

LIBRO DE CASOS CLÍNICOS

3^{as} JORNADAS RESIDENTES SCLHH

Valladolid  Palacio de Congresos Conde Ansúrez

Organiza



ÍNDICE

- 1 ¿CLÍNICA O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS? P.6**

Fuentes Morales, Cristina Teresa (1); Martín López, Ana África (1); Belhassen Garcia, Moncef (1); García Bacelar, Ana (1); Avendaño Pita, Alejandro (1).

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
- 2 ¿PUEDE EL ATICOAGULANTE LÚPICO ANTICOAGULAR? P.11**

Cabacino Ibañez, Antonio (1); Jano Fernandez, Virginia (1); Echevarria Lorenzo, Leyre (1); Martín García, Andrea (1); Benavente Herrero, M. Jose (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN
- 3 ¿Y SI NO SATURA? P.15**

Díaz Villafañe, Janire (1); Vidán Estévez, Julia (1); Gavela García, Jose Enrique (1); Roperio Gradilla, Paloma (2); Francisco Ravelo, Melchor Eloy (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN (2) HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS
- 4 A PROPÓSITO DE GILBERT P.19**

Arnau, Ruth (1); Llopis Giménez, , Alejandro (1); De las Heras Sacedo, Henar (2); Hernández Durán, Marta (1); Cantalapiedra Díez, Alberto (1).

(1) HOSPITAL UNIVERSTARIO RIO HORTEGA
- 5 AMILOIDOSIS RENAL: EL VALOR DE MIRAR DOS VECES P.25**

Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1); Carvajal Altamiranda, Stefania (1); Gonzalez Gonzalez, Sara (1); Martin Sanabria, Elena (1); Galan Alvarez, Pilar (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SEGOVIA
- 6 ASPARAGINASA: UN COCTEL LIPIDICO P.31**

Martín García, Andrea (1); Francisco Ravelo, Eloy (1); Vidán Estevez, Julia (1); Suarez Marcos, Nora (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN
- 7 COMPLICACIÓN INESPERADA EN NIÑO CON LAL-B P.37**

de las Heras Sacedo, Henar (1); Llopis Giménez, Alejandro (1); Hernández Durán, Marta (1); Arnau Teruel, Ruth (1); Carpizo Jiménez, Natalia (1).

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA

- 8 CUANDO EL COMPLEMENTO NO BASTA: HEMÓLISIS DE BRECHA EN PACIENTE CON HPN P.43**
- Quintana Bravo, Lydia (1); Cuzco Ceballos, Alex Javier (1); Pego Vázquez, Clara (1); Cuevas Ruiz, M Victoria (1); Delgado Torres, Jhoana Carolina (2).
- (1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS (2) HOSPITAL SANTIAGO APÓSTOL
- 9 CUANDO EL TRATAMIENTO NO ENCAJA: RECONSIDERANDO EL DIAGNÓSTICO EN ANEMIAS HEMOLÍTICAS P.46**
- Llopis Giménez, Alejandro (1); de las Heras Sacedo, Henar (1); Hernández Durán, Marta (1); Arnau Teruel, Ruth (1); Cantalapiedra Díez, Alberto (1).
- (1) HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA
- 10 CUANDO LAS PLAQUETAS DAN LA VOZ DE ALARMA P.50**
- Francisco Ravelo, Melchor Eloy (1); Díaz villafañe, Janire (1); Martin Garcia, Andrea (1); Echevarria Lorenzo, Leyre (1).
- (1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN
- 11 DE LA REMISIÓN A LA RECAÍDA: UNA CEFALEA INESPERADA POST-TPH ALOGÉNICO P.55**
- Hernández Durán, Marta (1); Llopis Giménez, Alejandro (1); de las Heras Sacedo, Henar (1); Arnau Teruel, Ruth (1); Carpizo Jiménez, Natalia (1).
- (1) HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA, VALLADOLID
- 12 ENTRE LA PROGRESIÓN Y LA INFECCIÓN: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA P.61**
- Leon Gamazo, Marina (1); Fuertes Garcia, Pilar (1); Barrios Rodriguez, Scarlet (1); de la Fuente Graciani, Ignacio (1); Garcia de Coca, Alfonso (1).
- (1) HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VALLADOLID
- 13 GESTANTE CON TROMBOPENIA INMUNE PRIMARIA: ABORDAJE CLÍNICO Y EVOLUCIÓN OBSTÉTRICA P.65**
- Martín Sanabria, Elena (1); Carvajal Altamiranda, Stefanía (1); González González, Sara (1); Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1); Herraiz Albendea, M Mar (1).
- (1) HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA
- 14 HEMATOMAS ESPONTÁNEOS MÚLTIPLES: EVOLUCIÓN EN TIEMPO REAL P.69**
- Marcos, Carmen (1); Pallo Espinoza, Jaime Daniel (1); Garcia Jaen, Pablo (1); Alonso Rodriguez Jenifer (1); De Ramón Sanchez, Cristina (1)
- (1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

- 15** **INFARTOS DE REPETICIÓN Y LIVEDO RETICULARIS EN PACIENTE SIN ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA PREVIA** **P.75**
- Martín Vergara, Nuria (1).
- (1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
- 16** **LEUCEMIA TRANSITORIA NEONATAL (LTN), CUANDO LA LEUCEMIA AGUDA REMITE ESPONTÁNEAMENTE** **P.79**
- Fuertes García, Pilar (1); León Gamazo, Marina (1); Barrios Rodríguez, Scarlet (1); Puig Morón, Noemí (2); Yeguas Bermejo, Ana (1).
- (1) HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID (2) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
- 17** **LINFOMA DE HODGKIN EN EL ANCIANO. A PROPÓSITO DE UN CASO** **P.83**
- Carvajal Altamiranda, Stefania (1); Gonzalez Gonzalez, Sara (1); Mendoza Zambrazo, Bianca Rafaela (1); Martín Sanabria, Elena (1); Olivier Cornacchia, Carmen (1).
- (1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SEGOVIA
- 18** **NGS, UN GRAN ALIADO PARA LA HEMATOLOGÍA** **P.89**
- Benavente Herrero, María José (1); Ballina Martín, Belén (1); Cabacino Ibañez, Antonio (1); Echevarría Lorenzo, Leyre (1); Martín García, Andrea (1).
- (1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LEÓN
- 19** **PANCITOPENIA EN PACIENTE SENIL** **P.92**
- Barrios Rodríguez, Scarlet (1); León Gamazo, Marina (1); Yeguas Bermejo, Ana (2); Golvano Guerrero, Eva (1); Gomez Lacuey, Alfredo (1).
- (1) HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALADOLID
- 20** **PROTEINURIA, HIPERLIPIDEMIA Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: UN TRÍO INUSUAL** **P.98**
- González González, Sara (1); Carvajal Altamiranda, Stefanía (1); Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1); Martín Sanabria, Elena (1); Torres Tienza, Ana (1).
- (1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SEGOVIA
- 21** **TROMBOCITOPENIA GRAVE Y SANGRADO AMENAZANTE PARA LA VIDA EN PACIENTE CON CARCINOMA DE ENDOMETRIO EN TRATAMIENTO CON DOSTARLIMAB** **P.103**
- Fernández Sánchez, Adolfo (1); García Jaén, Pablo (1); Reguera Puertas, Pablo (2); González Porras, José Ramón (1); Bastida Bermejo, Jose María (1).
- (1) SERVICIO DE HEMATOLOGÍA, COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA / INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE SALAMANCA (IBSAL) / CENTRO DE INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER (CIC-IBMCC, USAL-CSIC), SALAMANCA, ESPAÑA (2) SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA, COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA, SALAMANCA, ESPAÑA

22 UNA REACCIÓN INESPERADA: “CUANDO EL TRATAMIENTO COMPLICA EL PRONÓSTICO”

P.110

Echevarría Lorenzo, Leyre (1); Vidán Estevéz, Julia (1); Martín García, Andrea (1); Díaz Villafañe, Janire (1); Francisco Ravelo, Melchor Eloy (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN

23 UNO EN UN MILLÓN

P.117

Clavo Martín, Diego (1); García Jaén, Pablo (1); Prieto Carro, Concepción (1); González Porras, Jose Ramón (1); Bastida Bermejo, Jose María (1);

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

¿CLÍNICA O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS?

Fuentes Morales, Cristina Teresa (1); Martín López, Ana África (1); Belhassen Garcia, Moncef (1); García Bacelar, Ana (1); Avendaño Pita, Alejandro (1).

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Exposición del caso

Mujer de 42 diagnosticada de Leucemia Linfoblástica Aguda de precursores B NOS (B común/L2) de alto riesgo sin infiltración del SNC en abril/2018.

Resumen hematológico

-1ª línea (abril/2018): protocolo PETHEMA LAL-AR 2011, alcanzando Respuesta Completa (RC) con Enfermedad Mínima Residual (EMR) negativa y permaneciendo en RC abril/2020.

- Quimioterapia de rescate (2ª línea) según esquema FLAG-Ida alcanzando Respuesta Parcial (RP). 3ª línea: Blinatumomab alcanzando RC y EMR negativa (julio/2020).

-Trasplante alogénico (Alo-TPH) mieloablativo de donante emparentado HLA-idéntico (septiembre/2020). Recaída precoz a los 4 meses post-trasplante. Rescate según esquema HyperCVAD (4ª línea, enero/2021) e Inotuzumab-ozogamicin (5ª línea, febrero/2021), siendo refractaria a ambos.

- 6ª línea (marzo/2021): terapia CART anti-CD19 alcanzando RC. Desarrolló Enfermedad Injerto Contra Receptor crónico (EICRc) cutánea. Precisó 4 líneas de tratamiento (corticoides sistémicos (CS), fotoaféresis extracorporéas (FAEC), ruxolitinib e inhibidor de menina en ensayo) para lograr RC, pudiendo suspender tratamiento inmunosupresor en agosto/2022.

- Recaída extramedular (manteniendo expresión CD-19) tras 1 año y 4 meses de la terapia CART. 7ª línea: Ciclofosfamida-Vincristina-Prednisona (Agosto/2022), 8ª línea: Blinatumumab (septiembre/2022) y 9ª línea: HyperCVAD (Noviembre/2022) siendo refractaria a todas.

- 10ª línea (diciembre/2022) 2ª infusión CART anti-CD19 alcanzando RC. Tras ello, presentó reactivación de EICRc cutáneo, refractario a tacrólimus tópico y CS. Se inició FAEC alcanzando RP y se asoció ruxolitinib posteriormente. Ambos tratamientos se mantenían al momento del desarrollo del caso.

- En junio/2023 se objetivó recaída extramedular en pared costal, pero CD19 negativo. 11ª línea con Radioterapia de la lesión alcanzando RC.

No tiene otros antecedentes personales relevantes.

Complicaciones infecciosas: colitis por VHH-6 (2021), infección de catéter por *K. pneumoniae* cepa productora de OXA-48.

Motivo de la consulta: lesión de partes blandas en miembro inferior izquierdo (MII), sin sintomatología infecciosa asociada.

Exploración física: región indurada en el muslo del MII, con aumento de la temperatura, pero sin eritema.

Pruebas complementarias iniciales:

-PET-TAC: RC, pero con captación inespecífica en musculatura de ambos miembros inferiores compatible con fascitis.

-Ecografía doppler: descartó TVP.

-Analítica: aumento de los reactantes inflamatorios (PCR 1,35 mg/mL).

Actitud inicial: antibioterapia con amoxicilina-clavulánico. Tras una semana, comenzó con febrícula y la lesión permanecía estable. Se asoció linezolid, logrando defervescencia y disminución de parámetros inflamatorios; sin embargo, la lesión continuaba estable.

Por ello, se realizó una PAAF para filiar la etiología. No se obtuvieron aislamientos microbiológicos, y se descartó la presencia de linfocitos clonales por citometría de flujo (CMF). Para completar estudio se solicitó una resonancia magnética (RMN) y ante la sospecha de progresión del EICR crónico se reinició CS.

Evolución: dos semanas más tarde acudió a urgencias por síndrome febril, hipotensión y tos seca. Exploración física: aumento de la temperatura y volumen de la lesión y aparición de lesiones satélites de menor tamaño en el MII.

Se extrajo batería de cultivos, analítica con aumento de reactantes (PCR 7 mg/ml y procalcitonina positiva) y se comenzó antibioterapia empírica con meropenem y teicoplanina. A pesar de estas medidas, se mantuvo hipotensión y se escaló antibioterapia a Ceftazidima-Avibactam y amikacina. Tras ello, la paciente presentó una adecuada evolución clínico/analítica.

Dentro de las pruebas solicitadas a microbiología, se aisló adenovirus en el panel de virus respiratorios. No se obtuvieron otras documentaciones y el galactomanano resultó negativo.

Tras la resolución del cuadro de shock, y considerando que la lesión había progresado, se realizó la RMN de partes blandas. El resultado de dicha prueba fue compatible con la presencia de una colección y edema de la fascia lata, pero sin signos radiológicos de infección. Además, se solicitó PCR de adenovirus en sangre periférica resultando positivo (2300 copias/mL).

Pese al resultado de la resonancia, al pase de visita de esa mañana la lesión del MMI comenzó a supurar un material purulento. Llegados a este punto la duda era “*¿Cuál es la etiología de la lesión? ¿Clínica o pruebas complementarias?*”.

Pese a los resultados de la RMN, se realizó una segunda PAAF y cultivos del exudado. Nuevamente,

se descartó clonalidad por CMF y la presencia de células malignas por anatomía patológica. Los cultivos de bacterias y hongos fueron negativos. Sin embargo, la PCR de *Mycobacterium tuberculosis* resultó positiva tanto en la muestra de la PAAF como en el exudado. Se descartó la presencia de infección por *M. tuberculosis* a otros niveles.

Tratamiento:

- Cidofovir para la adenoviriasis con adecuada evolución
- Tratamiento antituberculoso (pirazinamida, etambutol, isoniacida y rifampicina) durante 12 meses. Preció ajuste de dosis por introducción de Belumosudil para el control del EICRc.

Actualidad: RC de su patología de base y con resolución absoluta del episodio infeccioso.

IMPORTANCIA Y DISCUSIÓN:

Las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. tuberculosis*, son una forma de presentación infrecuente (tanto en la población general, como en pacientes hematológicos), representando un 15-25% del total. Dentro de estas manifestaciones extrapulmonares, las cutáneas son excepcionales.

Los principales factores de riesgo son la prevalencia y el estado inmunitario.

Los pacientes con hemopatías suponen un grupo heterogéneo respecto al grado de inmunosupresión. Entre las situaciones que conllevan un mayor riesgo destaca: trasplante alogénico y desarrollo de EICR. También hay tratamientos (como Fludarabina, corticoides o inhibidores de la vía JAK-2) asociados a mayores tasas de infección.

Respecto a las nuevas terapias celulares hay menor experiencia. Sin embargo, ya hay reportes de casos en pacientes sometidos a terapia CART cell.

Por ello, el caso expuesto refleja la complejidad de diagnosticar una manifestación atípica y la importancia de plantear esta entidad en los pacientes con factores de riesgo.

REFERENCIAS:

- 1- Bergeron, et al. European Conference on Infections in Leukaemia group(2022). *Mycobacterial infections in adults with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplants: guidelines from the 8th European Conference on Infections in Leukaemia. The Lancet Infectious Diseases*, 22(12), e359–e369.
- 2- Sureda, A, et al (2024). *The EBMT handbook: Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies (8a ed.)*. Springer International Publishing.
- 3- Van Zyl, L., et al. (2015). *Cutaneous tuberculosis overview and current treatment regimens. Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 95(6), 629–638.
- 4- Zhang P, et al. Case Report: Active tuberculosis infection in CAR T-cell recipients post CAR T-cell therapy: a retrospective case series. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;13:1147454.

Imagen 1

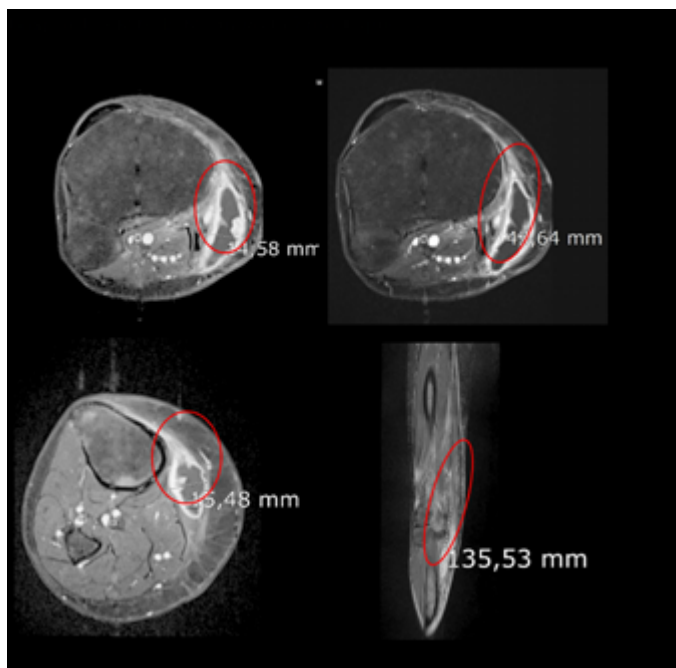
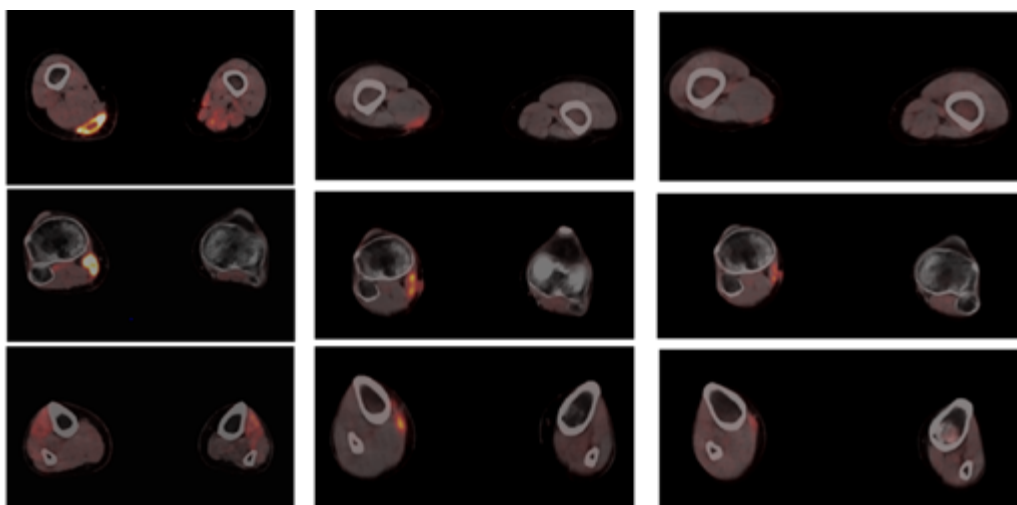


Imagen: RMN de Miembro Inferior Izquierdo

Imagen 2



1.- PET-TAC Diagnóstico

2.- PET-TAC durante el tratamiento

3.- PET-TAC Fin del tratamiento

Imagen: PET/TAC evolución

Imagen 3

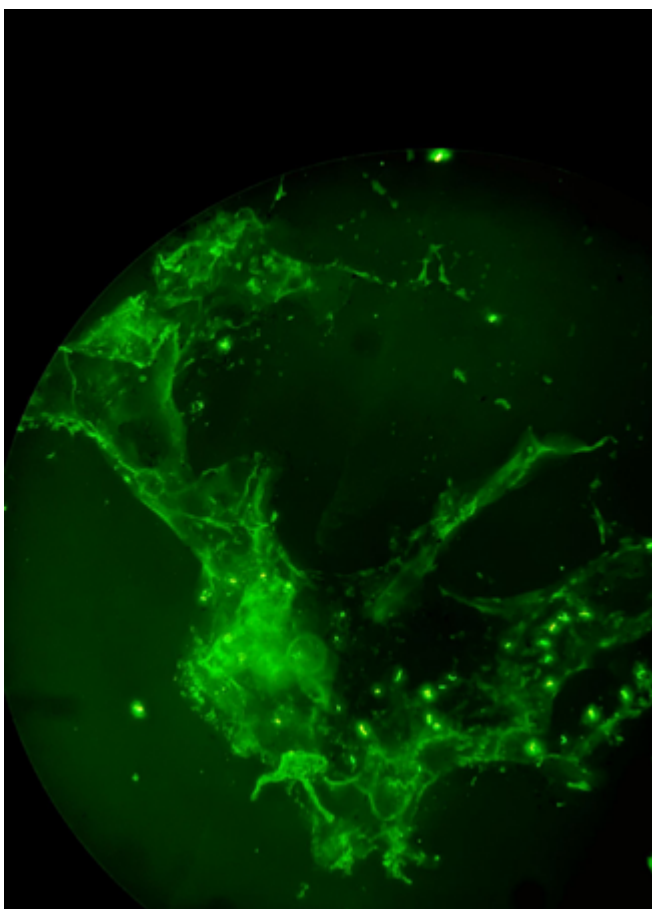


Imagen: Auramina

2

¿PUEDE EL ATICOAGULANTE LÚPICO ANTICOAGULAR?

Cabacino Ibañez, Antonio (1); Jano Fernandez, Virginia (1); Echevarria Lorenzo, Leyre (1); Martín García, Andrea (1); Benavente Herrero, M. Jose (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN

MOTIVO DE LA CONSULTA

Varón de 18 años, sin antecedentes de interés, que ingresa en Nefrología para realización de biopsia renal y estudio etiológico de síndrome nefrótico

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Estudio de inhibidores: Anticoagulante lúpico positivo fuerte. anticuerpos anticardiolipina positivos (IgG: 325 valores de referencia entre 0 y 10), y anticuerpos antibeta2 glicoproteína 1 IgG >532

Al ingreso se solicita estudio de coagulación básica, con los siguientes resultados.

- Tiempo de tromboplastina parcial activada: 62.8 seg (25.4-41.3)
- Razón de tromboplastina: 1.97 (0.8-1.3)
- Tiempo de protrombina: 16.8 seg (9.2-14.5)
- Tasa de protrombina: 58%
- INR: 1.48 (0.8-1.26)
- Fibrinógeno derivado: 600 (150-450)
- Tiempo de trombina: 26.1 seg

En una analítica previa al ingreso, se evidencia TTPA alargado, en paciente con antecedente de anticoagulante lúpico (AL) positivo fuerte. Sin embargo, presenta alteración de vía extrínseca (TP: 58%, INR: 1.51), por lo que se decide administrar 1 ampolla de vitamina K (10 mg) los 4 días previos al ingreso. El día del mismo, se realiza nuevo estudio básico de coagulación, sin observarse corrección del TP, por lo que deciden realizar interconsulta a Hematología. El paciente no refería clínica de sangrado ni otros síntomas en el momento del ingreso.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se amplía estudio de la coagulación, solicitamos dosificación factorial:

F. II: 17.4%, F. XI: 16.5%, F. XII: 25.7%, F. IX: 30.8%, F. X: 93%, F. VII: 68.3%, F. V: 69%, F. VIII: 202%

Ante estos hallazgos, se realiza un test de mezclas:

- Mezcla TTPA 1:1: 58 seg
- Mezcla TP 1:1: 13.3 seg

El test de mezclas (1:1) para el TTPA no corrige. Esto, junto al descenso de los niveles de factor IX, XI y XII se interpretan como secundarios a la interferencia que provoca el AL en los estudios de coagulación in vitro dependientes de fosfolípidos, sin reflejar una verdadera deficiencia de factores de la vía intrínseca.

Ante la sospecha de que el déficit de factor II se debiera a el síndrome anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia (LAHPS) se realizan los siguientes estudios:

- Test de mezclas (1:1) para medir el TP. Se observó corrección del tiempo de protrombina, y se realizó dosificación posterior del factor II, evidenciándose una corrección de los niveles (49%).
- Se hicieron diluciones del F. II, observando en ellas que los niveles de factor continuaban bajos, sin variación al aplicar el factor de corrección.

Se decide suspender la biopsia dadas las alteraciones de la coagulación y aparición de epistaxis. Ante sospecha por parte de Nefrología de nefropatía lúpica, se decide de forma conjunta el inicio de corticoesteroides: bolus de 6-metilprednisolona de 500mg por 3 días y posteriormente continuó Prednisona 60mg.

Por nuestra parte, se solicitan anticuerpos antiprotrombina/fosfatidilserina, que se envían a laboratorio de referencia, con resultado positivo.

Cuatro días después del inicio de corticoterapia, se solicitó nuevo estudio de coagulación:

- Niveles de F. II: 52%, ya en rangos de normalidad (previo 17%)
- TTPA ratio: 1.11, TP: 100%, fibrinógeno: 477
- AL positivo, pero menos fuerte

Es decir, que hay una clara respuesta con mejoría de los tiempos de coagulación y los niveles de Factor II.

Ante mejoría de cuadro nefrológico y corrección de la coagulación, **finalmente se decide alta.**

DISCUSIÓN

El síndrome de anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia (LAHPS) es una entidad extremadamente rara. Suele relacionarse con enfermedades autoinmunes, como es el caso del lupus, aunque también se han reportado casos asociados a procesos infecciosos, principalmente víricos.

En cuanto a la fisiopatología de la enfermedad, se ha probado la existencia de anticuerpos no neutralizantes dirigidos contra la porción carboxilo-terminal del Factor II, los cuales forman complejos antígeno-anticuerpo que son eliminados por el sistema reticuloendotelial,(1,2).

Estos anticuerpos, a pesar de unirse al antígenos, no neutralizan su función anticoagulante ni

provocan una disminución significativa de su actividad biológica, pues depende del aclaramiento a través del sistema reticuloendotelial, lo que explica que en los test de mezclas se observe una corrección de los niveles del factor II.

En la mayoría de los casos, el síntoma inicial es el sangrado, que puede variar desde hemorragias menores, como epistaxis, equimosis, sangrado gingival, hasta hemorragias severas como hemorragia digestiva, hematoma intracerebral y/o hematoma intramuscular.(1,2)

El diagnóstico del LAHPS no está del todo establecido, pues al ser una entidad tan rara, es difícil plantear la batería de pruebas necesarias para establecer un diagnóstico.

Por lo general, se debe sospechar ante un paciente que presenta alargamiento del TTPA y TP con AL positivo y déficit de factor II, y suele vincularse a personas con enfermedades autoinmunes de base. (1,3).

El test de mezcla, cuyo objetivo es diferenciar entre una deficiencia factorial y presencia de inhibidor, muestra una corrección de los niveles de factor debido al mecanismo fisiopatológico.

Para reforzar el diagnóstico, puede solicitarse la determinación de anticuerpos antiprotrombina, los cuales se han identificado en hasta el 90% de los casos.

El manejo de esta entidad consiste en tratamiento inmunosupresor. En este caso se iniciaron corticosteroides a dosis altas. Otras opciones terapéuticas reportadas serían la ciclofosfamida, ya sea asociado a corticoides o en monoterapia, con resultados generalmente favorables. El rituximab, la ciclosporina y el uso de inmunoglobulinas se han utilizado en otros casos. (3)

En caso de hemorragia severa, se deben iniciar medidas de soporte: plasma fresco congelado, vitamina K, complejo de protrombina o factor VII recombinante, así como transfusiones de hematíes y/o plaquetas según se precise (4).

Una vez normalizados los niveles de factor II, no podemos obviar la presencia del AL y su actividad protrombótica. Se recomienda valorar profilaxis anticoagulante en situaciones de riesgo. (3)

Como marcador de respuesta a tratamiento, se plantea la monitorización de los niveles de Factor II.

CONCLUSIONES

Ante un paciente con un AL positivo, antecedentes de enfermedad autoinmune, prolongación de los TTPA y TP y déficit del factor II, debemos sospechar LAHPS.

La fisiopatología de los anticuerpos no neutralizantes, explican que, a pesar de presentar un inhibidor, los niveles de factor II se corrijan en el test de mezclas.

El tratamiento de elección consiste en utilizar fármacos inmunosupresores y/o control de las complicaciones hemorrágicas, así como el tratamiento de la enfermedad de base.

REFERENCIAS:

- 1- P Vivaldi, G Rossetti, M Galli, G Finazzi. Severe bleeding due to acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. Case report and review of literature. *haematol [Internet]*. 1997May1 [cited 2025Oct.16];82(3):345-7
- 2- Acedo N, Alonso A, Feijóo ES, García C, Ortiz AM, Alegre A. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome: A case report. *Clin Case Rep*. 2023; 11:e7071.
- 3- Mulliez SM, De Keyser F, Verbist C, Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: Report of two cases and review of the literature: *Lupus*, 2015; 24(7); 736-45.
- 4- A L Peralta-Amaro, S Triana-González, M F Manzo-Carballo, O L Vera Lastra, J García-Chávez, A Lucas-Hernández, Antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 116, Issue 4, April 2023, Pages 308–309.

