Variable	HR (IC)	p-valor
SOS	9.24 (2.99-28.62)	<0.001
EICRa grave (grado ≥3)	6.89 (3.06-15.53)	<0.001
CRS precoz (≤24h tras infusión)	3.09 (1.37-6.99)	0.007
Edad al trasplante (años)	1.05 (1.02 – 1.09) por cada año	0.002

SOS: Síndrome de Obstrucción Sinusoidal; EICRa: Enfermedad Injerto Contra Receptor aguda. CRS precoz: Síndrome de liberación de citoquinas que se desarrolla en las primeras 24h tras la infusión de haplo-TPH. HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

Figura 1. Efecto del desarrollo de CRS precoz en la MRT (A) y la supervivencia global (B) en el primer año tras el haplo-TPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017 Jun;52(6):811-7.
2. Meybodi MA, Cao W, Luznik L, Bashey A, Zhang X, Romee R, et al. HLA-haploidentical vs matched-sibling hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2019 Sep 10;3(17):2581-5.
3. Abboud R, Wan F, Mariotti J, Arango M, Castagna L, Romee R, et al. Cytokine release syndrome after haploidentical hematopoietic cell transplantation: an international multicenter analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Nov;56(11):2763-70.
4. Modi D, Albanyan O, Kim S, Deol A, Ayash L, Ratanatharathorn V, et al. Grade 3-4 cytokine release syndrome is associated with poor survival in haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2021 Aug;62(8):1982-9.
5. Imus PH, Blackford AL, Bettinotti M, Luznik L, Fuchs EJ, Huff CA, et al. Severe Cytokine Release Syndrome after Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Dec;25(12):2431-7.
6. Otoukesh S, Elmariah H, Yang D, Clark MC, Siraj M, Ali H, et al. Cytokine Release Syndrome Following Peripheral Blood Stem Cell Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Transplant Cell Ther.* 2022 Feb;28(2):111.e1-111.e8.
7. Solán L, Landete E, Bailén R, Dorado N, Oarbeascoa G, Anguita J, et al. Cytokine release syndrome after allogeneic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Hematol Oncol.* 2020 Oct;38(4):597-603.
8. Nishimoto M, Hirose A, Koh H, Nakamae M, Nanno S, Okamura H, et al. Clinical Impacts of Using Serum IL-6 Level as an Indicator of Cytokine Release Syndrome after HLA-Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Oct;25(10):2061-9.
9. Raj RV, Hamadani M, Szabo A, Pasquini MC, Shah NN, Drobyski WR, et al. Peripheral Blood Grafts for T Cell-Replete Haploidentical Transplantation Increase the Incidence and Severity of Cytokine Release Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Aug;24(8):1664-70.
10. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Apr;25(4):625-38.
11. De Togni E, Wan F, Slade M, Plach K, Abboud R. The impact of tocilizumab treatment for cytokine release syndrome on the incidence of early blood stream infections after peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2022 Dec;63(12):2975-81.

XLI CONGRESO ANUAL
SCLHH

Sociedad Castellano-Leonesa
de Hematología y Hemoterapia