3

¿Y SI NO SATURA?

Díaz Villafañe, Janire (1); Vidán Estévez, Julia (1); Gavela García, Jose Enrique (1); Ropero Gradilla, Paloma (2); Francisco Ravelo, Melchor Eloy (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN (2) HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

EXPOSICIÓN DEL CASO

El pulsioxímetro es uno de los aparatos médicos más usados en la práctica clínica, que sirve para la medición no invasiva del oxígeno transportado por la hemoglobina en el interior de los vasos sanguíneos. Este dispositivo emite luz con 2 longitudes de onda, 600nm y 940nm, que son características de la oxihemoglobina y la hemoglobina reducida respectivamente. Mediante la comparación de la luz que se absorbe durante la onda pulsátil con respecto a la absorción basal, se calcula el porcentaje de oxihemoglobina. La correlación entre la saturación de oxígeno y la presión parcial de oxígeno en sangre arterial viene determinada por la curva de disociación de la hemoglobina.

La curva de disociación del oxígeno de la Hb tiene forma sigmoidea lo que le permite desplazarse hacia la izquierda o la derecha en el eje de abscisas (Figura 1). Una curva desplazada a la izquierda favorece la captación de oxígeno por la hemoglobina, mientras que un desplazamiento a la derecha facilita la liberación de oxígeno de la hemoglobina a los tejidos.

La saturación de oxígeno (SatO₂) es, por tanto, la medida del porcentaje de O₂ vinculado con la hemoglobina de la sangre arterial. El rango normal de SatO₂ es de 95-100%, hipoxia leve 91-95%, hipoxia moderada 86-90% y < 85% hipoxia grave.

En una analítica previa al ingreso, se evidencia TTPA alargado, en paciente con antecedente de anticoagulante lúpico (AL) positivo fuerte. Sin embargo, presenta alteración de vía extrínseca (TP: 58%, INR: 1.51), por lo que se decide administrar 1 ampolla de vitamina K (10 mg) los 4 días previos al ingreso. El día del mismo, se realiza nuevo estudio básico de coagulación, sin observarse corrección del TP, por lo que deciden realizar interconsulta a Hematología. El paciente no refería clínica de sangrado ni otros síntomas en el momento del ingreso.

CASO CLÍNICO: Varón de 39 años que acude a urgencias por SatO₂ 80% objetivada mediante pulsioximetría en domicilio, acompañado de leve cefalea y mareos ocasionales. No trabajo respiratorio, no disnea, no ortopnea. No fiebre.

Antecedentes personales: alergia a penicilina. No FRCV. Exfumador desde 4 años. Trabajador como minero de interior. IQ: fractura de pie derecho (2010). No antecedentes transfusionales. Sin tratamiento crónico.

Antecedentes familiares: madre sana. Padre EPOC. Dos hermanos sanos. No hijos.

Exploración física: buen estado general. Normocoloreado y normoperfundido. Eupneico en reposo. Afebril. No adenopatías. ACP: anodina. Abdomen: anodino. MMII: no edemas.

Pruebas complementarias: Gasometría arterial: pH 7.4, pCO₂ 40mmHg, pO₂: imposible de determinar, bicarbonato 24.3mmol/L, SatO₂: 88%. Analítica: hemograma: Hb 12.5g/dL, VCM 91fL, HCM 30pg, leucocitos 7.7x10³/μL, plaquetas 317x10³/μL. Frotis: sin alteraciones morfológicas. Bioquímica: ferritina 52ng/mL, hierro 60μg/dL, IST 30%, vitamina B12 327pg/ml, ácido fólico 6.3ng/ml, resto normal.

SOSPECHA DIAGNÓSTICA: Hipoxemia moderada-grave a estudio.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO:

El paciente ingresa en el Servicio de Neumología, se inicia oxigenoterapia y se corrige la sintomatología. Se realizan numerosas gasometrías arteriales en las que es indetectable la determinación de la pO₂. Se llevan a cabo múltiples pruebas diagnósticas, incluyendo curva de flujo-volumen, espirometría, test de difusión pulmonar y estudios de imagen (radiografía y TAC torácicos y un ecocardiograma). Todos los estudios resultan sin hallazgos patológicos que justifiquen la desaturación, por lo que se descartan enfermedades respiratorias y/o cardíacas estructurales. Por todo ello, se sospecha que el paciente puede presentar una hemoglobinopatía y lo derivan al Servicio de Hematología. En la primera consulta, se solicita dosificación y electroforesis de hemoglobinas en la que se observa el siguiente patrón: HbA 84.5%, HbA2 4%, HbF 0.3% y no se separan hemoglobinas anómalas. Se hace cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y se separan HbA, HbA2 y HbX. Se solicita estudio genético del gen HBB y se detecta una **mutación heterocigota** de significado clínico desconocido: **c.115A>G;p.Thr39Ala** en el gen que codifica la subunidad β de la hemoglobina en el gen HBB, localizado en el cromosoma 11.

Tras detectar dicha hemoglobinopatía, se procede a realizar estudio genético a aquellos familiares que tienen pulsioximetría patológica, encontrándose la misma mutación en su hermano y en su padre.

DISCUSIÓN

Este caso clínico ejemplifica cómo una desaturación de oxígeno persistente puede deberse a múltiples causas, algunas comunes y otras infrecuentes como las hemoglobinopatías de baja afinidad por el oxígeno. Sin embargo, también pone en evidencia la necesidad de un enfoque clínico integral que considere no solo los hallazgos analíticos y genéticos, sino también el contexto laboral, ambiental y funcional del paciente.

Las hemoglobinas de baja afinidad modifican la curva de disociación del oxígeno desplazándola hacia la derecha, lo que favorece la liberación de oxígeno a los tejidos pero puede resultar en

lecturas de SpO₂ falsamente bajas. Clínicamente, estos pacientes suelen estar asintomáticos o presentar solamente anemia leve normocítica como compensación fisiológica. En este caso, el paciente tenía Hb 12.5g/dL sin morfología eritrocitaria alterada y una SpO₂ persistentemente baja sin signos clínicos de hipoxia tisular grave.

No obstante, en este paciente concurren otros factores que justifican el uso de oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD). Su exposición prolongada como minero de interior con riesgo de inhalación de sílice, carbón u otras partículas nocivas, lo convierte en candidato a desarrollar enfermedades pulmonares de curso silente como neumoconiosis, bronquiolitis respiratoria o enfisema precoz. Aunque los estudios funcionales respiratorios fueron normales al ingreso, el daño pulmonar por exposición laboral puede pasar inadvertido en fases iniciales.

Además, la presencia de hipoxemia confirmada por gasometría (SatO₂ del 88%) en reposo junto con síntomas como cefalea y mareo que mejoraron tras iniciar oxigenoterapia, refuerzan la indicación de OCD. Según las guías internacionales (GOLD, SEPAR), se recomienda OCD en pacientes con SatO₂ ≤88% en reposo o SatO₂ ≤89% con signos de hipoxia tisular o enfermedad respiratoria crónica.

Así, aunque la hemoglobina de baja afinidad puede explicar parte de la desaturación, no se puede atribuir el cuadro exclusivamente a la mutación HBB, ya que, su entorno laboral, síntomas compatibles y la respuesta clínica al oxígeno, justifican la OCD como medida de soporte y prevención de complicaciones.

CONCLUSIÓN E INTERÉS DEL CASO

Este es el primer caso descrito en nuestra comunidad de Castilla y León. Solamente existe un caso descrito en la literatura en agosto de 2024, en una familia asturiana cuyo padre de familia y su hija presentan la misma mutación, lo que motivó la denominación de esta variante como Hemoglobina Oviedo. Esta familia no tiene ningún parentesco con nuestro caso.

Su rareza y comportamiento funcional aún no están bien definidos, y su hallazgo en varios miembros de la misma familia sugiere una posible herencia autosómica dominante con penetrancia variable.

Este caso ilustra la complejidad diagnóstica en situaciones de hipoxemia discordante con la exploración física. Aunque se identificó una hemoglobina variante de baja afinidad como hallazgo relevante, no debe excluirse el impacto de otros factores como la exposición ocupacional prolongada. En este contexto, el uso de oxigenoterapia crónica domiciliaria está clínicamente justificado, con el objetivo de mejorar la oxigenación tisular y prevenir posibles complicaciones derivadas de una hipoxia crónica no tratada.

REFERENCIAS:

1- Vega López L, Medina A, Gil-Peña H, Fonseca Mourelle A, Gutiérrez Martínez JR. Hemoglobin Oviedo (c.115A>G; p.T39A): A Cause of Low Oxygen Saturation. *Hemoglobin*. 2024 May;48(3):192-195.

2- Asseri AA, Tawhari I, Qahtani AH, Asiri IA, Alkhalidy H. Hemoglobin J-Auckland: a clinically silent low oxygen affinity variant presenting with persistent asymptomatic hypoxemia at high altitude. *Hematology*. 2024 Dec;29(1).

Imagen 1

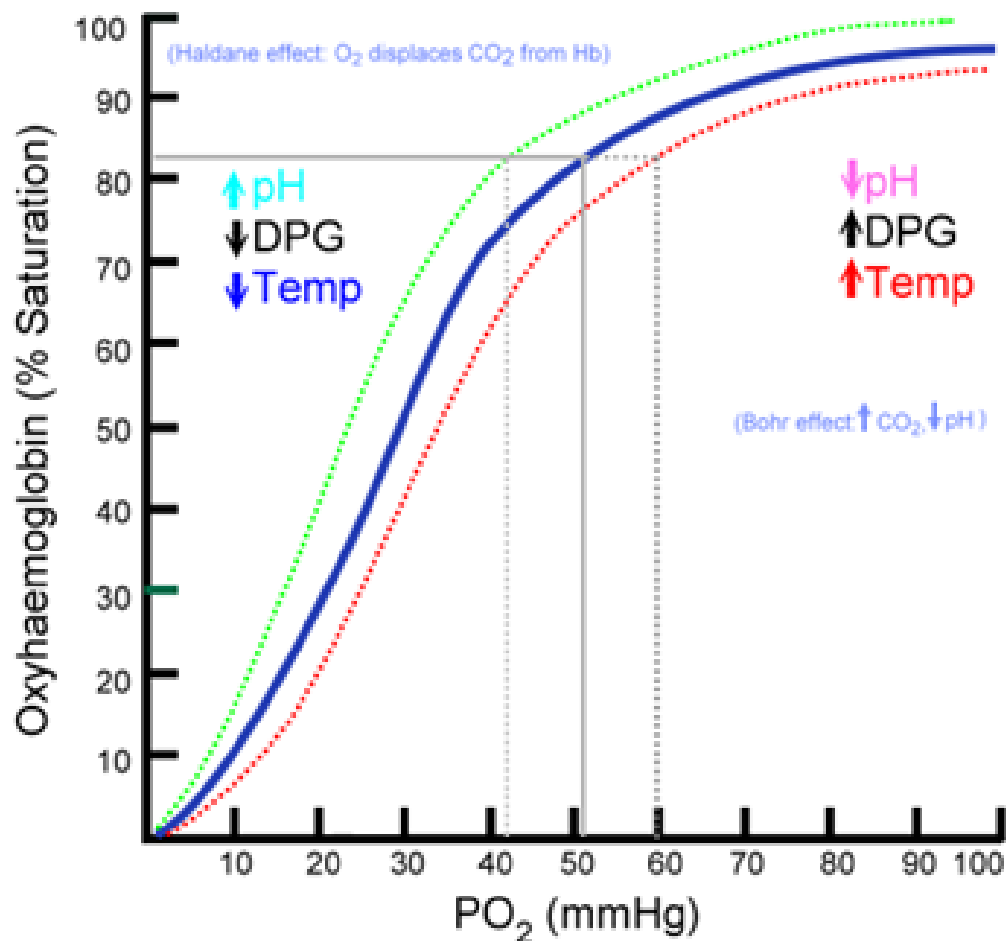


Imagen: Curva de disociación de la hemoglobina (Hb).

4

A PROPÓSITO DE GILBERT

Arnau, Ruth (1); Llopis Giménez, , Alejandro (1); De las Heras Sacedo, Henar (1); Hernández Durán, Marta (1); Cantalapiedra Díez, Alberto (1).

(1) HOSPITAL UNIVERSTARIO RIO HORTEGA

EXPOSICIÓN DEL CASO

Motivo de consulta: Talla baja a estudio.

Antecedentes personales:

- NAMC.
- Dermatitis atópica.
- Madre colecistectomizada a los 46 años sin hiperbilirrubinemia conocida.

Exploración física:

- Percentil bajo de talla sin otras alteraciones.

Historia clínica:

Niña de 11 años con talla baja y enlentecimiento de la velocidad de crecimiento. Presenta hiperbilirrubinemia indirecta, haptoglobina baja y reticulocitosis sin anemia.

Pruebas complementarias:

Analítica:

- Leucocitos $7.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Neutrófilos $3.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ Linfocitos $2.9 \times 10^3/\mu\text{L}$) Plaquetas $353 \times 10^3/\mu\text{L}$,
- Hemoglobina 14.1 g/dL Hematocrito 39.2 %, VCM 86,9 fl , CHCM 36 g/dL, HCM 30,7 pg ADE 16'5 %.
- Ratio CHCM/VCM 0'41. (positivo > 0,36 indicador de esferocitosis hereditaria). Retículos $0'27 \times 10^6/\mu\text{L}$ (porcentaje: 6'1%).
- Frotis: anisopoiquilocitosis con esferocitos y policromasia (imagen 1). Resto normal
- Bioquímica: Bilirrubina total 2'04 mg/d indirecta 1'69 mg/dL. LDH 276 U/L. Resto normal
- Estudio inmunohematológico: 0 positivo. Coombs directo e indirecto negativos.
- Electroforesis: normal.
- TSH 6,84 mUI/L con T4 libre normal.
- ANA + 1/640 patrón moteado. Antígeno DFS70 positivo.
- Albúmina 5,5 g/dL.
- Eritropoyetina 37,4 UI/L.
- Haptoglobina < 6 mg/dL.

- Inmunidad Ig G CMV, VVZ, VHS, Parvovirus B19; EBV VCA, IgG +.
- Cariotipo 46 XX.

Ante CHCM elevada e índice CHCM/VCM sugestivo de membranopatía se solicita test de EMA así como estudios genéticos para descartar hemólisis corpuscular hereditaria.

Pruebas diagnósticas:

- Test EMA con ratio de intensidad media de 0,7. Sugerente de EH (normal > 0,86).
- Exoma dirigido < 250 genes: heterocigosis de la variante patogénica NM_000342.4:c448C > T; Exón 6; NP_000333.1:p.Arg150 en el gen SLC4A1. Variante asociada a EH tipo 4 con herencia autosómica dominante.

DIAGNÓSTICO:

EH tipo 4.

Tratamiento

Ácido fólico.

Evolución

Asintomática en seguimiento por endocrinología pediátrica. Recomendados controles analíticos anuales así como del tamaño esplénico.

Pendiente estudio analítico padres. Se da consejo genético.

DISCUSIÓN:

Las esferocitosis hereditarias (EH) son un grupo heterogéneo de canalopatías y citoesquelinopatías englobadas dentro de las anemias hemolíticas congénitas asociadas a defectos de la membrana del hematíe. Es la más común de este grupo de enfermedades, siendo su incidencia de 1/2000 individuos de raza caucásica (1).

Surge a raíz de defectos en las proteínas de la membrana del hematíe con las del citoesqueleto provocando hemólisis extravascular a nivel del bazo, tras la rotura de los hematíes por los sinusoides esplénicos (2).

Existen cinco tipos de esferocitosis (2). (Tabla 1)

Clínicamente, hasta el 60% de los pacientes, presentan una hemólisis no inmune compensada (con reticulocitos elevados y CD negativo) sin evidencia analítica de anemia siendo diagnóstica-

dos de manera fortuita tras la presencia de cálculos o cólicos biliares; o incluso a raíz de un estudio familiar por encontrarse asintomáticos. En el caso de nuestra paciente, la sospecha surge a raíz de leves alteraciones analíticas en controles rutinarios en el servicio de pediatría (2).

Existen otros casos moderados (30%) o severos (10%) que se diagnostican en la infancia o periodo perinatal por presencia de anemia, esplenomegalia e ictericia de severidad variable y fenotipo más explícito (2).

A la hora de la valoración es de utilidad la determinación de índices eritrocitarios tales como la CHCM o el índice CHCM/VCM que suelen estar elevados en relación con la deshidratación del hematíe, así como de la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), en casos de EH grave. El VCM suele ser normal, o estar descendido en las EH graves (2).

En el frotis sanguíneo se suelen observar esferocitos (hematíes pequeños, redondos y con ausencia de zona clara central) (2).

Dado que la hemólisis es extravascular, suele aparecer hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta siendo frecuente considerarla como una forma de S de Gilbert (2).

Las pruebas de laboratorio empleadas para el diagnóstico de EH son:

- o La RGO (resistencia globular osmótica): normal en el 10-20% de pacientes (de difícil realización y estandarización en el laboratorio) (2).

- o El test de fijación EMA (eosin 5 maleimide): fluorescencia emitida por EMA < 75-80% del valor normal. Técnica de citometría de flujo más estandarizada y hoy día de mayor utilidad (2).

- o Estudio genético exoma dirigido diagnóstico anemias hemolíticas corpusculares (paneles NGS Exoma): Diagnóstico definitivo y determinación de la forma molecular de trascendencia clínica (2).

El diagnóstico diferencial de la EH con otras anemias hemolíticas congénitas por defectos en la membrana del eritrocito se basa en varios aspectos. (Tabla 2)

El tratamiento se basa en medidas de soporte de la anemia y de las posibles complicaciones. En los neonatos con ictericia grave, se emplean tanto la fototerapia como exanguinotransfusión. En niños, gestantes se deben pautar suplementos de folato (2).

La esplenectomía total ha sido sustituida por la esplenectomía parcial en adultos con formas graves de EH (2).

En formas leves de EH, como el tipo 4, se valora la colecistectomía en aquellos pacientes con riesgo de cálculo biliares sin necesidad de esplenectomía (3).

CONCLUSIONES

Una hiperbilirrubinemia indirecta no siempre debe considerarse un síndrome de Gilbert, ante otras alteraciones asociadas a hemólisis como los niveles de haptoglobina bajos o LDH alta debemos pensar en la existencia hemólisis corpuscular dentro siendo la EH la más prevalente.

Su presentación varía desde leve con alteraciones analíticas completamente asintomáticos a clí-

nica florida en el periodo perinatal. Existen cinco tipos de esferocitosis hereditaria de los cuales el más frecuente es el tipo 1 y el más leve el tipo 4.

Para el diagnóstico se requieren estudios analíticos, morfológicos y otros más específicos, para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento incluye tanto medidas de soporte como suplementos de ácido fólico en determinados periodos de vida.

REFERENCIAS:

- 1- Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008;372(9647):1411-26. doi:10.1016/S0140-6736(08)61588-3.
- 2- Ricard-Andrés MP, Castilla-García L. Anemias hemolíticas congénitas por defectos en la membrana eritrocitaria. En: *Eritropatología* (2ª ed.). Madrid: Ambos: Marketing Service; 2017. ISBN 978-84-945945-4-0.
- 3- Tole S, Dhir P, Pugi J, Drury LJ, Butchart S, Fantauzzi M, Langer JC, Baker JM, Blanchette VS, Kirby-Allen M, Carcao MD. Genotype–phenotype correlation in children with hereditary spherocytosis. *Br J Haematol*. 2020;191(3):486–96. doi:10.1111/bjh.16750.

Imagen 1

Tipo	Proteína y gen afectos	Cromosoma	Tipo de herencia	Frecuencia	Comentarios
EH tipo 1	Ankirina-1 (ANK1)	8	HAD	40-50%	Mutaciones truncantes o deleciones grandes. Causa más frecuente de EH. Buena respuesta a esplenectomía.
EH tipo 2	Cadena beta espectrina eritrocitaria (SPTB)	14	HAD	15-20%	Mutaciones truncantes o missense en el dominio de unión a anquirina. Asociada a formas leves o moderadas.
EH tipo 3	Cadena alfa espectrina eritrocitaria (SPTA1)	1	HAR	≤5%	Formas graves neonatales. Heterocigotos compuestos (p. ej. α ^A LELY + mutación severa).
EH tipo 4	Intercambiador aniónico banda 3 (SLC4A1/EPB3)	17	HAD	20-25%	Defecto en el intercambiador Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻ . Frecuentemente diagnosticable por SDS-PAGE o citometría (EMA test +)
EH tipo 5	Proteína eritrocitaria de membrana 4.2 (EPB42)	15	HAR	≤5% Oriental	Defecto en la estabilización del complejo anquirina-banda 3; formas leves–moderadas.

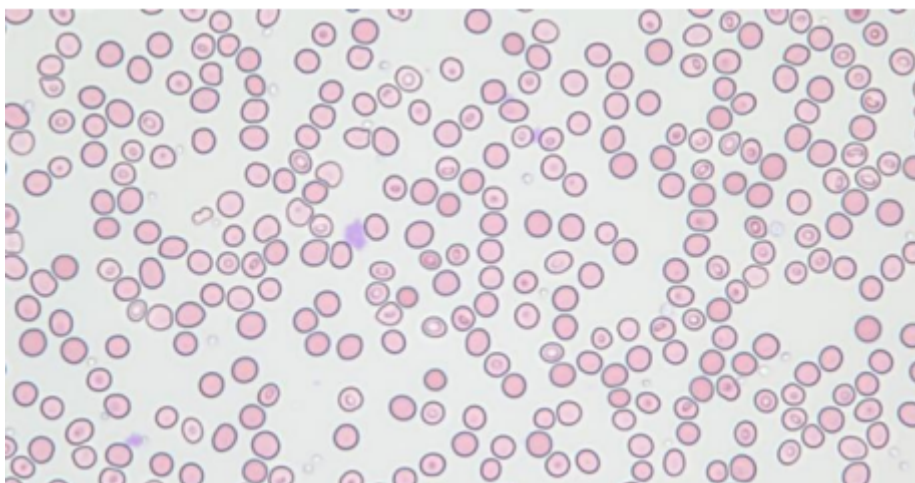
(Tabla 1) La tabla muestra los diferentes tipos de EH y sus características distintivas

Imagen 2

	Herencia	VCM	CHCM	Frotis	Diagnóstico
Esferocitosis hereditaria	HAD	Normal	Elevada	Esferocitos Policromasia	RGO <75-80%
Piropoiquilocitosis hereditaria	HAR	Disminuido		Eliptocitos Esquistocitos	Ektacitometría forma trapezoidal
Eliptocitosis hereditaria		Normal	Elevada	Eliptocitos Esferocitos Esquistocitos	RGO elevada Ektacitometría forma trapezoidal
Ovalocitosis hereditaria	HAD	Normal		Ovalocitos	Ektacitometría aplanada
Estomatocitosis hereditaria	HAD	Elevada	Elevada	Estomatocitos	EMA normal o elevado Ektacitometría variable.

(Tabla 2) La tabla muestra otros tipos de anemias hemolíticas congénitas.

Imagen 3



(Imagen 1) Frotis sanguíneo: se observan esferocitos.

Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1); Carvajal Altamiranda, Stefania (1); Gonzalez Gonzalez, Sara (1); Martin Sanabria, Elena (1); Galan Alvarez, Pilar (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SEGOVIA

EXPOSICIÓN DEL CASO

Descripción del caso clínico: Paciente varón de 59 años, sin antecedentes patológicos de interés, que ingresa en el Servicio de Nefrología por insuficiencia renal severa a estudio, con Filtrado Glomerular estimado (FGe) de 11 ml/min y creatinina 3,2 mg/dL. En las pruebas complementarias solicitadas se detectó: en orina de 24 h proteinuria en rango nefrótico y componente monoclonal tipo cadenas ligeras (CL) λ Bence Jones (1,10 g/24 h). Presentaba cadenas ligeras libres (CLL) con lambda elevada (71,8 mg/L) y ratio normal.

Se realizó biopsia de médula ósea que reveló 3 % de células plasmáticas siendo el 62 % patológicas por Citometría de flujo y la hibridación fluorescente in situ presentaba t(11;14). La punción-aspiración de grasa abdominal fue negativa para depósitos congofílicos. Por otro lado, se objetivó compromiso cardiaco leve con NT-proBNP 446 pg/mL, troponina T 32 pg/mL y ecocardiograma con hipertrofia leve de ventrículo izquierdo (11-12 mm).

Con estos hallazgos se realiza biopsia renal, observándose: depósitos eosinofílicos acelulares en glomérulos y vasos, con positividad para rojo Congo y restricción para CL- λ . La inmunohistoquímica fue negativa para CL-kappa, amiloide AA, transtirretina y antiDNAJB29 (Imagen 1). Por lo que se confirmó el diagnóstico de amiloidosis renal AL de cadenas ligeras λ , estadio III renal y II cardiaco (Clínica Mayo revisado 2015).

Inicialmente se inició un primer ciclo con bortezomib y dexametasona, en espera de confirmar el diagnóstico. Posteriormente, se completaron 6 ciclos con daratumumab, bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCD). Además, recibió mantenimiento por 2 años con Daratumumab mensual. El paciente consiguió una respuesta completa (RC) hematológica con enfermedad mínima residual (EMR) negativa. A nivel renal logró respuesta completa, con reducción de proteinuria >50% (44,8 a 16,8 g/24 h) y mejoría del FGe (11 a 36 ml/min). Por otro lado, a nivel cardiaco también alcanzó respuesta completa (NT-proBNP < 250 pg/mL).

Durante el estudio inicial destacaba en la tomografía computarizada (TC), patrón micronodulillar pulmonar y adenopatías mediastínicas, sin poder descartar afectación pulmonar de amiloidosis versus enfermedad granulomatosa (Imagen 2). Inicialmente se descartó sarcoidosis, ya que tanto en biopsia de adenopatía mediastínica, obtenida mediante ecobroncoscopia (EBUS), como en una biopsia de adenopatía inguinal se objetivó linfadenitis granulomatosa inespecífica, con abundante depósito de cadenas lambda perivascular y sinusoidal. Tres años después, se observa hipercalcemia

y nuevo deterioro de la función renal con enzima convertidora de angiotensina (ECA) elevada. Una nueva TC (Imagen 3) muestra leve empeoramiento del patrón pulmonar, por lo que se realizó nuevo EBUS y tras descartar otras causas, se confirmó el diagnóstico de sarcoidosis tipo II en biopsia de adenopatía mediastínica (Imagen 4).

Inició como tratamiento de la sarcoidosis prednisona a 1 mg/kg/día, con evolución favorable a nivel pulmonar y resolución de la hipercalcemia. En términos generales, el paciente mostró mejoría con el uso de glucocorticoides, tratamiento alineado con las recomendaciones de consenso para la sarcoidosis pulmonar. Actualmente el paciente mantiene buena evolución clínica.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La amiloidosis es un trastorno caracterizado por el depósito de proteínas fibrilares insolubles en conformación β -plegada, causando disfunción orgánica. La forma primaria (AL), relacionada con cadenas ligeras de inmunoglobulinas, representa aproximadamente el 70% de los casos y tiene mayor relevancia clínica (1).

La amiloidosis AL se origina por depósito extracelular de fibrillas derivadas de inmunoglobulinas monoclonales producidas por células plasmáticas clonales. Según la porción implicada, puede presentarse como de cadenas ligeras (94%), mixtas (5%) o exclusivamente de cadenas pesadas (1%) (1).

En el riñón, la amiloidosis AL puede coexistir con otras lesiones asociadas a gammapatías monoclonales, como enfermedad por depósito de cadenas ligeras o nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, compartiendo frecuentemente la misma cadena ligera, especialmente λ (2).

La tipificación del amiloide es esencial para el diagnóstico, pronóstico y plan terapéutico. La presencia de gammapatía monoclonal no confirma amiloidosis AL, requiriéndose estudio histológico. La inmunofluorescencia directa es el método inicial recomendado, aunque puede presentar falsos negativos. La inmunohistoquímica, empleada en nuestro caso, demuestra que el amiloide rojo Congo positivo se asocia a cadenas ligeras. También se puede emplear, cuando sea posible o exista ambigüedad diagnóstica, estudios proteómicos basados en espectrometría de masas realizados en centros de referencia (2).

El objetivo del tratamiento es alcanzar una remisión hematológica que permita estabilizar o recuperar la función orgánica, eliminando las células plasmáticas productoras de cadenas ligeras patológicas. El estudio ANDROMEDA demostró la superioridad del esquema D-VCD, logrando mayores tasas de respuesta hematológica profunda con EMR negativa (sin precisar Trasplante autólogo), así como mejores respuestas cardíacas y renales a los 6 meses (3). Estos datos concuerdan con lo ocurrido en este paciente, quien tras 6 meses de tratamiento obtuvo RC, además de una supervivencia libre de progresión hematológica u orgánica más prolongada. Actualmente se investigan nuevas terapias como los anticuerpos antifibrilares CAEL-101 y

birtamumab (3,4).

El pronóstico depende del grado de afectación multiorgánica y del estadio al momento del diagnóstico, como está descrito en el caso. El sistema revisado de la clínica Mayo integra parámetros cardíacos, hematológicos y renales para clasificar el riesgo, predecir la evolución y orientar el tratamiento. En el plano citogenético, la translocación t(11;14), está presente en hasta la mitad de los pacientes (2,4).

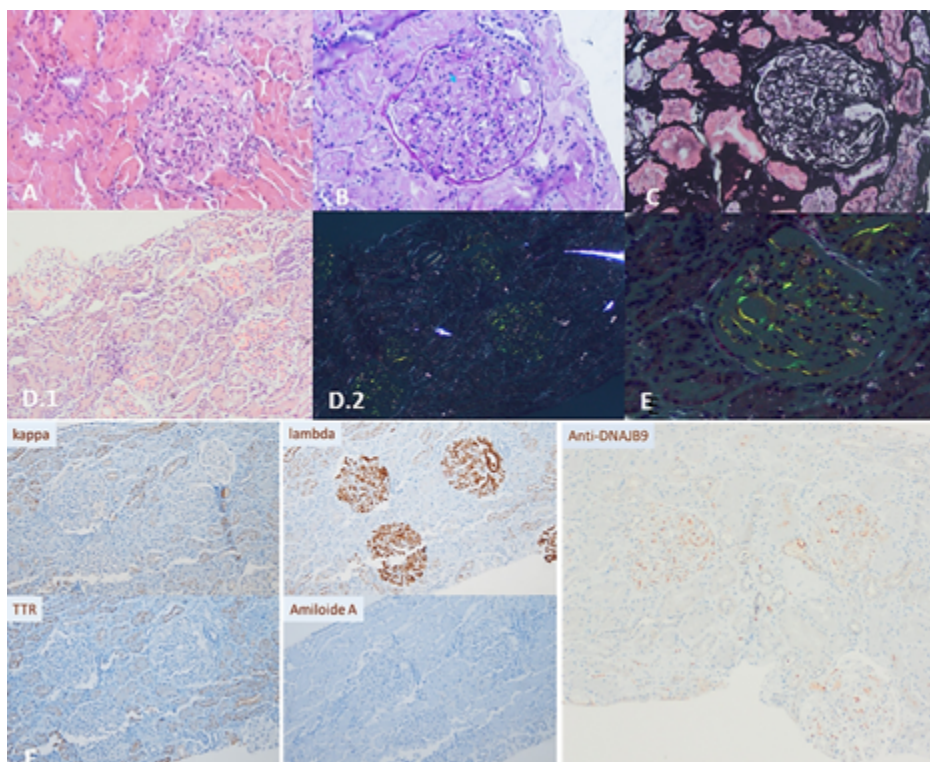
El principal desafío diagnóstico en este caso radica en reconocer la coexistencia de amiloidosis AL y sarcoidosis, dos enfermedades sistémicas con manifestaciones superpuestas. La interrogante fundamental es determinar si ambas patologías coexisten realmente o si su hallazgo fue casual. Aunque se ha documentado la asociación entre estas entidades, habitualmente corresponde a amiloidosis tipo AA (no AL) (5), confirmando singularidad al presente caso.

En conclusión, la presentación simultánea de amiloidosis AL y sarcoidosis es excepcional y escasamente documentada. Ambas enfermedades sistémicas pueden comprometer la función renal por diferentes mecanismos y presentar patrones pulmonares superpuestos. Hallazgos como hipercalcemia con hipercalciuria orientan a realizar este diagnóstico diferencial, donde la histopatología resulta fundamental. El conocimiento de la fisiopatología de ambas entidades y un manejo multidisciplinario son esenciales para instaurar tratamiento precoz y evitar daño orgánico irreversible.

REFERENCIAS:

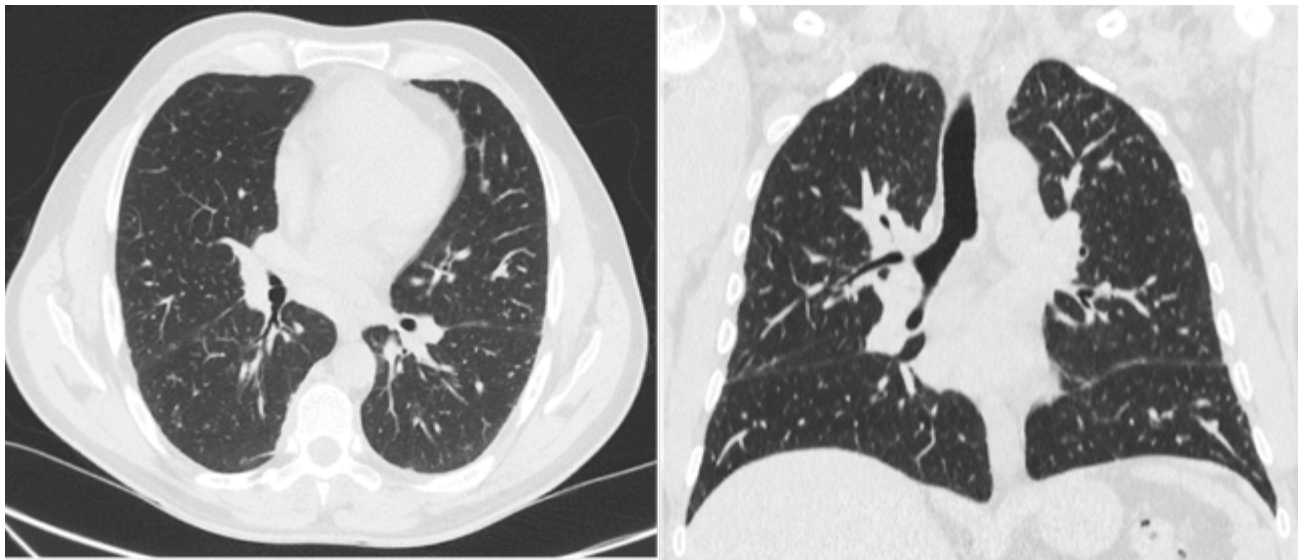
- 1- Tornero-Romero F, Lage-Estébanez F, Olmo LC del, Albiñana-Pérez A, Arévalo-Cañas APT y. C. Amyloidosis. *Medicine (Spain)*. 2025 Apr 1;14(31):1871–82.
- 2- Leung N, Nasr SH. 2024 Update on Classification, Etiology, and Typing of Renal Amyloidosis: A Review. Vol. 84, *American Journal of Kidney Diseases*. W.B. Saunders; 2024. p. 361–73.
- 3- Bu Q, Zhu HH, Chen W. Novel targeted therapies for immunoglobulin light chain amyloidosis: latest updates from the 2024 ASH annual meeting. Vol. 18, *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd; 2025.
- 4- Báñez García A. *HematoGUÍA. Versión 1.0. 2022. Amiloidosis de cadenas ligeras*. Editado por: Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. ISBN: 978-84-09-40089-8.
- 5- Bui A, Cortese C, Aslam N. Sarcoidosis-associated renal AA amyloidosis and crescentic necrotizing glomerulonephritis. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2022;35(5):680–2.

Imagen 1



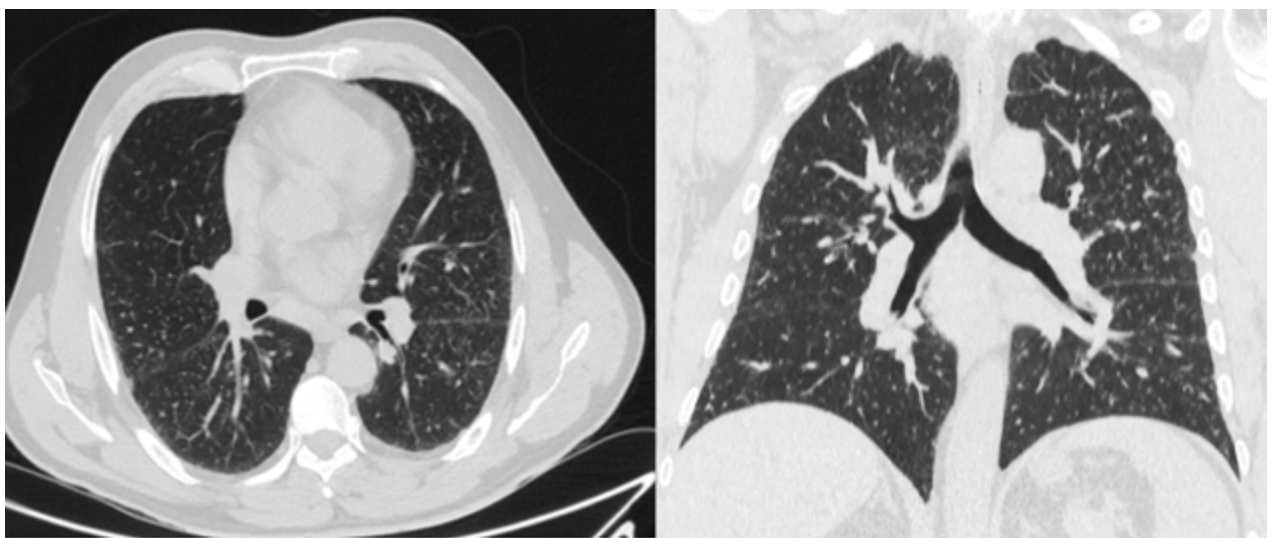
Biopsia Renal. A: Tinción H-E: glomérulo con zona de expansión del mesangio de aspecto rosa pálido sin hiper celularidad acompañante. B: Tinción PAS con zona de depósito que es PAS débil. C: Tinción de plata: los depósitos focalmente son plata negativos. D.1: Tinción rojo congo evaluada con luz normal: el depósito tiñe de color asalmonado. D.2: Luz polarizada: muestra birrefringencia verde manzana en zonas de depósito. E: Detalle rojo congo bajo luz polarizada que pone de manifiesto los depósitos mesangiales, con coloración verde manzana. F: IHQ: los depósitos glomerulares marcan para Lambda y son negativo para kappa, amiloide Aa, TTR y antiDNAJB9.

Imagen 2



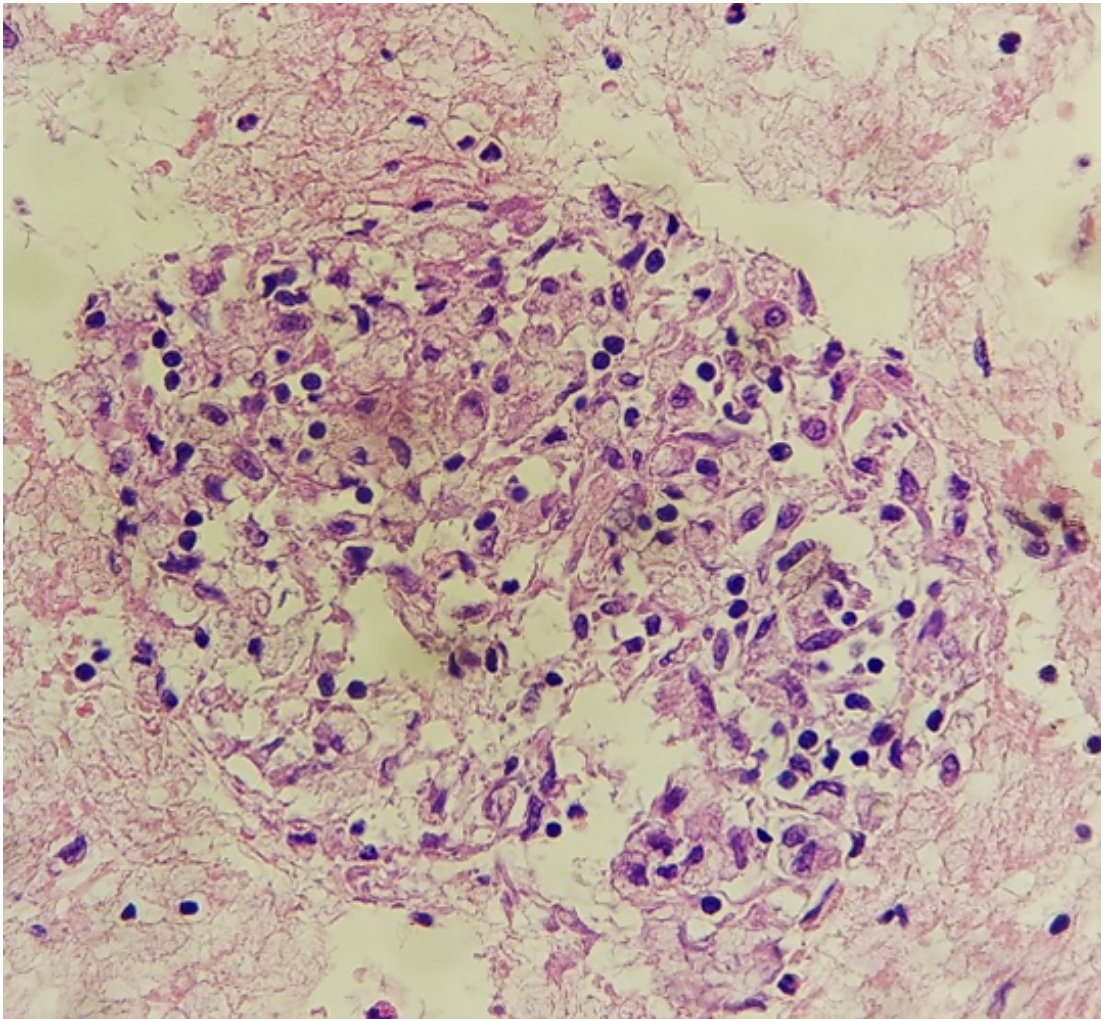
TC inicial: Patrón micronodulillar y reticular de predominio en LLSS, con algunos nódulos de distribución perilinfática y algunos centrilobulillares.

Imagen 3



TC de reevaluación: adenopatías mediastínicas multinivel e hiliares con persistencia/empeoramiento de patrón micronudillar.

Imagen 4



Bloque celular de adenopatía mediastínica. Mediante tinción H-E (40x), se observa granuloma de tipo sarcoides sin necrosis central.

6

ASPARAGINASA: UN COCTEL LIPIDICO

MARTIN GARCIA, ANDREA (1); Francisco Ravelo, Eloy (1); Vidan Estevez, Julia (1); Suarez Marcos, Nora (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Introducción: La asparaginasa es un fármaco clave en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LAL), particularmente en esquemas terapéuticos pediátricos y adultos jóvenes. Sin embargo, su uso no está exento de efectos adversos, siendo uno de los más significativos y potencialmente graves la alteración del metabolismo lipídico, con elevaciones importantes de triglicéridos y colesterol. Estos efectos pueden llegar a ser severos, implicando riesgos importantes como pancreatitis aguda y trombosis, y requieren un abordaje terapéutico urgente y especializado.

La LAL es una neoplasia hematológica de curso agresivo, pero potencialmente curable con un tratamiento intensivo y bien estructurado. La asparaginasa constituye un fármaco esencial dentro de los protocolos de inducción y consolidación, por su capacidad de agotar la asparagina plasmática, un aminoácido esencial para las células leucémicas. No obstante, este mecanismo terapéutico también afecta procesos metabólicos normales, particularmente aquellos relacionados con el metabolismo lipídico.

Uno de los efectos adversos más frecuentes de la asparaginasa es la dislipemia, en particular la hipertrigliceridemia. Este efecto se produce por el aumento de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y la inhibición de la enzima lipoproteína lipasa (LPL), responsable del hidrólisis de los triglicéridos. En casos extremos, puede desencadenar complicaciones potencialmente mortales como pancreatitis o eventos trombóticos, lo que justifica una intervención precoz y agresiva.

Caso Clínico: Mujer de 27 años, de origen ecuatoriano, con antecedentes de dislipemia sin tratamiento activo. En julio de 2025 es diagnosticada con LAL-B con características genéticas de alto riesgo: reordenamiento del gen KMT2A, mutación en TP53 y translocación t(4;11), sin infiltración en el sistema nervioso central.

Inicia tratamiento según protocolo PETHEMA LAL-2019, alcanzando remisión completa citológica al día 36. Durante la inducción presentó neuropatía periférica inducida por vincristina, una reacción infusional leve a la primera dosis de asparaginasa e hipertrigliceridemia leve, tratada con gemfibrozilo.

Durante la primera consolidación, en el día 12 de quimioterapia, la paciente se encuentra

asintomática y la analítica de rutina revela una hipertrigliceridemia severa, con cifras de 9274 ng/mL, con imposibilidad de realizar hemograma y estudio de coagulación por interferencia lipídica. Cabe destacar que al ingreso, su nivel de triglicéridos era de 201 ng/mL. Dado el riesgo de complicaciones mayores, se decide realizar de forma urgente un recambio plasmático total (RPT).

Diagnóstico, tratamiento y evolución: Se lleva a cabo un primer RPT, utilizando albúmina al 5%, con un volumen de 1.3 veces el volumen sanguíneo total (VST) (imagen 1). Tras esta sesión, los triglicéridos descienden a 3072 ng/mL. A las 24 horas, y debido a la buena respuesta inicial, se realiza un segundo RPT, con volumen de 1 VST (imagen 2), logrando una reducción adicional a 1092 ng/mL. En todo momento, la paciente permanece asintomática, sin signos clínicos de pancreatitis ni eventos trombóticos.

Dado el descenso progresivo y sostenido de los niveles lipídicos (imagen 3), se suspende el recambio plasmático total y se inicia tratamiento farmacológico con Pravafenix® (combinación de pravastatina y fenofibrato), logrando al alta hospitalaria una cifra de triglicéridos de 216 ng/mL. Dado el perfil clínico, se decide ampliar el estudio genético con foco en mutaciones relacionadas con la quilomicronemia familiar, especialmente en el gen LPL, para evaluar susceptibilidad genética a las toxicidades metabólicas inducidas por asparaginasa.

DISCUSIÓN:

La enzima lipoproteína lipasa desempeña un rol crucial en el metabolismo de los triglicéridos, permitiendo su hidrólisis para generar energía o almacenarlos en tejido adiposo. La inhibición de la LPL por la asparaginasa conduce a una acumulación masiva de triglicéridos en sangre, fenómeno que puede ser exacerbado en individuos con mutaciones genéticas en genes clave como LPL, APOC2, APOA5, LMF1 y GPIHBP1, todos involucrados en el procesamiento de quilomicrones y VLDL.

La frecuencia de hipertrigliceridemia en adultos tratados con asparaginasa ronda el 11%, aunque puede ser significativamente mayor en pacientes con alteraciones genéticas que predisponen a dislipemias. Estas mutaciones son características de la quilomicronemia familiar, entidad de herencia autosómica recesiva que incrementa notablemente el riesgo de toxicidad metabólica inducida por fármacos.

En este caso, la severidad de la hipertrigliceridemia (>9000 ng/mL), su rápida aparición y la necesidad de intervención urgente con recambio plasmático total, plantean un probable componente genético subyacente. El RPT representa el tratamiento de elección en estos casos, por su capacidad para eliminar entre el 50% y el 70% de triglicéridos en una sola sesión, lo que permite reducir rápidamente el riesgo de complicaciones graves.

Diversos estudios avalan el uso de recambio plasmático total como una técnica segura, eficaz y bien tolerada en este contexto. La evidencia publicada señala que en pacientes con cifras extremas de triglicéridos (>1000 mg/dL), el RPT consigue un control más rápido que el tratamiento farmacológico convencional. En el presente caso, la estrategia de dos sesiones consecutivas resultó eficaz con una reducción de más del 88% de los triglicéridos basales, segura sin efectos adversos para la paciente y clínicamente decisiva para el buen pronóstico de nuestra paciente.

Conclusión

Este caso clínico ilustra la potencial toxicidad metabólica grave asociada a la asparaginasa, particularmente en lo que respecta a la alteración del perfil lipídico. La identificación precoz de hipertrigliceridemia severa y la intervención inmediata mediante plasmaféresis resultaron clave para evitar complicaciones mayores en una paciente joven en tratamiento intensivo por LAL.

Asimismo, pone en relieve la necesidad de realizar cribado genético en pacientes con dislipemias graves inducidas por fármacos, para identificar posibles variantes patogénicas que podrían condicionar un mayor riesgo en futuros ciclos de tratamiento. Esto permitiría personalizar las estrategias terapéuticas, ajustar dosis y seleccionar el mejor enfoque preventivo en cada paciente. Finalmente, este caso contribuye a reforzar la relevancia de la monitorización constante del metabolismo lipídico durante el uso de asparaginasa, e invita a considerar la hipertrigliceridemia no como un efecto secundario menor, sino como un potencial efecto adverso grave que requiere atención especializada e interdisciplinaria.

El RPT se justifica en este caso por ser el único tratamiento capaz de reducir de forma inmediata y significativa los niveles de triglicéridos, prevenir complicaciones potencialmente fatales y permitir la continuación del tratamiento oncológico. Está avalado por guías internacionales, literatura científica y estudios clínicos.

REFERENCIAS:

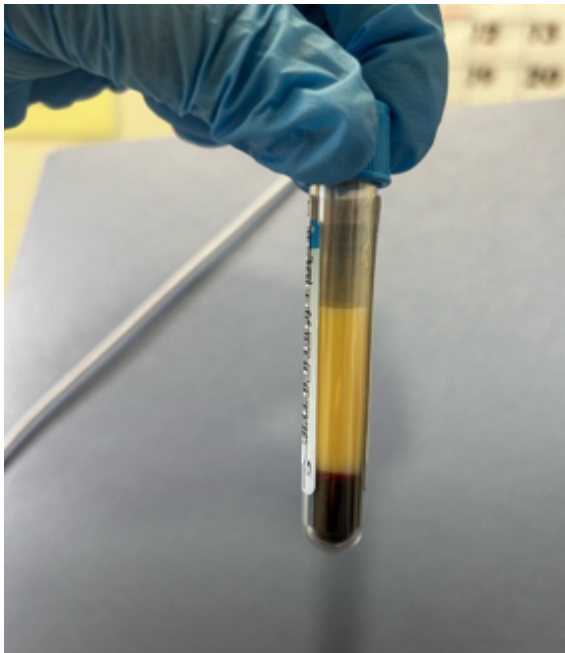
- 1- Iannuzzi A, Annunziata M, Fortunato G, Giacobbe C, Palma D, Bresciani A, Aliberti E, Iannuzzo G. Case Report: Genetic Analysis of PEG-Asparaginase Induced Severe Hypertriglyceridemia in an Adult With Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Front Genet.* 2022 Feb 14;13:832890. doi: 10.3389/fgene.2022.832890. PMID: 35237305; PMCID: PMC8882989.
- 2- Silvano J, Marques N, Tavares I, Ferreira I. Severe L-asparaginase-induced Hypertriglyceridaemia Treated with Plasmapheresis. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021 Feb 18;8(3):002342. doi: 10.12890/2021_002342. PMID: 33768080; PMCID: PMC7977049.
- 3- Kfoury-Baz EM, Nassar RA, Tanios RF, Otrrock ZK, Youssef AM, Albany C, Bazarbachi A, Salem ZM. Plasmapheresis in asparaginase-induced hypertriglyceridemia. *Transfusion.* 2008 Jun;48(6):1227-30. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01663.x. Epub 2008 Apr 10. PMID: 18410253.

Imagen 1



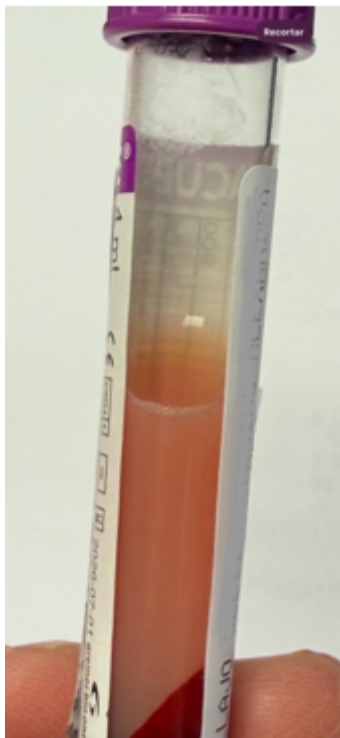
Primera sesión de recambio plasmático total

Imagen 2



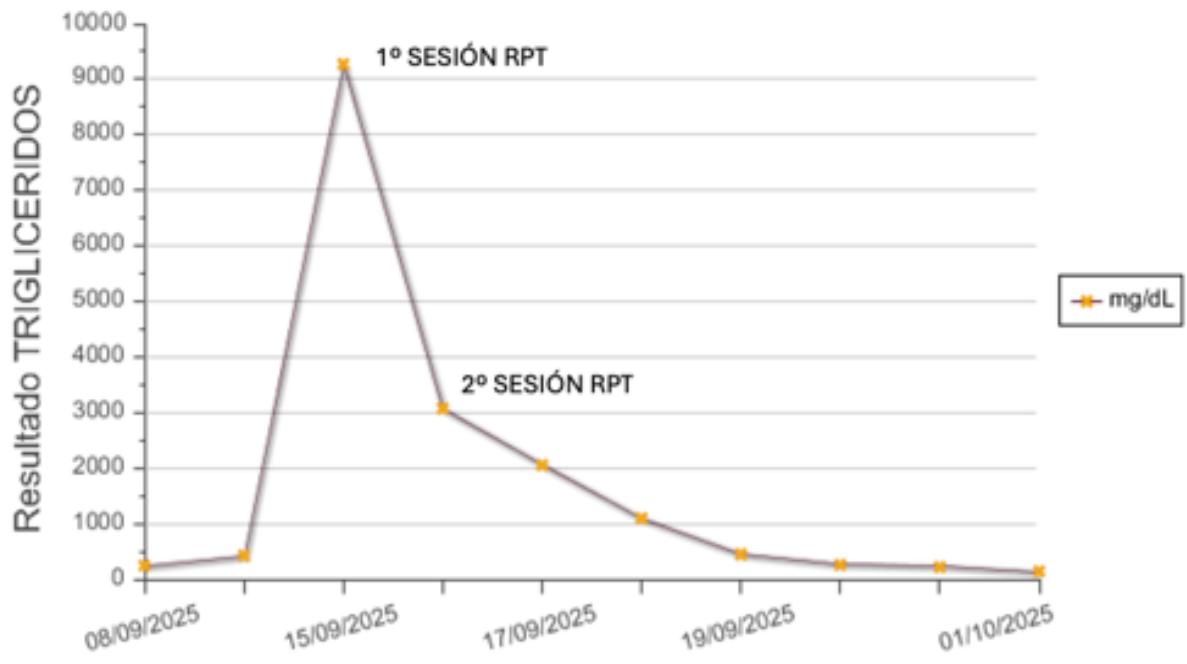
Primer recambio plasmático total

Imagen 3



Segundo recambio plasmático total

Imagen 4



Nivel de triglicéridos

7

COMPLICACIÓN INESPERADA EN NIÑO CON LAL-B

de las Heras Sacedo, Henar (1); Llopis Giménez, Alejandro (1); Hernández Durán, Marta (1); Arnau Teruel, Ruth (1); Carpizo Jiménez, Natalia (1).

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Motivo de la consulta: fiebre

Antecedentes personales: Sin alergias medicamentosas conocidas.

- . Coristomas planos corneales diagnosticados 2020; estudio genético con variante patogénica en el exón 10 del gen ZFHX4, responsable del síndrome por microdeleción 8q21.11 (mutación de novo ZFHX4), con disminución de agudeza visual bilateral. Estrabismo.
- . Otitis exudativas de repetición.
- . Vacunación completa.
- . Sin antecedentes familiares relevantes. Hermana de 10 años sana.

Historia actual:

Varón de 4 años derivado por episodios febriles e infecciones de repetición en los últimos dos/tres meses, tratados con antibióticos (amoxicilina, mupirocina nasal y fenoximetilpenicilina). Los padres refieren epistaxis, petequias recientes, palidez y astenia progresiva.

Exploración física:

Buen estado general (ECOG-0), palidez cutánea leve y petequias cervicales izquierdas. Sin adenopatías ni hepatoesplenomegalia. Exploración neurológica normal. Leve estrabismo. Auscultación cardiopulmonar y exploración abdominal normales. Peso 17 kg, talla 109 cm.

Pruebas complementarias:

- Hemograma: leucocitos 97.400/ μ L (93% linfocitos, 2% neutrófilos), Hb 5,3 g/dL, plaquetas 22.000/ μ L. Frotis periférico: 86% blastos, sugestivo de leucemia linfoblástica (Imagen 1). Bioquímica y coagulación sin alteraciones significativas salvo LDH 295 U/L y PCR 24,7 mg/L.
- Aspirado medular: 95% linfoblastos pequeños, PAS negativo. LLA-L1 (Imagen 2).
- Inmunofenotipo: 95% linfoblastos CD34++, CD10++, CD79b. LAL-B común.
- Biología molecular: sin reordenamientos BCR/ABL, TEL/AML1, E2A/PBX1 ni MLL/AF4.
- Cariotipo 46,XY
- HIS:t(12;21) ETV6/AML1 alterado (90% células patológicas). La región 11q23 (KMT2A) y las translaciones t(1;19), t(9;22) y t(12; 21), NO revelan reordenamientos. Se evidencian 3 copias para el gen RUNX1 (21q22).
- NGS: mutación en el gen JAK2. Reordenamiento de CRLF2 en un 100% de las células de la médula ósea. Los reordenamientos de CRLF2 y las mutaciones de JAK2 son alteraciones frecuentes en el

subgrupo Ph-Like. Se observa una trisomía del cromosoma 21, que explicaría la presencia de tres copias de RUNX1 detectadas por FISH

- LCR: normal.

Diagnóstico: Leucemia linfoblástica aguda B común hiperleucocitósica Ph-like.

Tratamiento: Protocolo LAL SEHOP-PETHEMA 2013 v14

Evolución: Inicia inducción IA según protocolo de riesgo intermedio, progresando a alto riesgo a día +15 por persistencia de enfermedad (AMO 70% blastos). A día + 36 AMO en RC con EMR (+) 0,4% (< 1%). Recibe inducción IB de riesgo alto, AMO a día +78 en RC con EMR < 0.00022%.

Inicia intensificación según bloque AR-1 (imagen 3). Se realiza perfusión continua de altas dosis de MTX (5 g/m²) en 24 horas, detectándose en los controles posteriores niveles séricos elevados de MTX (150 µmol/L a las 24h; 80 µmol/L a las 36h; 41 µmol/L a las 48h) y deterioro renal (creatinina 2,84 mg/dL, urea 68 mg/dL), con buena diuresis. Se suspende la quimioterapia restante, iniciándose rescate con folinato cálcico (hasta 150 mg) y, ante aclaramiento insuficiente, administración de carboxipeptidasa G2 (1.000 UI, 50 UI/kg) a las 64h, reduciendo MTX a 4,56 µmol/L (imagen 4). Evolución favorable tras ingreso en UCI pediátrica para control y diálisis.

Se realiza estudio genético con mutación heterocigota MTHFR C677T y homocisteína normal.

DISCUSIÓN:

El caso describe una LAL-B común Ph-like con trisomía 21 clonal, que presentó toxicidad grave al metotrexato (MTX) durante la intensificación. La asociación entre alteraciones cromosómicas del cromosoma 21 y toxicidad por MTX ha sido ampliamente documentada.

El transportador de folato reducido (RFC), codificado por el gen SLC19A1 localizado en el cromosoma 21, media la entrada de MTX a la célula [1]. En presencia de trisomía 21 o duplicaciones del cromosoma se produce una sobreexpresión del RFC, lo que incrementa la captación intracelular del fármaco y la acumulación de sus metabolitos activos (MTX-PG). Estos metabolitos prolongan la inhibición enzimática y aumentan la toxicidad hematológica, hepática y renal [2].

Diversos estudios han demostrado una correlación entre el número de copias de SLC19A1, los niveles intracelulares de MTX-PG y la toxicidad sistémica [3]. En pacientes con leucemias que presentan trisomía 21 adquirida, la intensidad de los efectos adversos se relaciona con el grado de mosaicismo clonal. En nuestro paciente, la presencia de tres copias de RUNX1 sugiere un aumento del número de copias cromosómicas que incluiría SLC19A1, justificando la elevada exposición y la toxicidad observada.

La enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) interviene en el metabolismo del folato, convirtiendo 5,10-metilentetrahidrofolato en 5-metiltetrahidrofolato, necesario para la remetilación de la homocisteína a metionina y para la síntesis de purinas y timidilato. El MTX inhibe de forma indirecta esta vía, y los polimorfismos del gen MTHFR pueden modificar su respuesta y toxicidad.

El polimorfismo C677T reduce la actividad enzimática (60% en homocigotos TT y 35% en heterocigotos CT), generando una mayor susceptibilidad a la toxicidad por MTX, especialmente mucositis, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad [4]. Aunque nuestro paciente es heterocigoto y con homocisteína normal, esta alteración puede haber contribuido al aclaramiento más lento del fármaco, sumándose al efecto de la trisomía 21 clonal.

La insuficiencia renal aguda puede explicarse por la precipitación tubular de MTX y sus metabolitos, fenómeno favorecido por concentraciones séricas altas y un pH urinario bajo. Seguimos las recomendaciones estándar: suspensión inmediata del fármaco, hidratación alcalina, rescate intensivo con folinato cálcico y administración de carboxipeptidasa G2, una enzima que hidroliza MTX a compuestos inactivos eliminables por vía renal [5]. La respuesta fue rápida y efectiva, evitando complicaciones mayores.

Este caso subraya la importancia de la farmacogenética en oncología pediátrica, particularmente en leucemias con alteraciones cromosómicas del 21 o con mutaciones en genes del metabolismo del folato. La identificación temprana de estos perfiles permite ajustar la dosis de MTX, monitorizar sus niveles y reducir el riesgo de toxicidad grave.

CONCLUSIONES:

La sobreexpresión del transportador RFC (gen SLC19A1, cromosoma 21) probablemente favoreció la acumulación intracelular de MTX, explicando la exposición prolongada y la nefrotoxicidad.

La presencia del polimorfismo MTHFR C677T en heterocigosis podría haber contribuido a la alteración del metabolismo del folato y a la disminución del aclaramiento del fármaco.

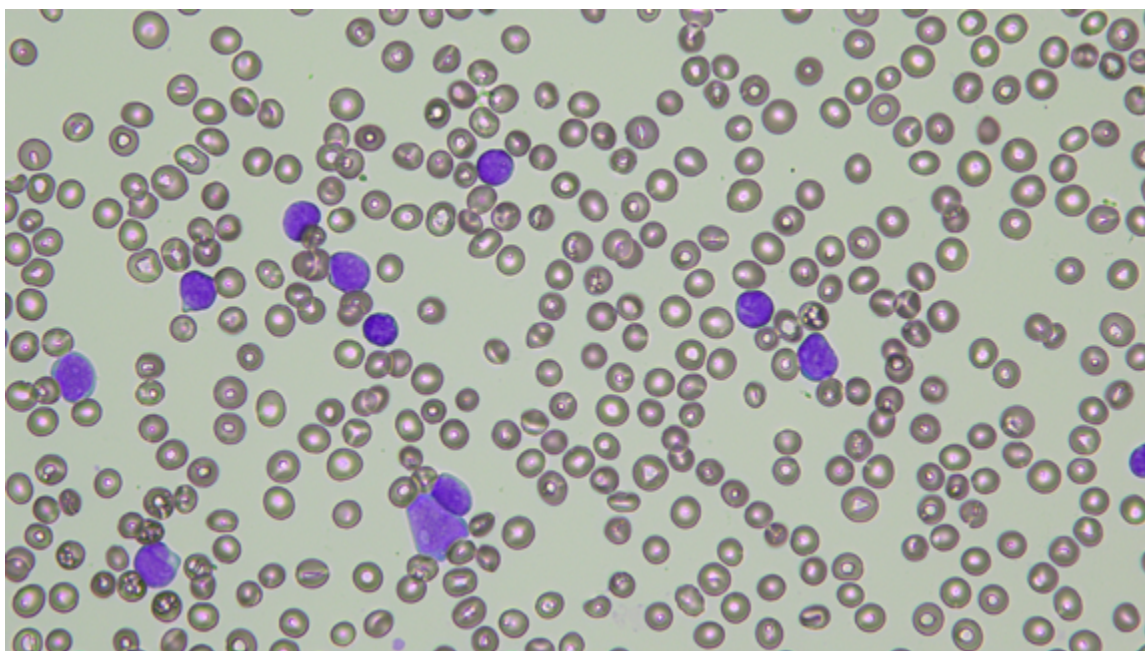
La rápida actuación terapéutica con carboxipeptidasa G2 y folinato cálcico permitió revertir la toxicidad y preservar la función renal.

Es necesario incorporar estudios farmacogenéticos y citogenéticos en la planificación terapéutica de las LAL infantiles, para individualizar el tratamiento y minimizar los riesgos asociados a fármacos de estrecho margen terapéutico como el MTX.

REFERENCIAS:

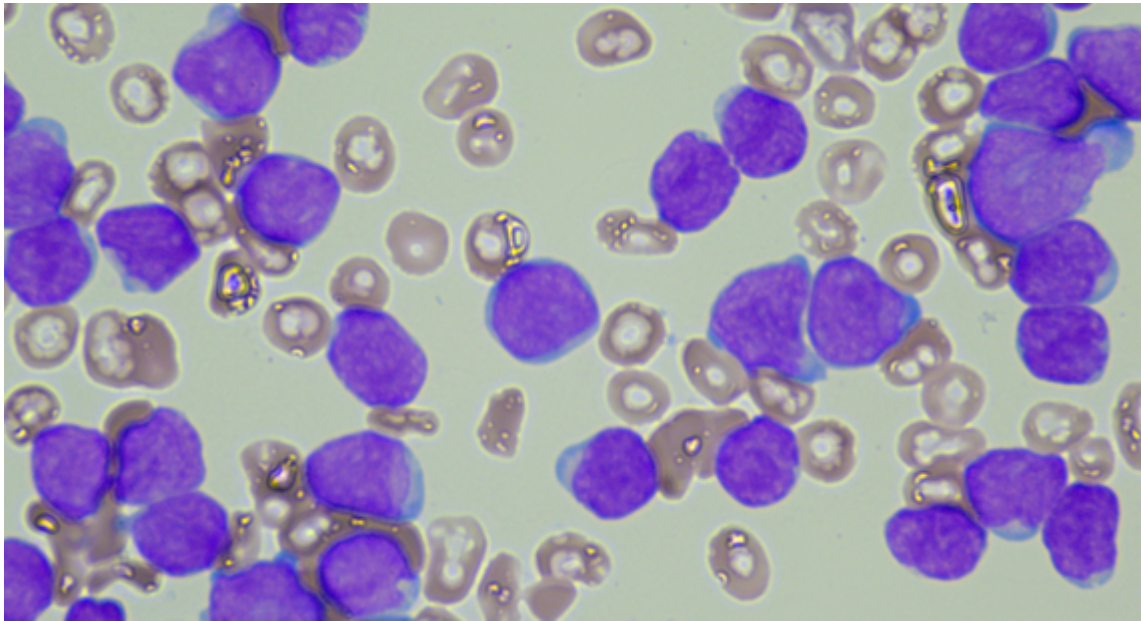
- 1- Belkov VM, Krynetsky EY, Schuetz JD, et al. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukaemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood* j. 1999. Vol 93 5(pg 1643-1650).
- 2- Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, Mikov M, Golocorbin-kon S. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep*. 2020 Jun;47(6):4699-4708. Doi: 10.1007/s11033-020-05481-9.
- 3- Grefers J, Christensen IJ, Dalhoff K, Lausen B, Schoroeder H, Rosthoef S, Carlsen N, Schmiegelow K, Peterson C. The association of reduce folate carrier 80G>A polymorphism to outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia interacts with chromosome 21 copy number. *Blood*. 2010 Jun 10;115(23):4671-7. Doi: 10.1182/blood-2010-01-256958.
- 4- Liu SG et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and methotrexate toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(5):442-450.
- 5- Ramsey LB et al. Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance. *Oncologist*. 2018;23(1):52-61

Imagen 1



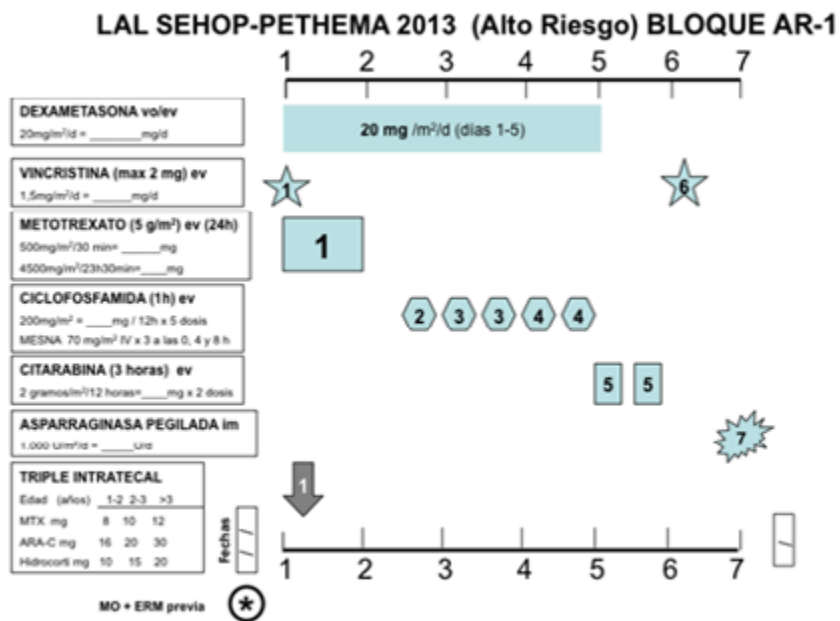
Extensión de sangre periférica

Imagen 2



Aspirado de médula ósea

Imagen 3



Esquema el bloque AR-1 (Alto riesgo-1) del protocolo LAL SEHOP-PETHEMA 2013 (v14)

Imagen 4

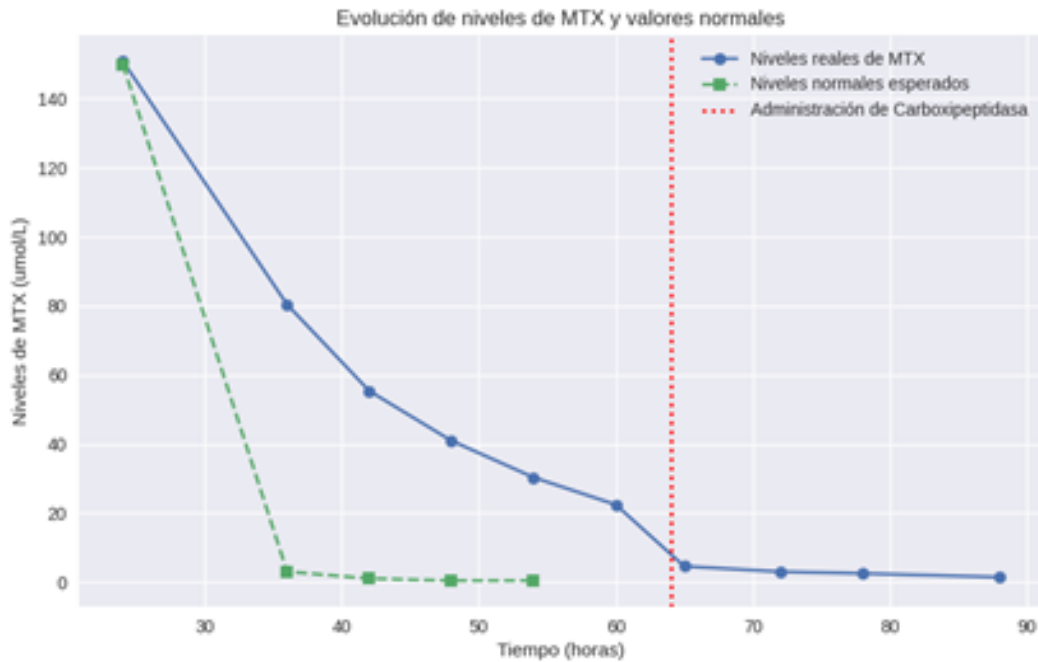
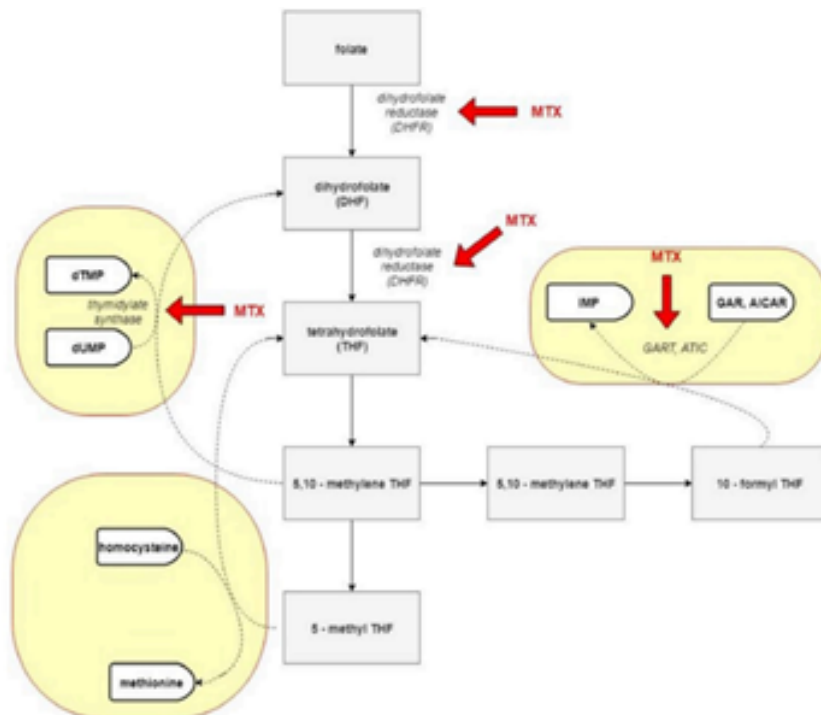


Gráfico de los niveles séricos de MTX esperados y los monitorizados del paciente

Imagen 5



Mecanismo de acción del MTX en la vía del folato. Imagen obtenida de Maksimovic, V et al. 2020

8

CUANDO EL COMPLEMENTO NO BASTA: HEMÓLISIS DE BRECHA EN PACIENTE CON HPN

Quintana Bravo, Lydia (1); Cuzco Ceballos, Alex Javier (1); Pego Vázquez, Clara (1); Cuevas Ruiz, M Victoria (1); Delgado Torres, Jhoana Carolina (2).

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS (2) HOSPITAL SANTIAGO APÓSTOL

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Introducción: La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida poco frecuente asociada a morbilidad grave. Se caracteriza por anemia hemolítica intravascular crónica, citopenias y un riesgo elevado de trombosis. El primer tratamiento para pacientes sintomáticos con HPN clásica fue el inhibidor de C5 (iC5). Recientemente se dispone de otros fármacos inhibidores del complemento proximal (inhibidor C3) que actúan tanto en hemólisis intravascular (HIV) como extravascular (HEV) (1).

CASO CLÍNICO:

Paciente de 52 años diagnosticado de HPN en 2013 se inició tratamiento con eculizumab en pauta habitual, al diagnóstico presenta analíticamente hb 5g/dl, VCM 95.8, neutrófilos 1110ug, plaq 213000, reticulocitos $190.1 \times 10^9 / uL$ (9.41%). BilirrubinaT 1.42mg/dL, BilirrubinaD 0.38mg/dL, LDH 3913U/L, haptoglobina < 6.63, TCD negativo. En SP se realiza CMF con presencia citológica deficiente para GPI y proteínas unidas por GPI que representan: monocitos 94 neutrófilos 88% y hematies 30.95% más 0.24% con deficiencia parcial; e inmunofenotipo con población granulocito-neutrófilo(41.5%): 3% normal, 97% clon HPN con fenotipo CD16-, CD24-, CD157-, FLAER-; po monocítica(5.8%): 2% normal y 98% clon HPN con fenotipo CD24-, CD157-, FLAER- y población eritroide(99.89%): 41% normal, 59% clon HPN con fenotipo CD55- y CD59-. En conclusión, observando la pérdida de expresión de los marcadores relacionada con la proteína GPI.

A lo largo del curso clínico, precisó 4-6 transfusiones anuales por crisis hemolíticas asociadas a infecciones y cirugías. A finales de 2022 se cambió a ravulizumab y en mayo de 2024 se reevaluó con estudio medular y analítica. El hemograma mostraba hb 9.7g/dl, reticulocitos $450.2 \times 10^3 / uL$ (19.45%), TCD+, BilT 2.09, BilD 0.99, haptoglobina < 5.43, C3 85mg/dL y C4 24mg/dL. En cuanto al estudio medular, se observa un medulograma normocelular con hiperplasia eritroide y ausencia de rasgos mielodisplásicos en las 3 series, mientras que en CMF se observó una pérdida de expresión de los marcadores relacionados con la proteína GPI en un 97% de neutrófilos, 98% de monocitos y 59% de eritrocitos.

En enero de 2025, analíticamente presenta hb 7.7g/dl, reticulocitos $460.2 \times 10^3 / uL$ (22.67%), TCD+, LDH 258U/L y haptoglobina < 6.61 y se decide iniciar pegcetacoplan. En abril de 2025, ingresa por tumoración de intestino delgado con sospecha de GIST, precisando de intervención quirúrgica,

con aumento de necesidades transfusionales. Coincidiendo con el ingreso, se decide cambiar nuevamente ravulizumab; no por ausencia de respuesta, si no por preferencia del paciente y decisión del centro, alcanzado cifras de hemoglobina en torno a 9 g/dL durante los próximos meses.

Ingresa nuevamente el 29 de agosto por síndrome febril secundario sobreinfección y rotura de quiste renal presentado nueva crisis hemolítica por el proceso agudo. Debido al mal control analítico, así como las complicaciones infecciosas y crisis hemolíticas, se cambia nuevamente de tratamiento a pegcetacoplan s.c. 1080mg bisemanal. Tras una semana y al haber recibido tres dosis de pegcetacoplan, la hemoglobina alcanzó 11,2 g/dL, sin nuevos episodios hemolíticos ni requerimientos transfusionales desde el cambio terapéutico.

DISCUSIÓN:

Este caso ilustra como un paciente con HPN de larga evolución que presenta respuesta hematológica incompleta tanto a eculizumab como a ravulizumab, con persistencia de anemia grave, múltiples ingresos hospitalarios y crisis hemolíticas, algunas precipitadas por infecciones así como el desarrollo de comorbilidades significativas, entre otras adenocarcinoma de sigma y GIST intestinal. Ante esta evolución clínica tórpida y refractaria, se decidió el cambio a pegcetacoplan, con una respuesta rápida y consistente tanto en elevación de la hemoglobina a >11 g/dL en pocos días como en la desaparición de los episodios hemolíticos y suspensión de las transfusiones.

En primer lugar, la sospecha clínica de HPN conlleva la confirmación diagnóstica mediante CMF así como hemograma completo con reticulocitos y estudio morfológico de SP y bioquímica con función renal y hepática, perfil férrico y carencial; parámetros de hemólisis: LDH, bilirrubina total y fraccionada haptoglobina; test de coombs directo (TCD) y estudio medular (1).

El primer tratamiento aprobado y utilizado para los pacientes sintomáticos con HPN hemolítica clásica son los iC5 que se dirigen a la fase terminal de la vía del complemento. Este tratamiento ha cambiado la historia natural de enfermedad pues disminuye la HIV y el riesgo de trombosis. La HIV se anula en gran medida cuando la fracción C5 del complemento es bloqueada por iC5. No obstante, en pacientes en tratamiento con iC5, la HIV puede ocurrir de forma irruptiva, es la llamada hemólisis de brecha, que puede reconocerse debido a la reaparición súbita de signos y síntomas de hemólisis, que puede incluir hemoglobinuria y que se asocia con un marcado aumento del nivel de LDH y una disminución del nivel de Hb. La hemólisis intercurrente puede atribuirse a una inhibición subóptima de C5.2,3 La HEV condicionada por el bloqueo de C5 es consecuencia del depósito de fragmentos de C3 sobre la membrana de los eritrocitos GPI deficientes por la activación mantenida de C3. Estos eritrocitos opsonizados se convierten en dianas de los macrófagos del sist reticuloendotelial provocando HEV con reticulocitos persistente (2,4).

A pesar del tratamiento con iC5, algunos pacientes presentan HIV residual y la mayoría de los pacientes tratados con iC5 experimentan HEV mediada por C3, que se sitúa antes que C5 en la cascada del complemento. Los eritrocitos quedan recubiertos por C3 y son destruidos por los macrófagos del hígado y bazo, lo que puede dar lugar a la persistencia de anemia con los síntomas que conlleva e incluso a dependencia transfusional de concentrados de hematíes. Los iC3, como pegcetacoplan que actúa inhibiendo C3, son útiles en esta situación. Su eficacia ha sido demostrada en los ensayos PEGASUS y PRINCE, donde mostró una mejora significativa en los niveles de hemoglobina, reducción de transfusiones y síntomas, en comparación con Eculizumab (2,3,5).

Finalmente, este caso destaca la importancia de una reevaluación continua del tratamiento en HPN, especialmente ante signos de hemólisis residual, anemia sintomática y eventos clínicos adversos. El uso racional de nuevas terapias dirigidas, en base a las guías clínicas actualizadas (como las de la SEHH, 2024), permite ofrecer alternativas efectivas y seguras a pacientes con enfermedad refractaria, mejorando su pronóstico y calidad de vida.

REFERENCIAS:

- 1- Villegas A, Gaya A, Ballesteros M, et al. HPN Guía Clínica. Consenso Español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Actualización 2023.1- 58. Publicado 2024.
- 2- Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2024;00:1–21.
- 3- Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med*. 2022;387(2):160-6.
- 4- Risitano AM, Marotta S. Toward complement inhibition 2.0: Next generation anticomplement agents for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2018;93(4):564-577.
- 5- Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-1037.

9

CUANDO EL TRATAMIENTO NO ENCAJA: RECONSIDERANDO EL DIAGNÓSTICO EN ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Llopis Giménez, Alejandro (1); de las Heras Sacedo, Henar (1); Hernández Durán, Marta (1); Arnau Teruel, Ruth (1); Cantalapiedra Díez, Alberto (1).

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Motivo de la consulta: Paciente en seguimiento en el Hospital Río Carrión que, por cambio de domicilio, solicita continuidad asistencial en el Hospital Universitario Río Hortega. En seguimiento por diagnóstico previo de esferocitosis hereditaria y esplenectomizado.

Historia clínica: Varón de 34 años diagnosticado en la infancia de esferocitosis hereditaria, con esplenectomía realizada en el Hospital de Cruces en el año 2000. Posteriormente presenta trombocitosis secundaria, en tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS). Desarrolla sobrecarga férrica hepática, en manejo con flebotomías periódicas.

Antecedentes personales:

- No alergias medicamentosas conocidas. Alergias ambientales y alimentarias (pescado y aves).
- Asma alérgico.
- Hematológicos:
 - Supuesto diagnóstico de esferocitosis hereditaria.
 - Transfundido con hematíes al nacimiento.
 - Padre y hermana afectados.
 - Esplenectomía en 2000, con trombocitosis secundaria posterior. Antiagregado con AAS.

Antecedentes familiares:

- Padre con sobrecarga férrica hepática en tratamiento con flebotomías.
- En 2019 se solicitó estudio de hierro y RMN hepática, que mostró sobrecarga férrica hepática leve. Se indicaron sangrías, pero se perdió el seguimiento.

Pruebas complementarias:

• Analítica:

- Leucocitos: 20.600/ μ L (Neutrófilos: 11.200; Linfocitos: 4.000)
- Hemoglobina: 13,9 g/dL
- VCM: 108,5 fL
- HCM: 39 pg
- CHCM: 36 g/dL

- Plaquetas: 1.850.000/ μ L
- Bilirrubina total: 4,13 mg/dL (Directa: 0,57; Indirecta: 3,56)
- Ferritina: 672 ng/mL

• **RMN hepática:**

- Cuantificación de hierro hepático: 74,3 μ mol/g (4,16 mg/g), compatible con sobrecarga moderada de hierro hepático.

• **Estudio de hemocromatosis hereditaria:**

- Mutaciones C282Y y H63D negativas (genotipo normal para las variantes estudiadas).

• **Estudio genético (NGS) de anemias congénitas:**

- Presencia en heterocigosis de la variante c.7367G >A (p.Arg2456His) en el gen PIEZO1.

Diagnóstico:

Xerocitosis hereditaria (XH).

Tratamiento:

- Flebotomías periódicas (en revisión).
- Ácido acetilsalicílico 100 mg.
- Ácido fólico 5 mg.
- Pendiente de inicio de quelación del hierro.

Evolución:

Paciente diagnosticado en la infancia de esferocitosis hereditaria, con esplenectomía a los 9 años. A partir de entonces, desarrolla trombocitosis persistente y sobrecarga férrica, tratadas con antiagregación y flebotomías.

Se reconsidera el diagnóstico ante la falta de mejoría tras la esplenectomía, la trombocitosis mantenida y la presencia de sobrecarga de hierro sin antecedente de transfusiones significativas. Estas características, comunes también a la xerocitosis hereditaria (XH), llevan a solicitar un estudio genético por NGS. Se identifica la variante Arg2456His en heterocigosis en el gen PIEZO1, confirmando el diagnóstico de XH.

DISCUSIÓN:

La xerocitosis hereditaria (XH) es una anemia hemolítica congénita infrecuente ($\approx$ 1/50.000 nacimientos), con herencia autosómica dominante y expresión clínica muy variable. Está causada principalmente por mutaciones de ganancia de función en el gen PIEZO1, codificante de un canal mecanosensible clave en la regulación del volumen eritrocitario.

La mutación p.Arg2456His, encontrada en este paciente, es una variante ultrarara, previamente descrita como patogénica.

PIEZO1 tiene un rol esencial en células que responden a estrés mecánico. Regula el volumen del eritroide, la osmolaridad urinaria, el tono vascular y la presión sanguínea. También tiene rol en las etapas iniciales de la eritropoyesis y en la maduración reticulocitaria, hepatocitos, macrófagos y plaquetas. Por ello presenta manifestaciones diversas como edema perinatal, trombosis y sobrecarga de hierro.(1)

Las mutaciones descritas de PIEZO1 son en general de ganancia de función (como en este caso) con resultado de influjo excesivo de calcio con pérdida neta intracelular de cationes con grave deshidratación del hematíe, que se hace más frágil en condiciones de estrés físico.

Los pacientes heterocigotos suelen cursar con hemólisis compensada sin anemia y reticulocitosis marcada, CHCM normal-alta con VCM y HCM elevados. La morfología eritroide muestra policromasia, macrocitosis y estomatocitos ocasionales, incluso en ocasiones es normal. Es común la hiperbilirrubinemia, la colelitiasis, la hiperferritinemia y la sobrecarga de hierro. Puede haber o no esplenomegalia.

Además, presentan mayor riesgo de trombosis ya que los canales PIEZO1 están presentes en plaquetas y megacariocitos.

Un dato importante es la hemoglobinuria de la marcha, tras una actividad física continuada y enérgica se produce hemólisis intravascular de los hematíes deshidratados.

Las formas leves no tienen alteraciones hematimétricas y presentan hemoglobinuria de la marcha. Las mutaciones PIEZO1 desregulan el metabolismo del hierro por medio del control de la expresión de hepcidina in vivo. La sobrecarga de hierro hepática y/o cardiaca puede ser el signo de presentación en pacientes que se diagnostica a edad adulta. Se recomienda evaluar el genotipo asociado a hemocromatosis hereditaria.

Para un diagnóstico correcto son necesarias las técnicas genéticas con paneles NGS, sin ellas muchos pacientes con XH se diagnostican de esferocitosis hereditaria (EH).(2)

Tanto la EH y la XH presentan clínica en común: ambas cursan con hemólisis crónica compensada, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia y la morfología eritrocitaria puede no ser específica.

Respecto al manejo clínico hay que tener presente el consejo genético por el riesgo de edema perinatal y de hidrops fetal no inmune. No existe tratamiento específico, el manejo clínico generalmente es de soporte de la anemia y de las complicaciones de la hemólisis, así como de la sobrecarga de hierro (quelantes). En cuanto a las flebotomías se cuestionan ya que el desencadenante de la sobrecarga de hierro sería la excesiva expansión eritroide con cierto grado de eritropoyesis ineficaz, que estimulando la ERFE, suprime la hepcidina.

Está rigurosamente contraindicada la esplenectomía, por el alto riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales, incluso de riesgo vital. Además, carece de beneficio terapéutico ya que la hemólisis intravascular y la destrucción intrahepática persiste tras la esplenectomía.(3)

CONCLUSIONES:

Este caso ilustra la importancia del diagnóstico genético en anemias hemolíticas congénitas, destacando cómo una xerocitosis hereditaria puede confundirse con esferocitosis hereditaria en ausencia de estudios moleculares. La identificación de una mutación ultrarara en PIEZO1 permitió corregir el diagnóstico y entender complicaciones como la sobrecarga férrica y el riesgo trombótico, agravado por una esplenectomía previamente realizada, que está contraindicada en esta entidad. El uso de paneles NGS resulta clave para un manejo adecuado y para evitar intervenciones innecesarias o perjudiciales.

REFERENCIAS:

- 1- Andolfo I. et al. *PIEZO1 variants in hereditary xerocytosis. Blood.* 2013.
- 2- Bawazir WM et al. *Hereditary xerocytosis misdiagnosed as hereditary spherocytosis. Hematol Transfus Cell Ther.* 2020.
- 3- Picard V. et al. *Management and follow-up of hereditary xerocytosis: Current practice and perspectives. Blood Cells Mol Dis.* 2021.

Francisco Ravelo, Melchor Eloy (1); Diaz villafaña, Janire (1); Martin Garcia, Andrea (1); Echevarria Lorenzo, Leyre (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Introducción: La trombocitosis es un hallazgo frecuente en la práctica clínica, que puede obedecer a causas reactivas o a síndromes mieloproliferativos crónicos. Ante cifras persistentemente elevadas, especialmente por encima del millón de plaquetas, conviene descartar una neoplasia mieloproliferativa, y más aún si se acompaña de alteraciones morfológicas en el frotis, dishemopoyesis medular o alteraciones moleculares específicas. Una de las formas menos habituales de debut de la leucemia mieloide crónica (LMC) es precisamente mediante una trombocitosis aislada, lo que puede llegar a retrasar su diagnóstico.(1,2,3,4,5).

Motivo de la consulta: Mujer de 83 años remitida a consulta de hematología desde Atención Primaria por trombocitosis aislada de 789.000/ μ L en hemograma de control.

Antecedentes Personales: Nacida en Saceda de Cabrera y residente en Requejo de la Vega. Independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Alergia a Myolastan. Fiebre de Malta hace 50 años. HTA, dislipemia, glaucoma, artrosis, insuficiencia venosa y estreñimiento crónico. Múltiples infecciones urinarias de repetición. Vértigos. Síndrome de túnel carpiano. Intervenida de colecistectomía y sigmoidectomía por adenocarcinoma sobre un pólipo en el año 2009. No hábitos tóxicos. En tratamiento con enalapril, AAS, pitavastatina, SERC, colecalciferol y probióticos.

Antecedentes Familiares: Padre fallecido por cáncer de próstata. Varios de los 7 hermanos con antecedentes oncológicos (colon, estómago, parótida). Viuda con dos hijos.

Enfermedad actual: Tras el hallazgo inicial de trombocitosis de 789.000/ μ L en octubre de 2024, se documentó una elevación progresiva en controles posteriores, alcanzando un pico de 2.118.000/ μ L en marzo de 2025. Inicialmente no presentaba otras alteraciones hematológicas, clínica constitucional ni esplenomegalia. En la anamnesis dirigida, destacaba dolor posprandial en hipocondrio derecho y prurito en EEII.

En la exploración física: auscultación normal, sin adenopatías ni visceromegalias. Insuficiencia venosa crónica en EEII sin edemas.

Pruebas complementarias: Ecografía abdominal: hígado y bazo de tamaño normal. Sin lesiones

significativas.

Colonoscopia: anastomosis colorrectal normoconservada. Diverticulosis colónica.

Biología molecular inicial: negativa para mutaciones (JAK2, CALR, MPL).

Hemogramas seriados: trombocitosis persistente progresiva hasta 2.118.000/ μ L. Leucocitosis tardía, el día de la BMO en el mes de Marzo, de (18.100/ μ L) sin blastos en SP.

Medulograma (25/02/2025): hiperplasia megacariocítica severa, con megacariocitos pequeños hipolobulados, displasia trilineal. Hierro medular ausente.

Anatomía patológica de BMO: marcada hiper celularidad trilineal para su edad con predominio mieloide, atípica megacariocítica y reticulina aumentada en grado I.

Biología molecular definitiva: BCR-ABL1 positivo (81% de copias).

Índices pronósticos: Sokal y Hasford de alto riesgo; ELTS intermedio-alto.

Diagnóstico: Neoplasia mieloproliferativa crónica tipo LMC Ph+, con debut trombocitósico.

Tratamiento y evolución: Se suspendió AAS. Se inició hidroxurea y posteriormente imatinib 400 mg/día, con buena tolerancia clínica. Se realiza seguimiento estrecho en consultas externas con control analítico mensual, donde se ha constatado un descenso progresivo de la cifra plaquetaria.

DISCUSIÓN

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa bien caracterizada por la presencia del reordenamiento BCR-ABL1. Aunque el hallazgo más característico de esta entidad es la leucocitosis con desviación izquierda y acompañado de basofilia, existen formas atípicas de presentación, como es el debut en forma de trombocitosis aislada.

Este tipo de presentación puede simular una trombocitemia esencial o una trombocitosis reactiva, como ocurrió en nuestro caso. El diagnóstico puede llegar a retrasarse si no se realiza una evaluación completa que incluya tanto el estudio medular como el molecular, especialmente en pacientes de edad avanzada sin clínica sugestiva.

Nuestro caso pone en valor la importancia de mantener siempre un alto índice de sospecha ante trombocitosis mantenidas, incluso en pacientes de edad avanzada y sin síntomas acompañantes, y especialmente si se asocian signos de dishemopoyesis. El diagnóstico precoz de este grupo de pacientes permite iniciar tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa cuanto antes y así cambiar radicalmente el pronóstico.

Interés del caso: La LMC puede presentarse de manera silente y engañosa, como en nuestro caso, con una trombocitosis aislada en una paciente octogenaria. La confirmación del BCR-ABL1

y la exclusión de causas reactivas fueron clave. La sospecha clínica mantenida y el uso adecuado de pruebas moleculares permitieron identificar precozmente la enfermedad y establecer un tratamiento eficaz.

REFERENCIAS:

- 1- Abdulgayoom M, Qasem N, Bakheet M, Al-Mashdali A, Abu-Tineh M, Yassin M. Atypical presentations of chronic myeloid leukemia with isolated thrombocytosis: a systematic review. *Blood*. 2024;144(Suppl 1). doi:10.1182/blood-2024-202302
- 2- Findakly D, Arslan W. Clinical features and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia presenting with isolated thrombocytosis: a systematic review and a case from our institution. *Cureus*. 2020;12:e8788. doi:10.7759/cureus.8788
- 3- Gray A, Wappler-Guzzetta E, Wang J, Cao H, Liu Y. Case report of a BCR::ABL1-positive chronic myeloid leukemia patient presenting with isolated thrombocytosis and a rare JAK2 alteration detected in peripheral blood. *J Hematopathol*. 2022;15:95–9. doi:10.1007/s12308-022-00496-6
- 4- Gao L, Ren M, Tian Z, Peng Z, Shi G, Yuan Z. Management of chronic myeloid leukemia with isolated thrombocytosis and complex Philadelphia chromosome. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(19):e27134. doi:10.1097/MD.00000000000027134
- 5- Breccia M, Cannella L, Diverio D, Streponi P, Nanni M, Stefanizzi C, et al. Isolated thrombocytosis as first sign of chronic myeloid leukemia with e6a2 BCR/ABL fusion transcript, JAK2 negativity and complete response to imatinib. *Leuk Res*. 2008;32(1):177–80. doi:10.1016/j.leukres.2007.05.022

Imagen 1

Hemograma

Serie Blanca

Leucocitos † 14.6 $10^3/\mu\text{L}$

Fórmula leucocitaria microscópica

Blastos	0	0.00
Promielocitos	0	0.00
Mielocitos	0	0.00
Metamielocitos	1	0.15
Cayados	4	0.58
N. segmentados	75	10.95
Eosinófilos	0	0.00
Basófilos	0	0.00
Linfocitos	17	2.48
Monocitos	3	0.44

Eritoblastos 0 0.00

Serie Roja

Hemates	5.06	$10^6/\mu\text{L}$
Hemoglobina	14.3	g/dL
Hematocrito	44.5	%
VCM	88.0	fL
HCM	28.3	pg
CHCM	32.1	g/dL
ADE	15.1	%

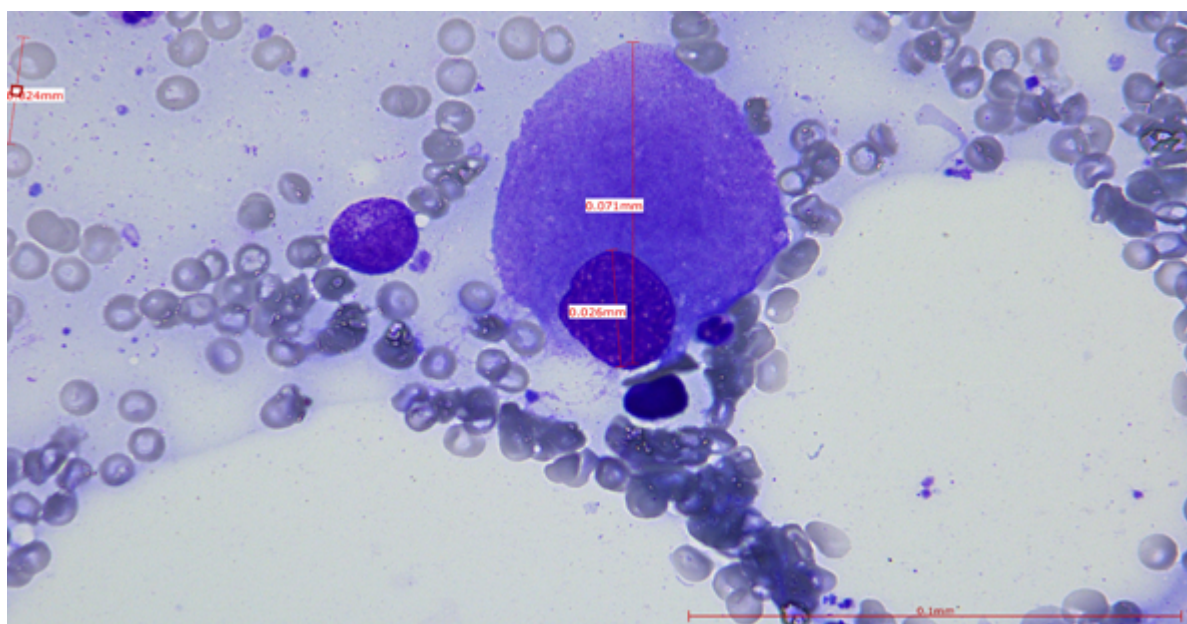
Reticulocitos % 1.3 %
Reticulocitos Abs 64.77 $10^3/\mu\text{L}$

Serie Plaquetar

Plaquetas	†† 1870	$10^3/\mu\text{L}$
Volumen Plaquetar Medio	8.2	fL
Plaquetocrito	†† 1.5	%
ADP	17	%

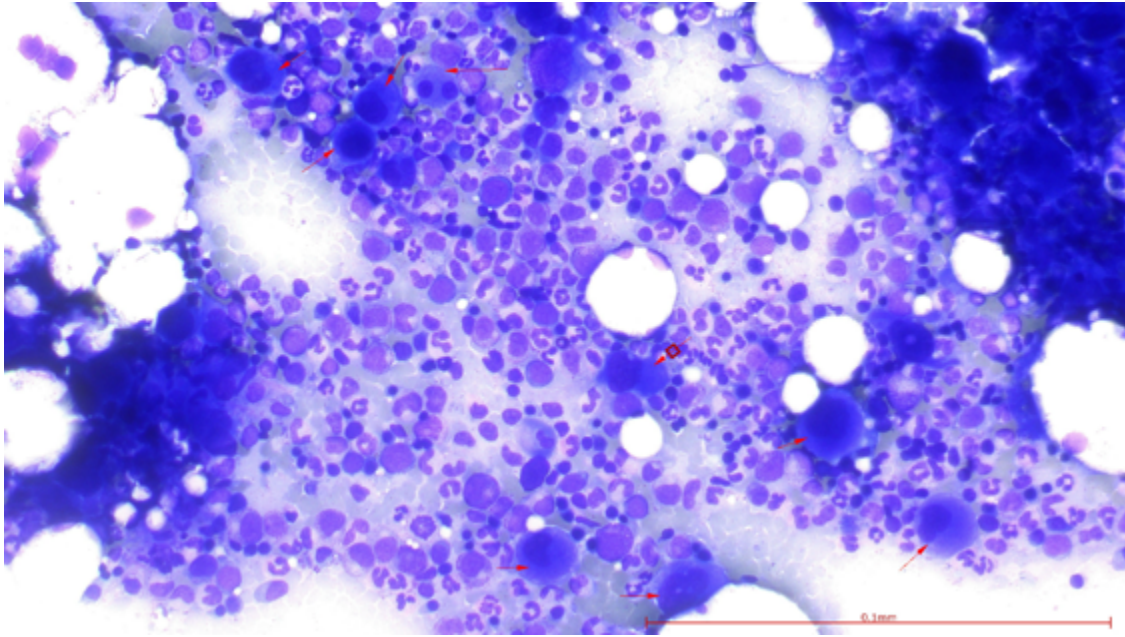
Hemograma 26/02/25

Imagen 2



Megacariocito hipolobulado

Imagen 3



Celularidad medula osea

DE LA REMISIÓN A LA RECAÍDA: UNA CEFALEA INESPERADA POST-TPH ALOGÉNICO

Hernández Durán, Marta (1); Llopis Giménez, Alejandro (1); de las Heras Sacedo, Henar (1); Arnau Teruel, Ruth (1); Carpizo Jiménez, Natalia (1).

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA, VALLADOLID

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Motivo de la consulta: Cefalea migrañosa

Historia clínica: Varón de 58 años (día +65 trasplante alogénico HLAid por SMD de alto riesgo) que ingresa en Hematología por cefalea intensa, holocraneal, opresiva, intensificada en las últimas horas y acompañada de náuseas y sensación pulsátil de oído derecho.

Antecedentes personales:

- Exfumador 1-2 paquetes/día durante 40 años
- Hipoacusia tras cirugía por colesteatoma OI
- SMD-AREB2 5q-/20q- IPSS intermedio (2), IPSS-R muy alto (7), WPSS muy alto (5), diagnosticado en sep/24 y en RC tras 4 ciclos de 5-Azacitidina. En enero/25, TPH alogénico de donante emparentado HLAid con acondicionamiento mieloablativo FluBu4 y profilaxis EICR con CsA y MTX

Exploración física:

- COC. Normotenso y afebril. ECOG 1
- NRL: No rigidez nuchal. PINR. PPCC normales. No focalidad
- CyC: No adenopatías ni bocio
- ACP: MVC. Ligera taquicardia rítmica
- EEl: no edemas ni otros hallazgos

Pruebas Complementarias:

- Hb 8.7 g/dl, VCM elevado, L 7.800/uL (N 6.400/uL), plaquetas 18.000/uL. Bi 1.47 mg/dl, LDH 750 U/L, Ca iónico 4.43 mg/dl. Resto normal

Analítica sanguínea:

- TAC craneal urgente: sin patología aguda intracraneal
- meningitis con afectación leptomeníngea inflamatoria/infecciosa, sin descartarse etiología tumoral

RMN craneal:

- Punción lumbar:

- Bioquímica: aspecto turbio, glucosa 29 mg/dl, proteínas 59 mg/dl, lactato 5.5 mmol/L, hematíes 5/uL, leucocitos 450/uL, (mononucleares 70%)
- Microbiología: PCR panel meningitis negativa. Tinción Gram sin microorganismos

- CMF: Leucocitos 2430/uL con 86% mieloblastos CD4+ , CD38+ tipo monoblástico
- Citología: celularidad atípica, sugestiva de infiltración. IHQ C-myc y CD138 negativa
- Citomorfología: Infiltración por células inmaduras aberrantes compatible con progresión a LMA.

AP: SMD con MF grado 3 y células mieloides inmaduras.

Citogenética/HIS: reordenamiento regiones 1q y 3q con pérdida de 5q y 6q (cariotipo complejo).

Inmunofenotipo: 5.4% de blastos CD34+ /CD117+ /HLADR+ , indiferenciados.

Displasia serie granulocito neutrófilo y eritroide residual. BM: WT1 positivo. NGS: TP53 mutado.

BMO

- Quimerismo mixto (18%) día +70 y completo día +110

Diagnóstico:

LMA p53 en progresión precoz con infiltración de SNC tras TPH HLAid por SMD-AREB2 5q-/20q-

Tratamiento y evolución: Al ingreso, se descarta patología infecciosa, observándose infiltración en SNC con 86% de mieloblastos. En la BMO se confirma LMA p53 con 5.4 % de blastos, por lo que se inicia tratamiento quimioterápico según esquema MEC-6 + TIT (x8) con regular tolerancia y múltiples complicaciones, destacando:

- Candidemia por *C. Krusei*, varios episodios de neutropenia febril que requirieron antibioterapia de amplio espectro y colonización rectal y faríngea por microorganismos multirresistentes.
- Deposiciones melénicas con soporte transfusional frecuente por lesiones vasculares gástricas y tratamiento endoscópico combinado en varias ocasiones.
- Paraparesia EEII y polineuropatía en probable relación con radiculopatía L5 atribuida a estenosis degenerativa de canal lumbar objetivada en RMN, condicionando dificultad miccional y necesidad de sondaje vesical.

Tras dos meses y medio de ingreso, se decide alta hospitalaria en situación de RC en médula ósea (0,2% mieloblastos) y ausencia de infiltración en SNC tras tres determinaciones negativas, a pesar de presentar trombocitopenia severa y requerimiento transfusional frecuente. Se solicita la búsqueda de DNE.

Dos semanas más tarde, el paciente ingresa nuevamente por cuadro febril y diarreico con dolor abdominal, presentando hemorragia digestiva baja en relación con enterocolitis extensa por CMV (diagnóstico en biopsia de colon) e iniciándose ganciclovir con posterior escalada a foscarnet por persistencia de sintomatología y positividad sérica.

A los días, progresión hemorrágica a tracto superior por úlceras esofágicas, acompañado de

fallo medular con trombocitopenia y neutropenia severa sin respuesta a G-CFS a pesar de RC en nueva reevaluación medular. Progresivamente, empeoramiento clínico con datos de congestión, fallo respiratorio en probable relación con sobreinfección respiratoria y EAP secundario a ICC descompensada hasta exitus.

DISCUSIÓN:

Este paciente supone un caso complejo que combina progresión precoz a LMA p53 post-aloTPH, debut extramedular con infiltración del SNC y quimerismo mixto.

La recaída-progresión temprana después de un trasplante alogénico es uno de los eventos más temidos y como factores de riesgo más relevantes destacan las características citogenéticas y moleculares de la enfermedad (algunos estudios sugieren que las células del injerto pueden portar mutaciones en genes asociados con la leucemogénesis, produciéndose de novo), la inmunosupresión post-trasplante, la inmunotolerancia al injerto (en algunos casos, el injerto no es capaz de generar una respuesta inmunitaria adecuada contra las células tumorales) y la presencia de enfermedad mínima residual (1).

La precocidad puede sugerir una enfermedad residual resistente o escape inmunológico agresivo. Además, el tiempo hasta la recaída y la ubicación, siendo inusual en el SNC, agravan la situación con tasas de supervivencia inferiores (2).

En series de grandes registros, la recaída combinada en SNC y médula tiene una supervivencia significativamente menor que la recaída aislada del SNC (6,7 % vs 37,5 % a los 2 años) (3).

El quimerismo mixto en sangre periférica puede sugerir una supresión o pérdida del efecto injerto contra leucemia. Supone un factor de riesgo para recaída y podría ser indicador de fracaso del control inmunológico. En quimerismos completos y recaída en SNC, los efectos de injerto contra leucemia podrían no sean tan efectivos como en la médula (4).

La evidencia hasta ahora es escasa y basada en series retrospectivas y reportes de casos sin protocolos establecidos, lo que supone un manejo agresivo que combine el control local del SNC, el rescate medular y el refuerzo inmunológico retirando o reduciendo la inmunosupresión para restablecer el efecto injerto contra leucemia. Eventualmente, en casos seleccionados, un segundo trasplante podría considerarse como consolidación (5).

Finalmente, es importante personalizar la intensidad del tratamiento, valorar la calidad de vida, sin olvidar las complicaciones y toxicidades, y considerar la participación en estrategias experimentales.

CONCLUSIONES:

La recaída o progresión precoz tras un TPH alogénico constituye un escenario clínico de alto riesgo, con opciones terapéuticas limitadas, baja probabilidad de respuesta y supervivencia reducida. Su abordaje requiere una estrategia intensiva, individualizada y multidimensional. Ante la escasez de tratamientos efectivos, resulta prioritario el desarrollo de protocolos específicos para su manejo, así como la inclusión en ensayos clínicos o estrategias experimentales que puedan ofrecer nuevas oportunidades de control de la enfermedad y mejora de la supervivencia.

REFERENCIAS:

- 1- Bacher U, Talano J-A, Bishop MR. Monitoring and prevention of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myeloid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2012;18(1 Suppl):S62-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.10.028>
- 2- Barrett AJ, Battiwalla M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2010;3(4):429–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1586/ehm.10.32>
- 3- Blum S, Chalandon Y, Labopin M, Finke J, Gedde-Dahl T, Othman TB, et al. Incidence and outcome of central nervous system relapse after hematopoietic stem cell transplantation in patients suffering from acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* [Internet]. 2024 [citado el 13 de octubre de 2025];109(7):2346–50. Disponible en: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2023.284858>
- 4- Ohashi H, Kato C, Fukami S, Saito H, Hamaguchi M. Leukemic relapse in the central nervous system after allogeneic stem cell transplantation with complete remission in the bone marrow and donor-type chimerism: report of two cases. *Am J Hematol* [Internet]. 2005;79(2):142–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.20333>
- 5- Webster JA, Luznik L, Gojo I. Treatment of AML relapse after Allo-HCT. *Front Oncol* [Internet]. 2021;11:812207. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.812207>

Imagen 1

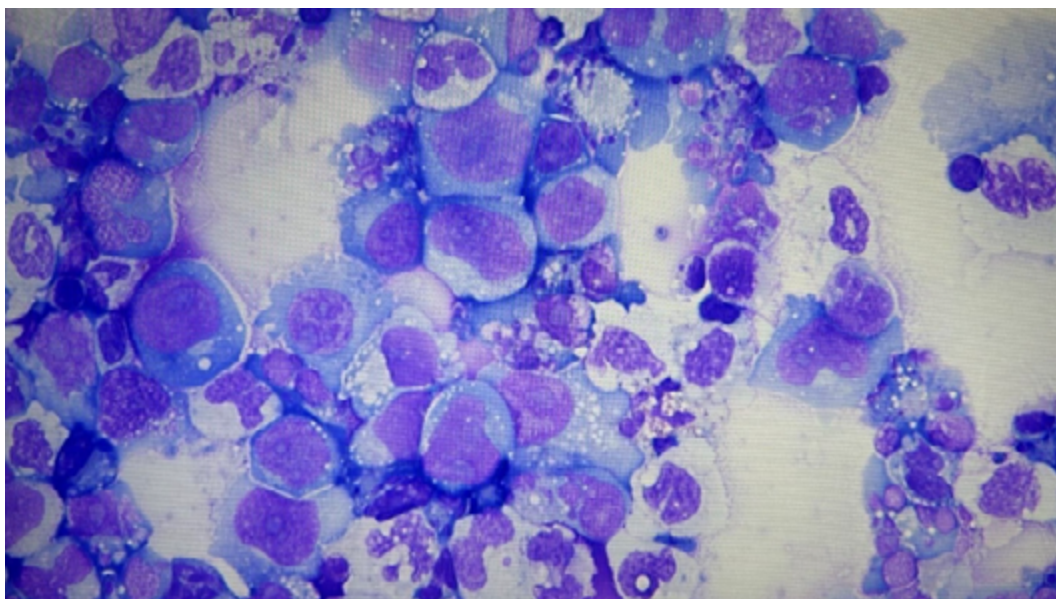
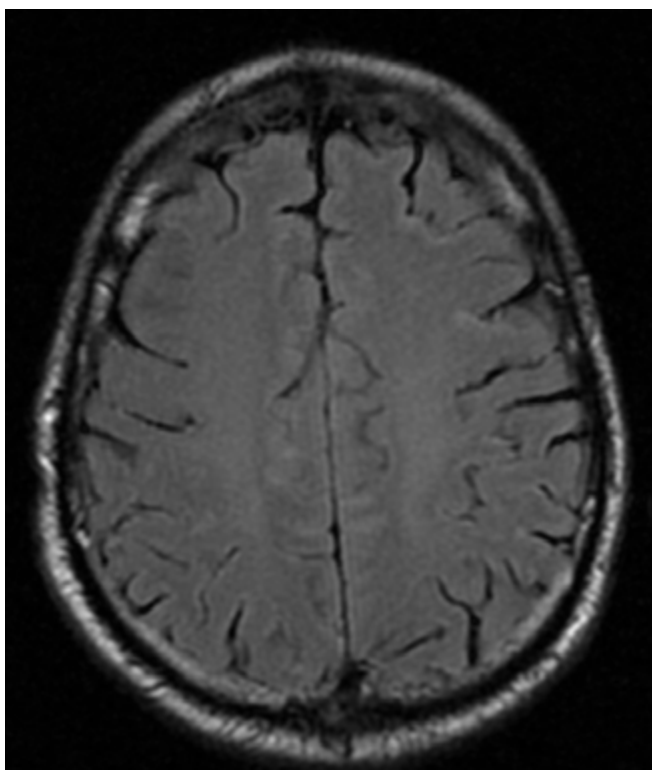


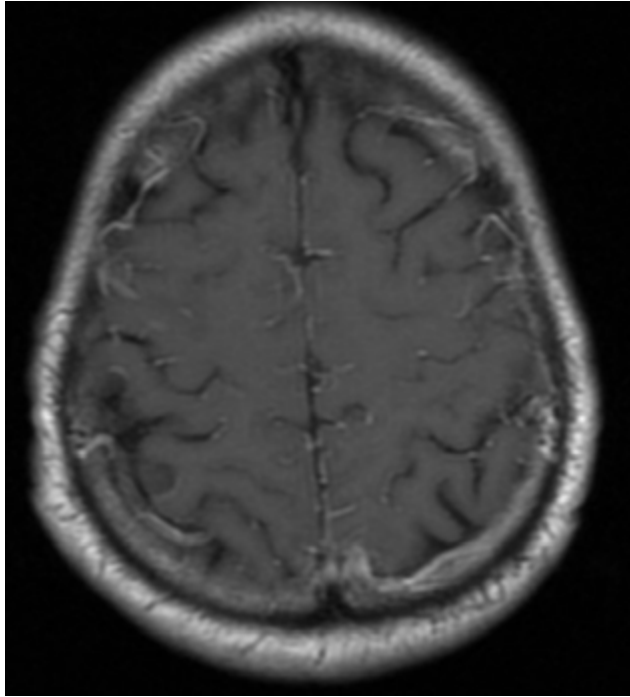
Imagen citológica del LCR al diagnóstico

Imagen 2



T2 FLAIR axial: ocupación por material hiperintenso de los surcos parasagitales bilaterales

Imagen 3



T1 axial con contraste IV: realce de los surcos parasagitales

ENTRE LA PROGRESIÓN Y LA INFECCIÓN: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Leon Gamazo, Marina (1); Fuertes Garcia, Pilar (1); Barrios Rodriguez, Scarlet (1); de la Fuente Graciani, Ignacio (1); Garcia de Coca, Alfonso (1).

(1) HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VALLADOLID

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Motivo de la consulta: Síntomas B y ascitis de repetición

Historia clínica: El 4/09/24 acude a consulta refiriendo desde agosto cansancio, pérdida de peso, fiebre vespertina, sudoración profusa y aumento del perímetro abdominal. Presenta posible celulitis periumbilical en tratamiento con amoxicilina-clavulánico desde hace una semana. Se realiza un TC abdominal, donde se evidencia ascitis moderada y adenopatías intrabdominales.

Antecedentes personales:

Paciente de 76 años. NAMC.

HBP. Cirugía hernia inguinal derecha.

LLC-B RAI-1, Binet B sin criterios de tratamiento diagnosticada en marzo de 2022, con mutación del gen IGHV y TP53 no mutado.

Exploración física:

Abdomen: Placa violácea indurada con vesícula amarillenta, posible celulitis periumbilical en resolución. Algo distendido, signo de oleada ascítica positiva. Timpánico, matidez en flancos. No doloroso a la palpación. No se palpan masas ni megalias. No signos de irritación peritoneal. Múltiples ganglios supraclaviculares bilaterales, no axilares.

Adenopatías inguinales bilaterales: izquierda de 2-3 cm de diámetro.

Pruebas Complementarias:

Analítica (06/09/24): leucocitosis 36.010/microL (Neu 2580, linfos 31710), Hb 10.1g/dl, plaquetas 287.000/microL, función renal y hepática conservadas, PCR 100.82mg/L, Beta2- microglobulina 4.58

Tratamiento y evolución: Ante la presencia de síntomas B, adenopatías, ascitis y resultados analíticos se decide ingreso en Hematología para estudio de posible foco infeccioso vs. Progresión tumoral. Inicia tratamiento con Ceftriaxona + Clindamicina y Naproxeno y se realiza paracentesis diagnóstica.

Reingresa el 19/09/24 por persistencia de ascitis, empeoramiento clínico con fiebre y aumento de reactantes de fase aguda. Inicia tratamiento con Ibrutinib ante sospecha de afectación secundaria a LLC. Se administra antibioterapia con Piperacilina- Tazobactam y Linezolid.

Se realiza nueva paracentesis: linfocitos de LLC con citología previa sin datos de malignidad y biopsia de adenopatía inguinal concluyente con LLC/LLCP con granulomas necrotizantes/caseificantes BARR negativo y resultados de microbiología negativos. Por lo que amplía estudio con serologías, QTF, autoinmunidad y Body-TAC sin otros hallazgos relevantes.

Evolución favorable tras 5 días de antibioterapia, descenso de RFA y estabilidad clínica.

Alta tras mejoría con Ibrutinib y corticoide a baja dosis.

Ingresa de nuevo el 29/09/24 por fiebre de hasta 39°C en el día +10 de Ibrutinib. Inicia antibioterapia empírica (Piperacilina-Tazobactam 3 días). Presenta deposiciones diarreicas verdosas. Coprocultivo positivo para la toxina de *Clostridium difficile*, inicia Fidaxomicina (10 días) y se cambia a levofloxacino, que se retiró tras 4 días por desaparición de fiebre y descenso de PCR, sin hallazgos microbiológicos. Resultados de autoinmunidad, serologías, QTF y cultivos negativos.

Ante estabilidad clínica se decide alta el 7/10/24 con Hemoglobina 7.9, leucocitos 59000 (linfocitos 56000), plaquetas 235000, PCR 164 en descenso.

El 27/10 ingresa de nuevo por ascitis y empeoramiento del estado general con leucocitos 80720/microL (linfocitos 77470), hemoglobina 7.1g/dl, PCR 231. Se inicia Ceftriaxona y se realizan dos nuevas paracentesis: ascitis tumoral, ambas con citología y microbiología negativas. El cuadro clínico parece estar con relación a la enfermedad de base, pues solamente se han detectado linfocitos de LLC en líquido ascítico, descartado otras infecciones con cuadro poliadenopático y ausencia de enfermedad autoinmune asociada. Ante evolución tórpida con Ibrutinib, el 31/10/24 inicia tratamiento con R- CHOP asumiendo expresión de LLC/LLCP.

En TAC abdominal 27/10, repetido el 4/11: sospecha de carcinomatosis peritoneal. Se decide alta ante mejoría clínica y analítica, con seguimiento en consulta y PET-TAC.

El 20/11 acude a consulta con deterioro del estado general y ascitis, con resultados del PET-TAC: adenopatías sugestivas de malignidad, ascitis y posible carcinomatosis peritoneal. Se realiza nueva paracentesis con resultados de citología negativa y se inicia de nuevo Ceftriaxona.

En resumen, paciente con cuadro poliadenopático y datos de carcinomatosis peritoneal en pruebas de imagen. Tras múltiples estudios dirigidos únicamente se ha constatado LLC de presentación atípica. Por dicho motivo, se inició Ibrutinib (sin respuesta) y R-CHOP por su predominancia adenopática como LLCP. En todos los ingresos ha mejorado con antibioterapia, bajando la PCR hasta valores normales. Nuevo ingreso con empeoramiento abdominal a pesar de mejoría parcial de adenopatías y de cifras hemoperiféricas. En este contexto, es probable que la afectación atribuible a su LLC/LLCP esté mejorando, pero exista otro cuadro concomitante no filiado de origen tumoral/ infeccioso. Por este motivo se programa laparoscopia exploradora con toma de muestra.

Finalmente, el 19/12/24 se detecta en el líquido ascítico *Mycobacterium tuberculosis* y se inicia tratamiento tuberculostático. En el momento actual, el paciente permanece estable, recuperando peso, sin adenopatías palpables ni ascitis. Analítica 16/01/25: Leucocitos 3550/microL (Neu 1940,

Linfos 1180), Hemoglobina 12.1g/dl, PCR 20mg/l.

DIAGNÓSTICO: Progresión de LLC y Tuberculosis peritoneal.

DISCUSIÓN :

Los pacientes con LLC presentan una disfunción inmunitaria multifactorial, que incluye la hipogammaglobulinemia, derivada del mal funcionamiento de los linfocitos B y T. La inmunidad celular también está afectada debido a la secreción de TGF- β por las células B tumorales, que inhibe la proliferación de linfocitos y la desregulación de células T, inducida por la liberación del receptor de interleucina-2. Esto predispone a infecciones recurrente, particularmente respiratorias por bacterias encapsuladas, aunque también infecciones urinarias y oportunistas, como *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus, virus herpes, parvovirus B19 y micobacterias.

El tratamiento de la LLC ha evolucionado significativamente en los últimos años. El uso de inhibidores de tirosina quinasa de Bruton, como el Ibrutinib, ha mostrado eficacia en el control de la enfermedad, sin embargo, su uso se asocia a diversas complicaciones infecciosas, incluyendo infecciones respiratorias y, con menor frecuencia, reactivación de tuberculosis latente como en el caso de nuestro paciente.

Un aspecto relevante en este caso es la presencia de granulomas necrotizantes en la biopsia ganglionar que, en pacientes con LLC, puede ser consecuencia tanto de la enfermedad subyacente como de procesos infecciosos o trastornos autoinmunes. Se ha documentado que los síndromes linfoproliferativos pueden asociarse con la formación de granulomas necrotizantes y no necrotizantes, lo que puede retrasar la identificación de una infección activa.

CONCLUSIONES

Este caso destaca la importancia de considerar diagnósticos diferenciales en pacientes con LLC con manifestaciones atípicas, como granulomas y ascitis. La progresión de la LLC, el crecimiento adenopático con hallazgos microscópicos compatibles con LLC/LLCP y linfadenitis granulomatosa necrotizante, junto con el inicio de Ibrutinib, constituyen factores de riesgo clave para el desarrollo de tuberculosis activa.

REFERENCIAS:

- 1- Blanco M., Ratzan J., Cabello-Inchausti B., et al, Necrotizing granulomas in B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, *Annals of Diagnostic Pathology*, Volume 6, Issue 4, 2002.
- 2- Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. *Blood Rev.* 2018 Sep;32(5):387-399
- 3- Guarana M, Nucci M. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023 Jul-Sep;45(3):387-393
- 4- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131:2745-60.
- 5- Francis S, Karanth M, Pratt G, Starczynski J, Hooper L, Fegan C, et al. The effect of immunoglobulin VH gene mutation status and other prognosis factors on the incidence of major infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2006; 107:102

GESTANTE CON TROMBOPENIA INMUNE PRIMARIA: ABORDAJE CLÍNICO Y EVOLUCIÓN OBSTÉTRICA

Martín Sanabria, Elena (1); Carvajal Altamiranda, Stefanía (1); González González, Sara (1); Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1); Herraiz Albendea, M Mar (1).

(1) HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Introducción: La Trombopenia primaria de origen inmune (PTI) es un trastorno autoinmune adquirido caracterizado por la producción de anticuerpos antiplaquetarios. Se ha descrito en < 0.1% de todos los embarazos, representando entre el 1%-4% de las trombocitopenias durante la gestación siendo la causa más común de trombocitopenia aislada en el primer y principios del segundo trimestre (1).

Caso clínico: Presentamos el caso de una gestante que desarrolló disminución de la cifra de plaquetas en la semana 20 de gestación así como el abordaje clínico y la evolución obstétrica desarrollada.

Gestante de 39 años sin antecedentes personales de interés excepto abortos de repetición antes de la semana 8 de gestación (G5-A2-V2) ingresada en el Servicio de Hematología en la semana 20 de gestación por presentar un episodio de diátesis hemorrágica de nueva aparición presentando petequias generalizadas en piel, hematuria franca y disminución de la cifra de plaquetas. El curso del embarazo y los controles analíticos previos habían sido normales. La paciente presentaba cifra de tensión arterial (TA) normal no presentando clínica neurológica, fiebre ni otra sintomatología. A la exploración física presentaba petequias en extremidades superiores, tórax y extremidades inferiores no presentando adenopatías ni megalias.

Los estudios de laboratorio mostraron hemoglobina 9.1 g/dl, VCM 76,90 fL. HCM 24,50 pg. Hierro 37 µg/dL. Ferritina < 10. Trasnferrina 343 mg/dL. Reticulocitos 1,42 %/ 54,70 x10³/µL. Plaquetas 1000 mm³ siendo el resto de determinaciones incluyendo leucocitos, coagulación, ionograma, función hepática, función renal, Vitamina B12, Folato, serología materna, test de antiglobulina directa, haptoglobina, crioglobulinas, proteinograma, ANA, anticuerpos antifosfolípidos, Factor reumatoide y estudios microbiológicos incluyendo VHB, VHC, VIH, CMV, treponema pallidum normales. Se realizó un frotis de sangre periférica no observando esquistocitos, agregados plaquetarios ni otras alteraciones significativas. Se solicitó un sistemático de orina en el que se observó nitritos en el contexto de infección urina y se descartó proteinuria. Se amplió el estudio mediante la realización del test de aliento para Helicobacter Pylori siendo positivo. Se solicitó una ecografía abdominal materna descartando megalias así como hepatopatía y una ecografía fetal descartando patología.

Se realizó un diagnóstico diferencial para descartar patologías adquiridas secundarias durante la gestación (trombopenia inmune, trombopenia gestacional, preeclampsia/eclampsia, síndrome de HELLP, púrpura trombótica trombopénica, trombopenia secundaria a infección, fármacos, hepatopatía, trombopenia inducida por heparina).

Ante la sospecha de Trombopenia de origen inmune se inició tratamiento con prednisona a dosis 1 mg/Kg (Prednisona 80 mg) en pauta descendente e inmunoglobulinas 1gramo/Kg (80 gramos) hasta completar un total de 2 dosis alcanzando cifra de plaquetas en rango hemostático manteniendo la cifra plaquetas estable durante su gestación así como controles obstétricos periódicos normales con controles ecográficos sin alteraciones morfológicas.

Ante los datos obtenidos y con el diagnóstico de trombopenia de origen inmune se inició terapia erradicadora para *Helicobacter Pylori* así como para la infección urinaria desarrollada.

En la semana 37 de gestación la paciente acudió al Servicio de Urgencias con dinámica de parto observando en el control ecográfico realizado ausencia de latido fetal siendo sometida a parto vaginal desarrollando como complicación durante el expulsivo distocia de hombros. Se solicitó necropsia fetal siendo diagnóstica de corioamnionitis estadio 2 grado 2 y sufrimiento fetal secundario a aspiración meconial descartando la presencia de hemorragia cerebral. Actualmente queda pendiente el estudio de cariotipo fetal.

Durante el puerperio la paciente presentó cifra de plaquetas en rango de la normalidad hasta dos meses después del parto que presentó pérdida de respuesta plaquetaria precisando tratamiento con avatrombopag 20 mg/día alcanzando cifra de plaquetas en rango de la normalidad. En el momento actual se encuentra en tratamiento Avatrombopag 20 mg 3 días en la semana manteniendo cifra de plaquetas en rango de la normalidad manteniendo ajuste de dosis según la cifra de plaquetas en los controles analíticos. Podemos observar la evolución de las plaquetas y el manejo en la imagen 1.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

La PTI durante el embarazo representa un reto tanto en la madre como en el feto, por lo que es importante conocer la fisiopatología así como los tratamientos para realizar un manejo adecuado durante el embarazo y conseguir un parto a término.

De acuerdo con la presentación clínica y los resultados analíticos obtenidos se sospechó como primer diagnóstico Trombopenia primaria de origen inmune, no obstante la ausencia de esquistocitos, la ausencia de clínica neurológica, infecciosa, el tener un perfil hepático normal, la ausencia de anemia hemolítica de origen inmune y el no haber estado en contacto con fármacos hizo descartar las patologías previamente descritas. Ante la presencia de plaquetas inferior a 20.000 y el desarrollo de clínica hemorrágica se inició tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides utilizando prednisona dado que no atraviesa la barrera placentaria (2,3).

Dada la necesidad de mantener un seguimiento cercano con Obstetricia durante la gestación se ha mantenido seguimiento de forma conjunta.

Respecto a los resultados obtenidos del estudio de Anatomía Patológica de la necropsia fetal se pudo obtener como diagnóstico aspiración meconial pudiendo derivar en sufrimiento fetal y posteriormente muerte.

Hemos de tener en cuenta que el recuento de plaquetas en una gestante con PTI no predice el recuento de plaquetas fetal siendo el factor clínico que mejor predice esta entidad el tener un hermano previamente afecto por una trombocitopenia neonatal.

Este caso nos resalta la importancia de un enfoque multidisciplinar (hematología, obstetricia, ginecología), el cual es fundamental para optimizar el diagnóstico, el manejo y la preparación para el parto, especialmente en casos con recuentos de plaquetas extremadamente bajos y sangrado clínicamente significativo. Se subraya la necesidad de una monitorización estrecha durante el embarazo y un manejo individualizado para mejorar la salud materna y neonatal.

REFERENCIAS:

1- Fogerty AE, Kuter DJ. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2024 Feb 29;143(9):747-756.

2- Merz LE, Fogerty AE. Treatment options for immune thrombocytopenia (ITP) in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother*. 2025 Sep;26(13):1441-1449.

3- Bussel JB, Hou M, Cines DB. Management of Primary Immune Thrombocytopenia in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):540-548.

Imagen 2



Imagen 1. Evolución niveles de plaquetas

HEMATOMAS ESPONTÁNEOS MÚLTIPLES: EVOLUCIÓN EN TIEMPO REAL

Marcos, Carmen (1); Pallo Espinoza, Jaime Daniel (1); Garcia Jaen, Pablo (1); Alonso Rodriguez Jenifer (1); De Ramón Sanchez, Cristina (1)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Introducción: La hemofilia A adquirida (HAA) es un trastorno hemorrágico causado por autoanticuerpos contra el factor VIII (FVIII) de la coagulación y supone un reto diagnóstico dada su heterogeneidad clínica (un 10% de los pacientes no presentan sangrados) y escasa incidencia (1.5 casos/millón/año) (1,2).

Historia Clínica Hematológica y Antecedentes: Se trata de una mujer de 61 años sin antecedentes médico-quirúrgicos relevantes ni medicación crónica.

En julio de 2025 presenta disuria, sin aislamientos microbiológicos y resuelta tras pauta de fosfomicina. Unos días después consulta por hematuria macroscópica, con urocultivo de nuevo negativo, y ecografía y citología urinarias sin hallazgos relevantes.

Motivo de la consulta y Exploración Física: A finales de agosto de 2025 acude a urgencias hospitalarias por aparición de múltiples hematomas espontáneos y de gran tamaño. Además, refiere astenia y disnea de esfuerzo, así como edema y dolor en la rodilla izquierda que impide incluso el descanso nocturno y la deambulacion.

Ante los hallazgos clínico-analíticos (ver apartado de pruebas complementarias), se realiza interconsulta a Hematología, quien acude a valorar a la paciente. A la exploración presenta edema bilateral de rodillas y tobillos, con intenso dolor a la palpación y movilidad de rodilla izquierda, así como grandes hematomas y en diferente tiempo de evolución a nivel de miembros inferiores y en región costal izquierda (Figuras 1-2).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

PCR DE VIRUS RESPIRATORIOS y RADIOGRAFÍA DE TÓRAX: normales.

ANALÍTICA:

- BIOQUÍMICA: función renal discretamente deteriorada con creatinina 0.96mg/dL. Perfil hepático normal. LDH 397U/L. PCR 9mg/dL. Ferropenia con hierro 26µg/dL, IST 9% y ferritina 211ng/mL. Troponinas, ácido fólico y vitamina B12 normales. Haptoglobina 92mg/dL.
- HEMOGRAMA: anemia normocítica normocrómica con hemoglobina 7.2g/dL, arregenerativa. Leucocitosis leve con neutrofilia ($10.03 \times 10^3/\mu\text{L}$). Plaquetas $389 \times 10^3/\mu\text{L}$.

- **COAGULACIÓN:** TPr 0,98. TTPA 72seg. TTPAr 2.76. Fibrinógeno 428mg/dL. Dímero-D 9mg/L.

Ante dichos resultados, se amplía el estudio:

FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA: discreta anisocitosis e hipocromía (Figura 3).

TEST DE MEZCLAS (ANTES de incubación): TTPAr 1.89.

TEST DE MEZCLAS (TRAS 2 horas de incubación a 37°C): TTPAr 2.57.

ECOGRAFÍA DE MIEMBROS INFERIORES: Hemartros en gran cuantía(8cm) en rodilla izquierda. Hematoma intramuscular del vasto intermedio izquierdo (7cm).

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:

Ante la sospecha clínica de hemofilia adquirida y, dado el sangrado grave con anemización de hasta 6 puntos de hemoglobina en el último mes y la presencia de hemartros bilateral, se decide ingresar a la paciente e iniciar prednisona a 1mg/kg/día y FVIIa recombinante (NOVOSEVEN®) como agente bypass a 90mcg/kg cada 4 horas. Además, se pautan profilaxis infecciosas (trimetoprima/sulfametoaxol, aciclovir y fluconazol) y colecalciferol.

Al día siguiente se lleva a cabo un estudio completo de coagulación con resultado de FVIII:C:0.1%, FIX:47% y FXI:48%; y nuevo test de mezclas con TTPA prolongado (64 segundos). El FvW es normal (FvWRAg 188 y FvWRCo 187) y se encuentra un anticoagulante lúpico positivo. Adicionalmente, se cuantifica el anticuerpo mediante la técnica de Bethesda con resultado de 101 UB, siendo por tanto un inhibidor de título alto. Ante dicho hallazgo, se decide asociar Rituximab 375mg/m²/semana (recibe 4 dosis).

Con el objetivo de detectar posibles patologías subyacentes, se solicitan serologías, proteinograma, perfil tiroideo y de autoinmunidad, siendo todos ellos normales. También se realiza un body-TAC con hallazgo de diverticulosis y un hematoma en pared abdominal no complicado.

Dada la buena evolución a nivel hemostático, se espacian progresivamente las dosis de NOVOSEVEN®. Sin embargo, al tercer día de ingreso se administra accidentalmente una dosis de HBPM profiláctica, apareciendo un gran hematoma en la pared abdominal que obliga a mantener dicho agente hasta la cuarta semana de ingreso. En cuanto a la corticoterapia, se inicia pauta de descenso desde la tercera semana (10mg/semana).

A los siete días de la suspensión de NOVOSEVEN® refiere dolor en hombro derecho (realizada ecografía que revela un hematoma supraespinoso) y, de nuevo, gonalgia izquierda por reaparición

de cuantioso hemartros, por lo que se decide reintroducirlo e iniciar ciclofosfamida(100mg/día) el 2/10/25.

Durante el ingreso se realiza titulación semanal del inhibidor y bisemanal del FVIII:C (Figura 4), objetivando marcado descenso del título del anticuerpo, aunque con un aumento discreto de la actividad del FVIII.

Actualmente, dada la mejoría progresiva de los hematomas, se está espaciando nuevamente la administración de NOVOSEVEN® y continúa con el descenso semanal del corticoide, manteniendo ciclofosfamida 100mg/día. Además, se ha realizado un PET-TAC con hallazgo de aumento de actividad a nivel de la médula ósea, por lo que se realizará próximamente estudio medular para descartar patologías subyacentes.

Desde hace una semana presenta diarrea y se objetiva un aumento de copias de citomegalovirus en sangre periférica(123UI/mL), estando pendiente de una nueva determinación de cara a plantear tratamiento específico.

DISCUSIÓN:

Dada la normalidad de todas las pruebas realizadas hasta el momento (a falta del estudio medular), podría tratarse de un cuadro de HAA idiopática y de mal pronóstico según las últimas recomendaciones (2) (FVIII <1% y/o inhibidor >20UB), motivo por el que se asoció Rituximab.

En los pacientes con HAA, además de la gravedad del sangrado y de la presencia en casi el 50% de otras patologías subyacentes, el retraso diagnóstico y los efectos secundarios de los tratamientos empleados, contribuyen a su elevada mortalidad (aproximadamente 20%) (1).

Las infecciones son la principal causa de muerte en los registros europeos, sobre todo en los primeros 100 días tras el diagnóstico (3), siendo esencial el uso de profilaxis y un diagnóstico y tratamiento antimicrobiano precoz.

Nuevas estrategias de profilaxis hemostática como el emicizumab pueden ayudar a reducir estas complicaciones, aunque su uso aún no está muy establecido (8% de los pacientes con HAA incluidos en el registro español). Tiede et al (4) realizaron un tratamiento inicial con emicizumab, retrasando la inmunosupresión, y observaron menores tasas tanto de sangrado como de infección. A pesar de estos resultados prometedores, se requieren estudios adicionales para confirmarlos.

En resumen, aunque afortunadamente los casos de HAA son infrecuentes, las múltiples comorbilidades asociadas y la elevada mortalidad, obligan a tener una alta sospecha clínica y a desarrollar estrategias que ayuden a un diagnóstico y tratamiento precoz, fundamental para lograr aumentar la supervivencia de estos pacientes.

REFERENCIAS:

- 1- Ordi Ros J, Altisent Roca C. Hemofilia adquirida [Acquired hemophilia]. *Med Clin (Barc)*. 2002 Dec 7;119(20):773-5. doi: 10.1016/S0025-7753(02)73576-8.
- 2- Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, Di Minno G, d'Oiron R, Salaj P, Jiménez-Yuste V, Huth-Kühne A, Giangrande P. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020 Jul;105(7):1791-1801. doi: 10.3324/haematol.2019.230771.
- 3- Mingot-Castellano ME, Pardos-Gea J, Rico AM, Alcalde-Mellado P, Salvadores-Alvares V, Jimenes AJ, Hirnyk MC, Gutierrez AB, Bastida JM, Alén JAR, Candel FG, Tassies Penella D, Quintana AM, Navarro GAM, Palmer ER, Expósito MC, Correa SA, Miñana LT, Garcia JAR, Alvarez-Roman MT, Garcia RL, Gonzalez RR, Antoran JMM, Escobar NA, Culebras RA, Badás MPM, Antonio SM, Barrientos MU, Mosteirín NF, Sanchez MP, Herrero SV, Santiago CC, Miranda IC, Mañas MAP, Fernandez IV, Izquierdo CP, Lopez SC, Vera PM. Infectious complications in acquired haemophilia A: Insights from the Spanish Registry (AHASR). *Haematologica*. 2025 Aug 14. doi: 10.3324/haematol.2025.288480.
- 4- Tiede A, Hart C, Knöbl P, Greil R, Oldenburg J, Sachs UJ, Miesbach W, Pfrepper C, Trautmann-Grill K, Holstein K, Pilch J, Möhnle P, Schindler C, Weigt C, Schipp D, May M, Döbelstein C, Pelzer FJ, Werwitzke S, Klamroth R. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2023 Nov;10(11):e913-e921. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00280-6.

Imagen 1



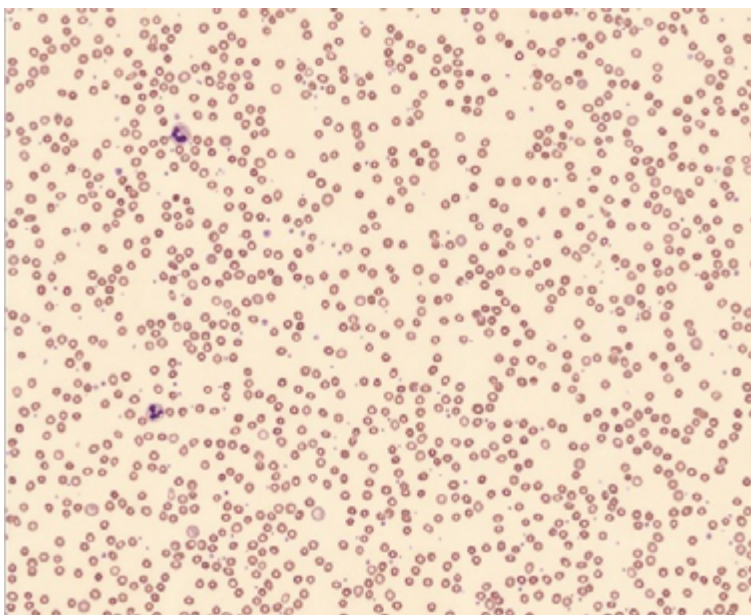
Hematomas presentes a la exploración inicial.

Imagen 2



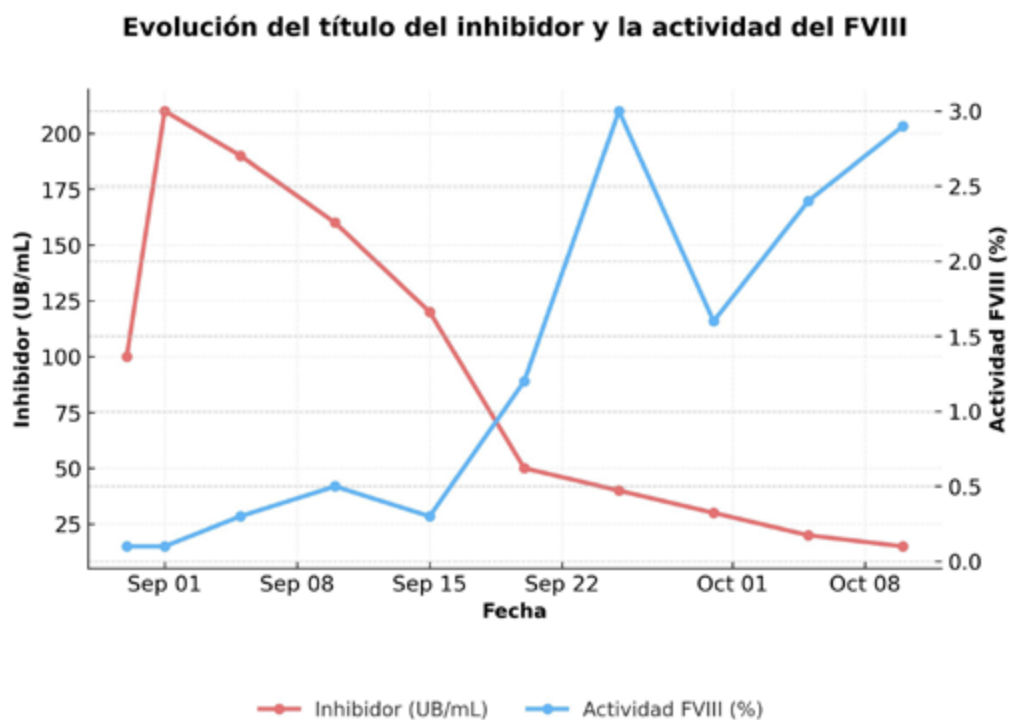
Hematomas presentes a la exploración inicial.

Imagen 3



Frotis de sangre periférica al diagnóstico.

Imagen 4



Evolución del título del inhibidor anti factor VIII y de la actividad del factor VIII.

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Historia Clínica: Paciente de 78 años independiente y sin deterioro cognitivo previo. Entre los antecedentes destacan hipertensión y diabetes tipo 2. Se valoró en la consulta de Neurología por deterioro neurológico en los últimos 2 meses, consistente en episodios confusionales frecuentes y necesidad de ayuda para las actividades básicas de la vida diaria. Además, presentaba síndrome constitucional. En la TAC craneal se observó una lesión compatible con ictus subagudo, y la RMN mostró infartos agudos multiterritoriales. Ante estos hallazgos, el paciente fue hospitalizado.

Exploración física:

- **General:** auscultación cardiopulmonar y exploración abdominal dentro de la normalidad. No adenopatías ni hepatoesplenomegalia. No edema.
- **Exploración neurológica:** alerta. Desorientado en tiempo, espacio y persona. No comprendía órdenes complejas. Incapaz de nominar y repetir. Parafasias fonémicas frecuentes. Pares craneales aparentemente normales. Fuerza simétrica en las 4 extremidades. Sensibilidad no valorable.
- **Exploración de la piel:** malformaciones vasculares racimosas, no palpables, que no desaparecían con la vitropresión, sobre todo a nivel de abdomen, miembros inferiores y mejillas.

Pruebas complementarias: - Análisis: deterioro renal (FG 39 ml/min/1,73m², creatinina 1,65 mg/dl), marcadores inflamatorios elevados (VSG 97 mm/h, PCR 10 mg/dl, ferritina >200 ng/ml), LDH 600 U/L, B2microglobulina 13 mg/l, anemia ferropénica estable (hierro 25 µg/dL, ferritina 212 ng/ml, IST 11%). Coagulación y proteinograma normal. Autoinmunidad negativa.

- **Frotis de sangre periférica:** sin hallazgos relevantes.
- **TAC toraco-abdomino-pélvico, PET/TC, ecocardiograma, gastro-colonoscopia:** sin alteraciones.
- **Biopsia tipo "punch" de piel (abdomen):** Epidermis ligeramente atrófica con leve infiltrado inflamatorio perivascular superficial. La muestra no fue valorable para el análisis mediante citometría de flujo (CMF).
- **Punción lumbar:** bioquímica sin alteraciones. Sin aislamientos microbiológicos. No se observaron linfocitos B clonales en el estudio de CMF.

Evolución: Durante su ingreso presentó un nuevo empeoramiento neurológico brusco, por lo

que se realizó un TAC cerebral que mostró un nuevo ictus isquémico temporal izquierdo. Además, presentaba síndrome febril de probable origen infeccioso, aunque sin aislamientos microbiológicos ni foco clínico claro. Cabe destacar que persistía síndrome general sin filiar tras múltiples pruebas, acompañado de elevación de reactantes de fase aguda, LDH y B2microglobulina y lesiones cutáneas. Si bien la primera biopsia de piel fue negativa, la sospecha de linfoma intravascular era elevada una vez descartadas otras causas de ictus de repetición (cardioembólica) y síndrome general.

Por ello, se realiza una nueva biopsia de piel que muestra linfoma intravascular de célula grande B. Inmunofenotipo: CD20 +; CD79a +; CD3 -; CD5 -; BCL2 + en el 80% de las células neoplásicas; BCL6 + en 80% de las células neoplásicas; CD10 -; MUM1 + en 70% de las células neoplásicas; cadenas Kappa -; cadenas lambda -; CD23 -; CD21 -; EBER -; ALK -; C-myc -; CD15 en células aisladas; CD30 -; índice proliferativo ki67 de un 90%.

Como esquema terapéutico se inició prefase con corticoide y se decide ciclos alternos de metotrexato (primer ciclo MTX a 1g/m², siguientes a 3g/m²) y R-miniCHOP. Tras el primer ciclo presenta mejoría neurológica progresiva y práctica remisión de lesiones cutáneas en tórax. El paciente es dado de alta, pero reingresa a las 72 horas por deterioro general y síndrome febril. Se consigue estabilizar al paciente, sin embargo, presenta nuevo episodio de desconexión del medio. Dada situación del paciente se consensua con ellos limitar el esfuerzo terapéutico.

DISCUSIÓN

El linfoma de células grandes B intravasculares se caracteriza por el crecimiento predominante de células dentro de la luz de los vasos sanguíneos. Se trata de una entidad rara con una incidencia de menos de 1 caso por millón de habitantes, lo que hace que la información disponible sea escasa y se base fundamentalmente en informes de casos clínicos. (1)

Los estudios biológicos muestran que las células de este linfoma expresan moléculas involucradas en la migración celular y adhesión al endotelio, pero carecen de aquellas involucradas en la extravasación. Los estudios de secuenciación de nueva generación han detectado mutaciones de MYD88 y CD79B en aproximadamente el 50% y el 25% de los pacientes, respectivamente. (2) En nuestro caso, el panel NGS mostró mutación en el gen CD79B (VAF 10%), NOTCH1 (VAF 5%) y CREBBP (VAF 4%).

La presentación más frecuente es la clásica, consistente en fiebre de origen desconocido como síntoma más frecuente. El 40% de los pacientes muestra afectación cutánea (erupciones eritematosas induradas dolorosas, placas violáceas, nódulos ulcerados...) y el 35% síntomas neurológicos, sobre todo déficits sensoriales o motores. (3)

El diagnóstico definitivo es anatomopatológico, aunque para llegar a él es determinante la sospecha

clínica. Las lesiones cutáneas y los síntomas neurológicos por si solos son motivo suficiente para llevar a cabo una biopsia cutánea. La fiebre de origen desconocido es otro de los síntomas más frecuentes. La analítica suele mostrar citopenias y elevación de LDH, b2-microglobulina y VSG. (1,4)

El tratamiento de este tipo de linfoma se basa en el esquema R-CHOP, con el que se consigue una tasa de respuestas completas del 88%, y una supervivencia global a los 3 años del 81% de pacientes. La adición de metotrexato es una estrategia a tener en cuenta ya que presenta mejor biodisponibilidad en el SNC. (1,5)

CONCLUSIONES:

1. El linfoma intravascular de células grandes B es una proliferación clonal de linfocitos B maduros limitada a la luz de los vasos.
2. Se trata de una entidad muy poco frecuente y con una presentación clínica heterogénea, lo que hace que llegar al diagnóstico definitivo sea difícil.
3. El pronóstico, a menudo desfavorable, del linfoma intravascular ha mejorado sustancialmente gracias a la adición de rituximab a la quimioterapia. No obstante, la afectación del SNC empeora significativamente las expectativas.

REFERENCIAS:

- 1- Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood [Internet]*. 2018 Oct 11;132(15):1561–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-04-737445>
- 2- Schrader AMR, Jansen PM, Willemze R, Vermeer MH, Cleton-Jansen AM, Somers SF, et al. High prevalence of MYD88 and CD79B mutations in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood [Internet]*. 2018 May 3;131(18):2086–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120322667>
- 3- Uawithya E, Lertsakworakul P, Owatthanapanich W, Jitprapaikulsan J. Clinical manifestations and outcomes of patients with intravascular large B-cell lymphoma with neurological involvement: highlighting longitudinally extensive myelopathy as a distinct feature. *BMJ Neurol Open [Internet]*. 2025 Jan 4;7(1):e000915. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11751980/>
- 4- Gonçalves TAP, Toniolo JN, Hemerly MC, Zotin MCZ, de Moraes Alves AL, Messias KV, et al. Intravascular lymphoma: A diagnostic challenge for a treatable cause of rapidly progressive dementia. *J Neuroimmunol [Internet]*. 2024 Nov 15;396. Available from: <http://www.jni-journal.com/article/S0165572824001784/fulltext>
- 5- Moore TM, Tun AM, Mullangi S, Farrell D, Bennett JG. Intravascular Large B-Cell Lymphoma Case Report: A Diagnostic Challenge. *Cureus [Internet]*. 2024 Nov 14;16(11):e73704. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11646129/>

Imagen 1

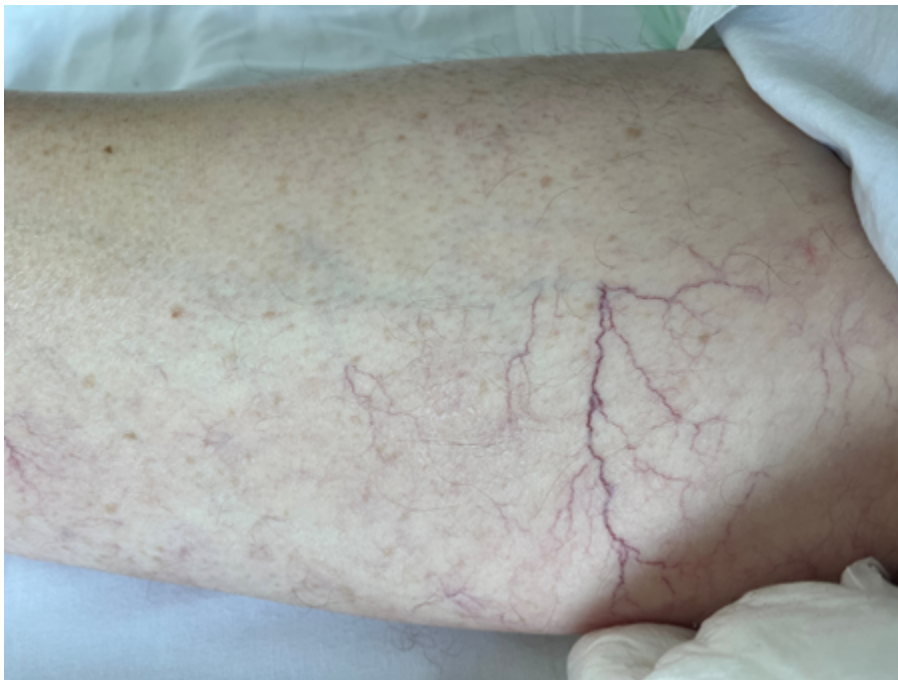


Imagen 1. Telangiectasias y livedo reticulares en raíz de miembros

Imagen 2



Imagen 2. Telangiectasias en región malar derecha

LEUCEMIA TRANSITORIA NEONATAL (LTN), CUANDO LA LEUCEMIA AGUDA REMITE ESPONTÁNEAMENTE

Fuertes García, Pilar (1); León Gamazo, Marina (1); Barrios Rodríguez, Scarlet (1); Puig Morón, Noemí (2); Yeguas Bermejo, Ana (1).

(1) HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID (2) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Motivo de la consulta: Recién nacido ingresado en la unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP) por distrés respiratorio que presenta leucocitosis con neutrofilia y monocitosis, anemia leve y trombocitosis.

Historia Clínica: Recién nacido a término, varón, con gestación controlada sin incidencias ni antecedentes familiares de interés. Natural de Latinoamérica. Ingresa en UCIP por distrés respiratorio autolimitado en el postparto inmediato. En la analítica a su ingreso se detecta leucocitosis (31780/ μ L) con neutrofilia (10750/ μ L) y monocitosis (6680/ μ L), anemia leve (Hb 12,6 g/dL) y trombocitosis (1388×10^9 /L). En el frotis de sangre periférica (SP) se observa un 9% de blastos.

Antecedentes personales: Sin antecedentes personales ni familiares de interés.

Exploración física: Adecuado estado general, buen color de piel y mucosas, xerosis cutánea con exantema toxoalérgico. No presenta fenotipo sindrómico. Neurológico: reactivo a manipulaciones, movimientos espontáneos y acordes a edad gestacional, buen tono y reflejos dentro de la normalidad. Auscultación cardiopulmonar: rítmico, no se auscultan soplos; murmullo vesicular conservado, sin ruidos patológicos. Abdomen blando, no doloroso.

Pruebas complementarias:

1. Analítica al diagnóstico: leucocitosis 31780/ μ L con neutrofilia 10750/ μ L y monocitosis 6680/ μ L, Hb 12,6 g/dL y plaquetas 1388×10^9 /L.

2. Frotis de SP:

1. Serie blanca: presencia de un 9% de blastos de talla elevada, sin mieleemia.
2. Serie roja: anisopoiquilocitosis 2+. Policromasia severa. Presencia de eritroblastos muy abundantes.
3. Serie plaquetar: aumentadas. Presencia de megatrombocitos abundantes.

3. Aspirado de médula ósea (AMO): estudio escasamente valorable al no obtenerse muestra adecuada (¿Por fibrosis?). En la celularidad suelta se objetiva la presencia de un 18% de blastos de talla elevada y aspecto mieloide, sugestivo de leucemia mieloblástica aguda (LMA) congénita

versus LTN.

4. Citometría de flujo (CMF del CAUSA) de MO: médula infiltrada por un 13% de blastos mieloides con expresión aberrante de CD7+, CD56+ y marcadores de estirpe megacariocítica (CD61, CD41a y CD42b).

5. Cariotipo: trisomía del cromosoma 21 en todas las metafases. 47,XY,+21[20].

6. HIS: ganancia de copias para RUNX1 en todas las células seleccionadas CD3 negativas.

7. Panel NGS mieloide: mutación GATA1 (VAF 21,6%).

Diagnóstico: Leucemia transitoria neonatal.

Tratamiento: Actitud expectante con tratamiento de soporte (hidratación, rasburicasa/alopurinol).

Evolución: Al observarse los hallazgos analíticos comentados, se decidió realizar AMO que fue técnicamente dificultoso, pero permitió observar un 18% de blastos de morfología mieloide (Imagen 1). Por citometría, los blastos son de estirpe mieloide con expresión de marcadores aberrantes (CD7, CD56) y megacariocíticos (CD61, CD41a y CD42b). El estudio citogenético revela trisomía del cromosoma 21 en todas las metafases. Sin embargo, la HIS con sondas para RUNX1 muestra ganancia de copias en todas las células seleccionadas CD3 negativas, lo que sugiere mosaicismo; y el cariotipo en sangre periférica con fitohemaglutinina fue normal, descartando por tanto la trisomía constitucional. Tampoco presentaba fenotipo Down. El panel NGS mieloide detecta una mutación en GATA1, pero no reordenamientos de KMT2A.

Durante la hospitalización el porcentaje de blastos ascendió hasta un 36%, se mantuvo una actitud expectante con tratamiento de soporte (hidratación, rasburicasa/alopurinol) y a partir del 10°-15° día de vida se observa una mejoría progresiva de los parámetros (Imagen 2). Se dio de alta a las 4 semanas de vida con seguimiento ambulatorio y a los 2 meses se repite el aspirado medular, objetivándose respuesta morfológica, con enfermedad residual medible por citometría negativa, y sin detectarse la mutación en GATA1 ni la trisomía 21, confirmando la remisión completa.

DISCUSIÓN

La LTN aparece alrededor de un 10% de los recién nacidos con síndrome de Down (SD) y se asocia a trisomía 21 y mutaciones en el gen GATA1. En la mayoría de los casos revierte sin necesidad de tratamiento en los primeros meses de vida, sin embargo, es clave distinguirla de la LMA, ya que esta última sí requiere quimioterapia intensiva. La presencia de la trisomía 21 en células blásticas junto con una mutación en GATA1 es característica de la LTN. En nuestro caso, la ausencia de rasgos dismórficos corporales, la mejoría progresiva y espontánea de los parámetros hematimétricos sin

tratamiento citostático y la desaparición de ambas alteraciones genéticas, confirman el carácter transitorio de la entidad.

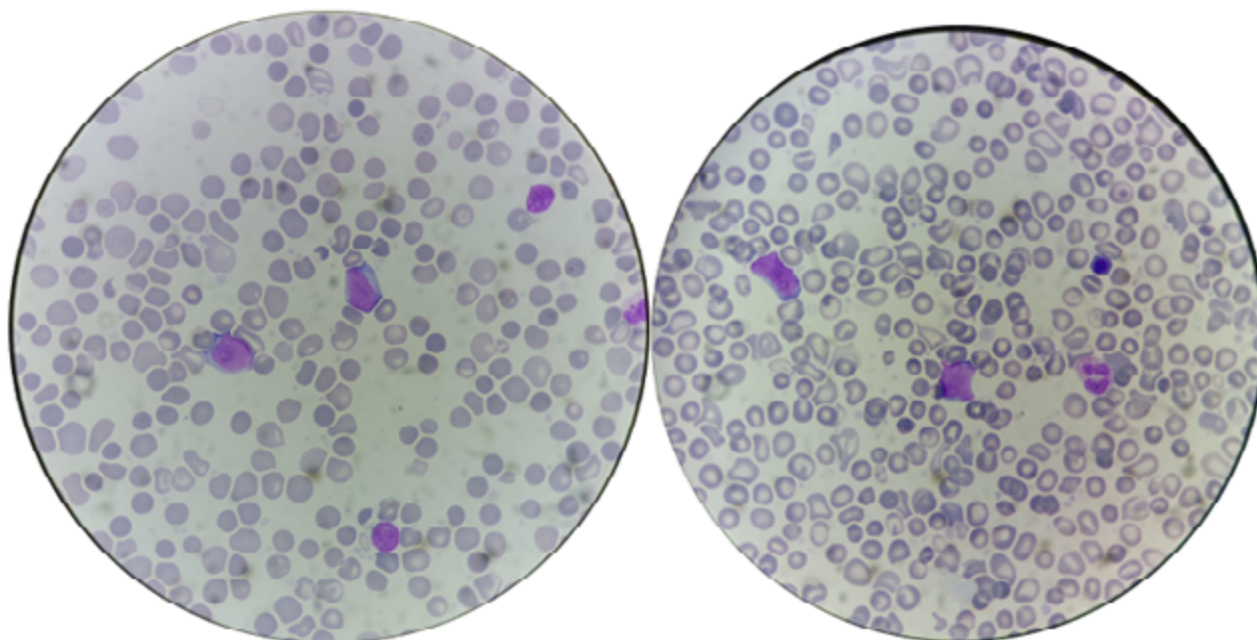
CONCLUSIONES

Este caso nos ayuda a resaltar la importancia de un diagnóstico integrado para evitar tratamientos innecesarios en una enfermedad autolimitada pero confundible con una LMA, sin olvidar la importancia de un seguimiento multidisciplinar posterior a la resolución ya que aproximadamente un 20% de los casos pueden desarrollar una hemopatía mieloide maligna.

REFERENCIAS:

- 1- Hitzler JK, Cheung J, Li Y, Scherer SW, Zipursky A. GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Blood [Internet]*. 2003;101(11):4301–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-01-0013>
- 2- Prudowsky Z, Han H, Stevens A. Transient abnormal myelopoiesis and mosaic Down syndrome in a phenotypically normal newborn. *Children (Basel) [Internet]*. 2020;7(6):52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/children7060052>
- 3- Taub JW. Down syndrome and megakaryocytic leukemia/transient myeloproliferative disorder: when does it begin? *Blood [Internet]*. 2003;101(11):4228–4228. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-03-0913>

Imagen 1



Aspirado medular al diagnóstico: 18% de blastos de talla elevada, con escaso citoplasma agranular (sin bastones ni astillas), algo basófilo, sin blebbs ni irregularidades en su contorno, núcleo redondo, con cromatina muy laxa con nucleolo (a menudo varios), muy marcado.

Imagen 2



Evolución de los parámetros analíticos durante el ingreso (Leucocitos, Hb, plaquetas y blastos).

LINFOMA DE HODGKIN EN EL ANCIANO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Carvajal Altamiranda, Stefania (1); Gonzalez Gonzalez, Sara (1); Mendoza Zambrazo, Bianca Rafaela (1); Martin Sanabria, Elena (1); Olivier Cornacchia, Carmen (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SEGOVIA

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Introducción: El linfoma de Hodgkin clásico (LHC) es una neoplasia altamente curable en adultos jóvenes. Sin embargo, en pacientes ≥ 60 años (20-25% de los casos) tiene un mal pronóstico, con una supervivencia libre de progresión (SLP) y una supervivencia global (SG) $< 50\%$.¹ El manejo de esta población resulta un desafío entre la eficacia y la toxicidad relacionada con el tratamiento, que sumado a las comorbilidades, la fragilidad y a una biología de la enfermedad más adversa son factores que complican la elección terapéutica. (2).

Caso clínico:

Antecedentes personales:

- No RAMC. Exfumador IPA 20. HTA, dislipemia, ERC-3a.
- Oncológicos: Adenocarcinoma in situ de ángulo esplénico del colon en 2016. Adenocarcinoma pulmonar mucinoso invasivo en LID en 2022. Carcinoma epidermoide en región frontal derecha y basocelular en nariz región temporal derecha.
- Quirúrgicos: Apendicectomía. Lobectomía inferior derecha y linfadenectomía mediastínica. Sigmoidectomía laparoscópica con anastomosis colo-sigmoidea, latero-lateral en 2016. Colectomía laparoscópica. Exéresis de carcinoma basocelular.
- Tratamiento habitual: Omeprazol, Enalapril, Amlodipino, Atorvastatina.
- Situación basal: IABVD. Vive con su mujer.
- Antecedentes familiares: Padre falleció de cáncer de cabeza y cuello.

Enfermedad actual: Varón de 83 años que en control radiológico solicitado por Oncología durante el seguimiento por antecedente de neoplasia pulmonar y colon en noviembre de 2023 en TC-CTAP se detecta nódulo pulmonar de nueva aparición y adenopatías supra e infradiafragmáticas con sospecha de recidiva de carcinoma pulmonar vs síndrome linfoproliferativo. Por lo que se decide biopsia-exéresis de conglomerado adenopático en ligamento hepatoduodenal y sobre arteria hepática común compatible con linfoma de Hodgkin clásico de tipo celularidad mixta, estadio IIIS-B-X de Ann Arbor e IPS 3 puntos.

Anamnesis: Refiere fiebre de 38°C 4 días antes de acudir a la primera consulta, sin otra sintomatología asociada.

Constantes: T° axilar 35.6°C, TA 115/74mmHg, FC 100lpm, SpO2 basal 96%, peso 59.8 Kg, talla 163.5cm, IMC 22 kg/m2, SC 1.65 m2.

Exploración física: ECOG: 0. Adenopatías axilares bilaterales de 1cm aproximadamente. No se palpan adenopatías en otros territorios linfáticos accesibles. Resto sin alteraciones.

Índice de Comorbilidad de Charlson: 4 puntos.

Escala G8: 12 puntos.

Pruebas complementarias: Ver tabla 1, y figura 1 y 2 en anexos.

Tratamiento y evolución: Inicia 1º línea de tratamiento según esquema PVAG (prednisona, vinblastina, doxorubicina y gemcitabina) por 6 ciclos.

Como complicaciones presentó en C1 transaminitis G1 e hipercalcemia asintomática que precisó de ácido zolendrónico durante el ingreso; en C5D6 presentó un neumoperitoneo y peritonitis purulenta con aislamiento de Escherichia coli BLEE completando 8 días de tratamiento antibiótico con Piperaciclina-tazobactam y cirugía de anastomosis ileocólica y resección segmentaria de ileon por laparoscopia; en C6D33 ingresa por tiroiditis subaguda vs aguda infecciosa, recibiendo tratamiento con Meropenem y Linezolid 10 días y Prednisona a 1mg/kg/día.

Se realiza PET-TC de reevaluación en el C3 compatible con enfermedad metabólica residual a nivel supradiafragmático e infradiafragmático con signos metabólicos de adecuada respuesta terapéutica y en C6 compatible con enfermedad metabólica residual a nivel supradiafragmático (DS 4) que sugiere respuesta metabólica parcial, por lo que se decide 2º línea de tratamiento según esquema C-MOPP (Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina Prednisona) por 2 ciclos, ajustados por toxicidad hematológica.

Presentó en C2D14 una suboclusión intestinal, una bacteriemia por Staphylococcus Epidermidis e infección del tracto urinario por Klebsiella Pneumoniae que se trató con Meropenem y Linezolid por 10 días. Tras ello, se realiza PET-TC de reevaluación compatible con progresión de enfermedad metabólica linfoproliferativa a nivel ganglionar supra e infradiafragmático y esplénico (DS 5). Tras refractariedad a tratamiento, se decide iniciar 3º línea de tratamiento según esquema Brentuximab vedotina por 3 ciclos.

Presentó en C1 neuropatía periférica en manos G1; en C2D25 ingresó por fracaso renal agudo de etiología prerrenal y fiebre sin foco, sin aislamientos microbiológicos, de probable origen tumoral, aunque recibió tratamiento con Meropenem y Amikacina; En C3D17 ingresa por neutropenia febril de probable foco abdominal, se inicia Piperacilina/Tazobactam, y ante empeoramiento

clínico se realiza TC toracoabdominal donde se objetiva hidroneumotórax derecho y dilatación de colédoco sugestivos de colangitis, tratado con Metronidazol y Teicoplanina al tratamiento antibiótico, además presenta adenopatías supradiafragmáticas de nueva aparición sugestivas de progresión del LH, con mala evolución, fracaso multiorgánico y posterior exitus.

DISCUSIÓN:

Describimos el caso de un anciano con LHc estadio avanzado, con múltiples comorbilidades, cuyo manejo ilustra los desafíos inherentes al tratamiento y sus complicaciones.

Este perfil concuerda con la literatura, que describe peores resultados y un pronóstico adverso en pacientes ≥ 60 años debido a múltiples factores como mayor agresividad clínica, comorbilidades, retraso en el diagnóstico, estadiaje incompleto, estadios avanzados al diagnóstico, distribución desfavorable de los subtipos histológicos (mayor frecuencia de celularidad mixta), adherencia inadecuada al tratamiento, imposibilidad de mantener las dosis de quimioterapia y/o radioterapia protocolizadas, mayor toxicidad y mortalidad. (3)

La inclusión de escalas de valoración geriátrica como el G8 para estudio de fragilidad y el índice de comorbilidad de Charlson, son fundamentales, ya que han demostrado predecir la supervivencia y la toxicidad del tratamiento. (4)

Respecto al tratamiento del LHc, se seleccionaron esquemas de baja intensidad y sin Bleomicina para evitar la toxicidad pulmonar, como el PVAG, C-MOPP y Brentuximab, que ofrecen remisiones duraderas con mejor tolerabilidad en ancianos, aunque dichas líneas de tratamiento no estuvieron exentas de toxicidad significativa y desarrollo de complicaciones (3,5).

CONCLUSIONES:

El manejo del LHc en el anciano, como ilustra este caso, exige un cuidadoso equilibrio entre la remisión de la enfermedad y el riesgo de toxicidad grave relacionada con el tratamiento. La selección de regímenes adaptados que omiten la Bleomicina, como el PVAG, es una estrategia estándar y necesaria. Sin embargo, las comorbilidades y la fragilidad inherente a la edad aumentan el riesgo de complicaciones que pueden comprometer el resultado, incluso con terapias de intención curativa. Por lo anterior, la toxicidad del tratamiento sigue siendo un obstáculo mayor y una causa importante de mortalidad.⁴ Se espera que con los recientes avances y la incorporación de tratamientos libres de quimioterapia como el Nivolumab, se pueda mejorar el arsenal terapéutico y los resultados de supervivencia en esta población de pacientes vulnerables (1).

REFERENCIAS:

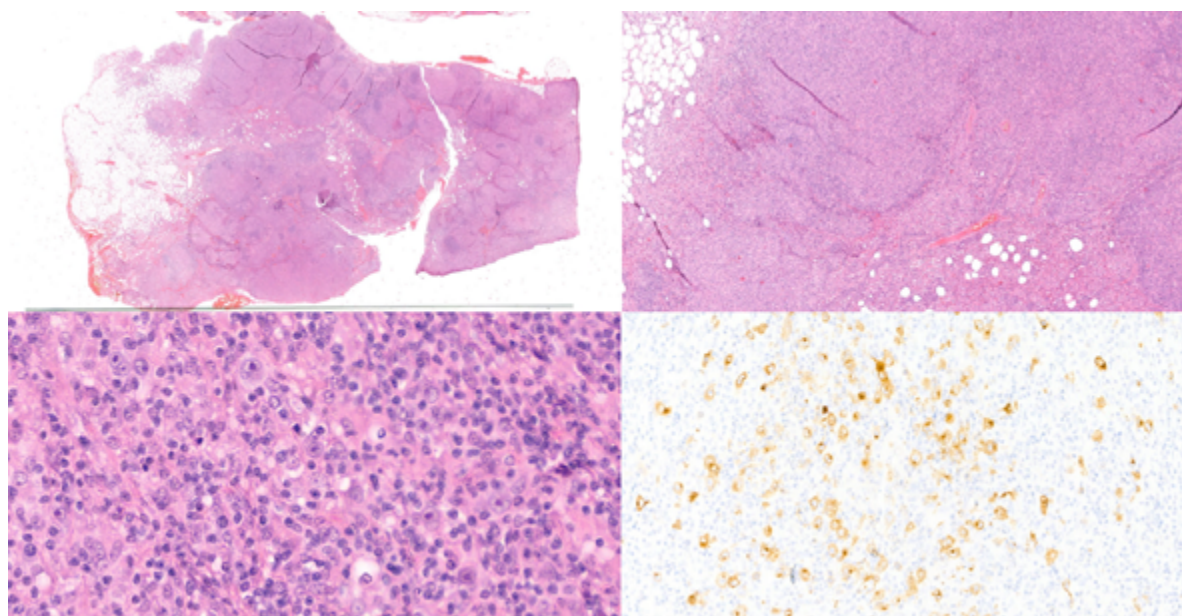
- 1- McKenna M, Ryu Tiger YK, Rutherford SC, Evens AM. The Management of older patients with Hodgkin lymphoma: implications of S1826. *Semin Hematol.* 2024;61(4):236-244. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2024.05.004
- 2- Barrett A, Collins GP. Older patients with Hodgkin Lymphoma: Walking the tightrope of efficacy and toxicity. *Front Oncol.* 2023;12:1-12. DOI: 10.3389/fonc.2022.1017787
- 3- GELTAMO. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Linfoma de Hodgkin [Internet]. Madrid: Geltamo. 2023 [citado 14 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.geltamo.com/descargas/solicitud-descarga/306-guia-practica-clinica-linfoma-de-hodgkin-vok-sin-marcas-pdf-1/file>
- 4- Evens AM, McKenna M, Ryu Tiger YK, Upshaw JN. Hodgkin lymphoma treatment for older persons in the modern era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023(1):483-499. DOI: 10.1182/hematology.2023000449
- 5- Park CH, Cho H, Kim SJ. Treatment of older patients with Hodgkin lymphoma. *Blood Res.* 2025;60(35):1-13. DOI: 10.1007/s44313-025-00084-4
- 6- Lia K. Overall survival and causes of death in elderly patients with Hodgkin lymphoma: a Norwegian population-based case-control study. *Haematologica.* 2024;109(5):1403-1412. DOI: 10.3324/haematol.2023.283721

Imagen 1

Pruebas complementarias	Resultado (Valor Normal)
Biopsia adenopatía	
Anatomía patológica (AP)	Conglomerado adenopático infrarrenal derecho: Compatible con linfoma de Hodgkin clásico de tipo celularidad mixta. Figura 1.
Inmunohistoquímica (IHQ)	Expresión de CD30, CD15 y PAX5 por las células neoplásicas. CD20 y CD3 son negativos. EBV-LMP1 positivo.
Biología molecular (BM)	Reordenamiento clonal linfóide B.
Analítica	
Hemograma	Hb 12.6 g/dL (12-17), Hto 40% (36-50), Leucocitos 7700/mm ³ (4.5-11.5), Neutrófilos 5810/mm ³ (1.80-8.0), Linfocitos 630/mm ³ (1.30-4.5), plaquetas 191000/mm ³ (140-400).
Bioquímica	Creatinina 1.56 (0.72-1.25), TFG 40 ml/min (>90), ácido úrico 8.7 mg/dL (3.4-7.0), bilirrubina total 0.4 (0.3-1.1), GTO 19 U/L (5-34), GPT 14 U/L (10-55), FA 133 U/L (40-150), GGT 80 U/L (12-64), LDH 145 U/L (125-220), TSH 2.917 µUI/mL (0.55-4.78), albúmina 3.8 g/dL (3.5-5.5), PCR 15.1 mg/dL (0-0.8), VSG 15 mm/h (0-20), B2 microglobulina 10.58 mg/L (0.80-2.34).
Proteinograma	No se observa pico monoclonal.
Serología	VHB, VHC, VIH, CMV, VEB, VHH, parvovirus y Quantiferón negativos.
Pruebas radiológicas	
Tomografía computarizada de cuerpo entero (TC-CTAP)	Nódulo de 9 mm en lóbulo superior izquierdo de nueva aparición. Adenopatías retroperitoneales e infrarrenales de hasta 3.5cm y retrocrurales bilaterales de hasta 1.7cm. Nódulo de 2.5 cm en glándula suprarrenal derecha.
PET-TC	Afectación supra e infradiafragmática y esplénica. Figura 2.
Otras pruebas	
Ecocardiograma	Dilatación ligera de aurícula izquierda y función sistólica normal.
Espirometría	Función pulmonar normal.

Tabla 1: Pruebas complementarias

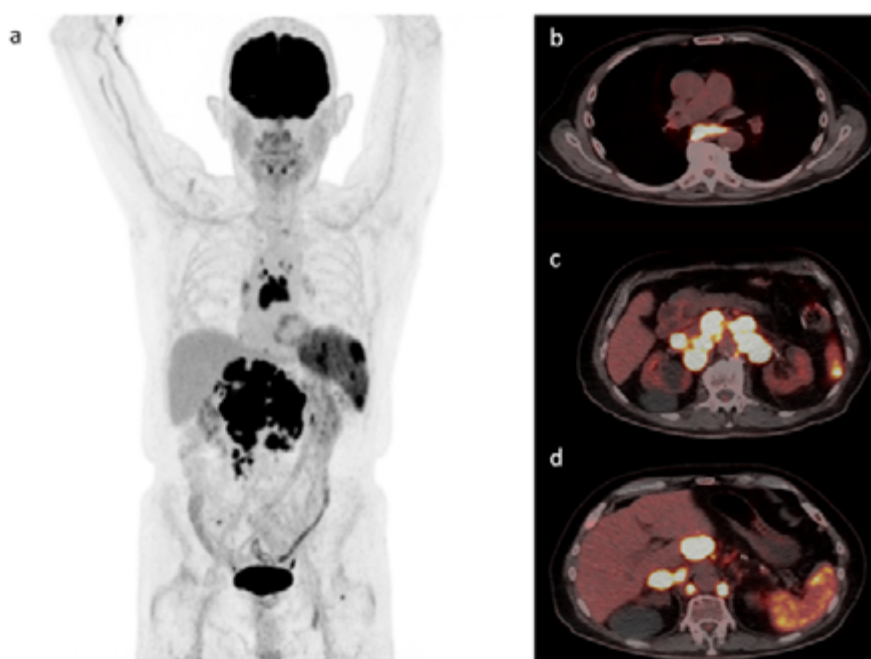
Imagen 2



Histología: Estructura del ganglio linfático borrada con un patrón difuso e interfolicular. Proliferación neoplásica linfóide compuesta por una población de células de tipo Reed Sternberg y Hodgkin en un entorno polimorfo compuesto de linfocitos, eosinófilos e histiocitos que se extiende al tejido adiposo adyacente.
Inmunohistoquímica: Expresión de CD30, CD15 y PAX5 por las células neoplásicas. CD20 y CD3 son negativos. EBV-LMP1 positivo.

Figura 1: Anatomía patológica de biopsia de conglomerado adenopático infrarrenal derecho.

Imagen 3



a) Afectación supra e infradiafragmática y esplénica.
b) Región supradiafragmática: adenopatías mediastínicas con SUVmax hasta 23.09.
c) Región infradiafragmática: conglomerado adenopático a nivel prerrenal derecho de 7.79 x 5 cm y SUVmax de hasta 29.4.
d) Esplénica: Lesión hipodensa de 2.67 cm y SUVmax de 11.02.

Figura 2: PET-TC al diagnóstico

Benavente Herrero, María José (1); Ballina Martín, Belén (1); Cabacino Ibañez, Antonio (1); Echevarría Lorenzo, Leyre (1); Martín García, Andrea (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Introducción: La esferocitosis hereditaria es la anemia hemolítica hereditaria más frecuente en el norte de Europa, de carácter autosómico dominante en el 80% de los casos. Su origen está en una alteración genética de las proteínas de la membrana de los eritrocitos, que les confiere una mayor fragilidad osmótica, disminución de la deformabilidad y hemólisis extravascular. Esta entidad se caracteriza por anemia, ictericia, esplenomegalia y esferocitos en sangre periférica.

Caso clínico: Presentamos el caso de un varón de 53 años ex fumador (IPA 22.5 paq/año) y bebedor habitual, con un episodio de trombosis venosa profunda en 2014 como únicos antecedentes de interés. Es derivado al servicio de Digestivo por anemia (Hb 10.5 g/dL), ictericia a expensas de la bilirrubina indirecta (3.15 mg/dL bilirrubina total y 2.12 mg/dL indirecta), déficit de ácido fólico (2.23 ng/mL) y vitamina B 12 (189 pg/mL). Se realiza una endoscopia digestiva que objetiva una gastritis crónica activa secundaria a una infección por *Helicobacter pylori*, para la que recibió tratamiento; fibroscan sin datos de cirrosis y una ecografía abdominal donde se objetiva esplenomegalia (16.4 cm). Tras descartar etiología digestiva que justifique la clínica y las alteraciones analíticas del paciente, es derivado a Hematología con tratamiento activo para el déficit de vitamina B 12 y ácido fólico.

Diagnóstico, tratamiento y evolución: Acude a consulta externa de Hematología refiriendo cuadro de astenia moderada y disnea con los grandes esfuerzos, sin otros datos relevantes. A la exploración física destaca ictericia mucocutánea. No refiere antecedentes familiares.

Hemograma: Hb 10.7 g/dL, VCM 88.4 fL, CHCM 35.7 g/dL, reticulocitos 4.4% (147800/uL). Leucocitos 4100/uL, plaquetas 235 x 10⁹/L. Haptoglobina indetectable. Bioquímica: creatinina 0.9 mg/dL, LDH 358 U/L, bilirrubina total 4.24 mg/dL (indirecta 3.29 mg/dL), IST 74%, transferrina 190 mg/dL y ferritina 379 ng/mL. Ácido fólico 8.41 ng/mL y vitamina B12 260 pg/mL. Hemosiderina negativa. Hemopexina en suero 73 mg/dL. Test de Coombs directo negativo. Serologías negativas.

Se realiza el estudio genético del síndrome de Gilbert por PCR con genotipo TA6/TA6, el cual es una variante genética benigna asociado con una disminución en la función de la enzima UDP-glucuronosiltransferasa.

Ante la sospecha de anemia hemolítica no inmune con esplenomegalia secundaria, se decide ampliar los estudios para realizar el diagnóstico diferencial. En el frotis de sangre periférica, repetido

en varias de las analíticas realizadas, se objetiva una anisopoiquilocitosis leve con ovalocitos en cantidad moderada y dacriocitos escasos.

Se solicita el estudio mediante citometría de flujo (CMF) para detección del clon HPN, sin detectar poblaciones compatibles en eritrocitos ni leucocitos; así como el estudio por CMF en sangre periférica sin datos sugestivos de síndrome linfoproliferativo.

El estudio de la hemoglobina no muestra alteraciones, con valores de HbA2 del 2.3% y de HbF > 0.5%. La electroforesis de hemoglobina es normal (HbA2 97.7% y ausencia de otras hemoglobinas). En cuanto al estudio enzimático, se objetivan niveles de piruvato kinasa y G6PDH dentro del rango de la normalidad. Se realiza el test de eosina 5'-maleimida (EMA), medida por CMF, que no demuestra alteraciones (1.03, valores positivos < 0.86).

Se realiza ecocardiograma donde se objetiva una insuficiencia mitral moderada grado II con fracción de eyección ventricular preservada, sin datos de insuficiencia cardíaca ni hipertensión pulmonar que justifiquen la esplenomegalia.

Ante la persistencia de anemia (Hb 10.8 g/dL), hemólisis (LDH 274 U/L y bilirrubina indirecta 1.8 mg/dL), clínica de astenia y persistencia de esplenomegalia objetivada en ecografías periódicas (17.9cm), se decide realizar un estudio medular. En este se objetiva, a nivel citomorfológico, hiperplasia eritroide severa (70.2%) con rasgos dishematopoyéticos sin cumplir criterios estrictos de síndrome mielodisplásico. No se detectan anomalías mediante el estudio de hibridación in situ fluorescente (FISH) en las regiones 5q, 7q, 8 y 20q.

La presencia de anemia hemolítica no inmune, con estudios hasta el momento negativos, obliga a solicitar el estudio genético por secuenciación masiva (NGS). Se demuestra la presencia de una variante tipo SNV de significado clínico incierto en heterocigosis (SLC4A1), que codifica por la proteína "Band 3 anion transport protein"; variantes patogénicas de este gen se asocian a esferocitosis hereditaria tipo 4.

El paciente es diagnosticado de esferocitosis hereditaria tipo 4. Debido al patrón hereditario de la enfermedad, se decide realizar estudio genético a su descendencia, objetivándose, por estudio mediante NGS, la presencia en heterocigosis de la variante de significado clínico incierto c.457C > A p. (Leu153Met) en el gen SLC4A1, variante patogénica asociada a esferocitosis hereditaria tipo 4, en uno de sus dos hijos.

DISCUSIÓN:

La anemia hemolítica puede suponer un reto diagnóstico. Los estudios moleculares proporcionan un diagnóstico definitivo y precoz en la esferocitosis hereditaria, sobre todo en casos como el de nuestro paciente, donde las pruebas estándar no son concluyentes. En nuestro caso, el paciente presenta una esferocitosis hereditaria asociada al gen SLC4A1, que suele ser más leve, con niveles más altos de hemoglobina y recuentos más bajos de reticulocitos; que junto con la ausencia de esferocitos en sangre periférica que apoyen la sospecha clínica, hacen que el diagnóstico de esta entidad sea más complejo y tardío.

CONCLUSIONES:

El diagnóstico temprano de la esferocitosis hereditaria permite una mejoría en el manejo clínico, en la toma de decisiones terapéuticas y la posibilidad de realizar un asesoramiento genético en estos pacientes. El uso de NGS en la esferocitosis hereditaria permite un avance en la comprensión de esta entidad y su patogenia, así como la identificación de nuevas mutaciones en una enfermedad con gran heterogeneidad genética.

Actualmente, el paciente se encuentra en seguimiento periódico por el servicio de Hematología, con analíticas y ecografías abdominales periódicas.

REFERENCIAS:

- 1- Häuser F, Rossmann H, Adenaeuer A, Shrestha A, Marandiuc D, Paret C, et al. Hereditary Spherocytosis: Can Next-Generation Sequencing of the Five Most Frequently Affected Genes Replace Time-Consuming Functional Investigations? *Int J Mol Sci.* 2023 Nov 30;24(23):17021. doi: 10.3390/ijms242317021. PMID: 38069343; PMCID: PMC10707146.
- 2- Castilla García L, Aspa-Cilleruelo J, Martínez Nieto J, Zúñiga-Cabrera A, Del Orbe Barreto RA, Sanchez R, et al. Clinical and genetic study of hereditary spherocytosis in the Spanish population. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):5253. doi:10.1182/blood-2024-211309.
- 3- Martín-Consuegra S, Sebastián E, Salinas JA. Guía esferocitosis hereditaria: Diagnóstico y manejo en población pediátrica. (Internet). SEHOP; 2022. Disponible en: <https://www.sehop.org/wp-content/uploads/2022/04/GUIA-ESFEROCITOSIS-HEREDITARIA-SEHOP.pdf>.

PANCITOPENIA EN PACIENTE SENIL

Barrios Rodriguez, Scarlet (1); León Gamazo, Marina (1); Yeguas Bermejo, Ana (1); Golvano Guerrero, Eva (1); Gomez Lacuey, Alfredo (1).

(1) HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALALDOLID

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Motivo de la consulta: Mujer de 90 años que acude por presentar postración extrema e ictericia.

Historia Clínica: Presenta hiporexia de meses de evolución. Los días previos a su ingreso refiere debilidad extrema, tinte amarillento de piel y orinas colúricas. No otra clínica relevante en la anamnesis dirigida.

Antecedentes Personales: No presenta antecedentes patológicos ni alergias medicamentosas. Niega ingesta de medicamentos ni de tóxicos.

Exploración Física en Urgencias: A su llegada, hipotensión, taquicardia y desaturación. Mal estado general, desorientada, deshidratada con ictericia en piel y mucosas. Se ausculta soplo panfocal soplo y se evidencian petequias en zona gemelar bilateral. Sin evidencia de sangrado externo. No adenopatías ni hepato-esplenomegalia. No síntomas B.

Pruebas complementarias:

- EN URGENCIAS

Gasometría venosa: Hb 3 g/dL

Hemograma: muestra diluida que no permite análisis técnico.

Coagulación: INR 1.66

Bioquímica: urea 90 mg/dL, creatinina 0.99 mg/dL, FG 50 ml/min/1.73m², Na⁺ 141mmol/L, K⁺ 4.3 mmol/L Bilirrubina total 4.34 mg/dL, Bilirrubina indirecta 2.93mg/dL, LDH 1621U/L, PCR 22.9mg/L, lactato 6.42 mmol/L

Test Coombs directo positivo dudoso, muestra muy diluida.

Radiografía de tórax: sin alteraciones pleuro-pulmonares agudas. Sin ensanchamiento en mediastino

- EN PLANTA DE HEMATOLOGÍA

Bioquímica: Ferritina 219 ng/mL, Índice de saturación de transferrina 66%, Haptoglobina < 3 mg/dL, Vitamina B12 < 100 pg/dL, ácido fólico < 2 ng/dL.

Hemograma: Leucocitos 2.14x10³/μL, hematíes 1.39 x10⁶/μL, Hb 4.7 g/dl (posterior a transfusión de 2 concentrados de hematíes), VCM 97.1 fl y HCM 33.8 pg, plaquetas 8 X10³/μL

Frotis: Serie Blanca: Neutropenia leve confirmada. Se observa algunos neutrófilos con núcleos hipersegmentados. No blastos. Serie roja: Anisopoiquilocitosis 1+. Algún macroovalocito. Policromasia. Eritroblastos. 1% esquistos. Serie Plaquetar: Trombopenia severa confirmada. (imagen 1-4)

Otros: Anticuerpos anti-factor intrínseco 271 U/mL (positivo).

Test Coombs directo negativo.

Proteinograma: gammapatía policlonal.

Diagnóstico: Pancitopenia secundaria a déficit de Vitamina B12 y Ácido Fólico. Anemia Perniciosa.

Tratamiento y evolución: A su llegada la paciente presentaba regular estado general por lo que se transfunde 2 concentrados de hematíes y se inicia tratamiento con corticoides ante la sospecha de patología autoinmune contando al momento solo con valor de hemoglobina en gasometría venosa, resultado de coombs directo y bioquímica. En las primeras de 24 horas se solicita estudio completo analítico donde se conocen los niveles muy bajos de ácido fólico y vitamina B12 por lo que se inicia suplementación y se bajan dosis de corticoides. Se reinterroga a la paciente evidenciándose dieta restringida a expensas de legumbres, probablemente relacionada con pérdida de múltiples piezas dentales. Durante su ingreso, también se detectan anticuerpos anti factor intrínseco positivos. Con el tratamiento instaurado se objetiva mejoría clínica y analítica con resolución paulatina de citopenias y descenso de LDH y Bilirrubina total. Se da de alta con tratamiento suplementario con Vitamina B12 y ácido fólico y recomendaciones dietéticas para incrementar su aporte. En este caso, tomando en cuenta los datos analíticos, el frotis de sangre periférica y la buena respuesta al tratamiento suplementario, no se consideró necesaria la realización de biopsia de médula ósea y debido a la edad avanzada, tampoco la realización de otras pruebas invasivas como gastroscopia.

DISCUSIÓN

La pancitopenia se define como la disminución simultánea de las 3 series hematológicas en sangre periférica. Las causas pueden ser tanto centrales como periféricas. Lo más frecuente es la causa deficitaria y farmacológica o infecciosa, sin embargo nuestra paciente no toma medicación ni tiene antecedentes de consumo de tóxicos ni de infecciones previas. Hallazgos en el frotis de sangre periférica como lo son la confirmación de pancitopenia, la presencia de megalocitos y de neutrófilos hipersegmentados hacen pensar en origen nutricional deficitario. Los datos analíticos de hemólisis obligaban a plantear patología autoinmune que pudo descartarse con Coombs directo negativo posterior. La presencia de esquistocitos en el frotis hacen plantear el Diagnóstico diferencial con Púrpura trombótica trombocitopénica, pero debemos tomar en cuenta que el déficit

de vitamina B12 y folatos generan alteración en la síntesis del ADN que determina numerosas anomalías morfológicas con aborto intramedular, pancitopenia periférica con médula ósea hipercelular (1).

La ausencia de blastos en el frotis, así como también ausencia de datos clínicos como adenopatías y síntomas B permiten descartar causas malignas de la pancitopenia en esta paciente.

Finalmente, los datos de hemólisis, el frotis de sangre periférica y los valores plasmáticos de Vitamina B12 y fólico junto anticuerpos anti factor intrínseco positivos nos llevan a los diagnósticos de pancitopenia secundaria a déficit de Vitamina B12 y Ácido Fólico y Anemia perniciosa.

Debemos tomar en cuenta que los ancianos constituyen un grupo de población vulnerable a los estados de malnutrición y deficiencias específicas de nutrientes. Según se muestra en estudios epidemiológicos, aproximadamente el 10% de las personas de 70 años de edad o más presentan un déficit en los niveles de vitamina B12 y del 5 al 10% tienen niveles bajos de folatos. Esta clara relación con la edad puede deberse a aportes insuficientes en la dieta, a una menor absorción de la vitamina B12 debida a hipoclorhidria y deficiencia de factor intrínseco que afecta principalmente a los ancianos (2).

CONCLUSIONES

La pancitopenia es un hallazgo analítico infrecuente. Los síntomas asociados son habitualmente secundarios a ésta e independientes de la etiología.

EL frotis de sangre periférica constituye una herramienta fundamental inicial en el diagnóstico hematológico. La presencia de neutrófilos hipersegmentados y megalocitos son hallazgos morfológicos sugerentes de déficit de vitamina B 12 y ácido fólico que obliga a descartarlo. Además los datos bioquímicos y morfológicos de hemólisis sin datos de autoinmunidad apoyan el aborto intramedular secundario al déficit de estos factores. Los esquistocitos pueden estar aumentados en entidades benignas a diferencia de la púrpura trombótica trombocitopénica y el síndrome urémico hemolítico.

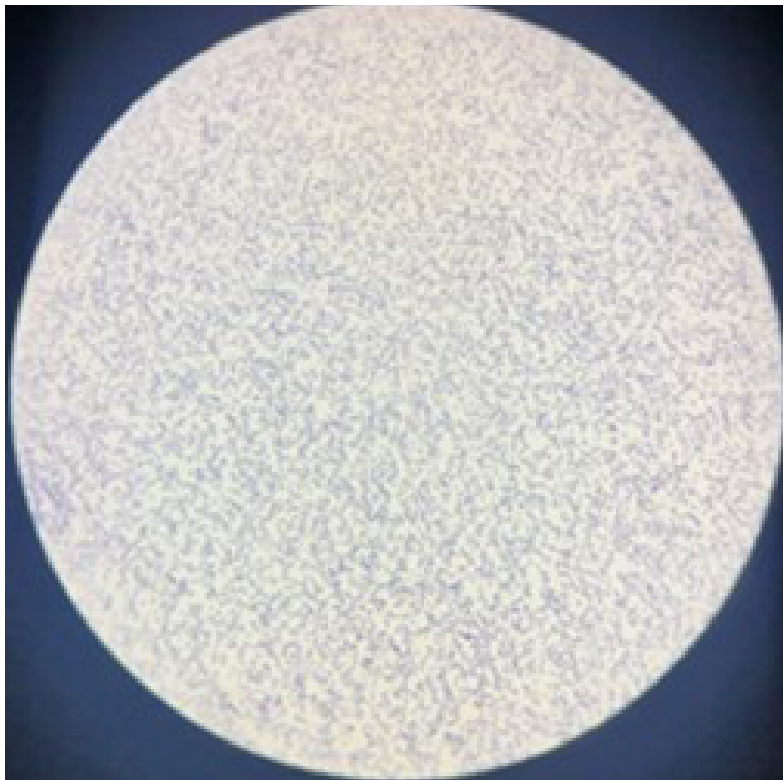
El déficit de Vitamina B12 y folatos es frecuente en población geriátrica, aunque es una causa infrecuente de pancitopenia, la cual se presenta en etapas avanzadas de déficit severo mantenido que en nuestro caso se debe tanto al bajo aporte en la dieta como a malabsorción debido al déficit de factor intrínseco.

REFERENCIAS:

1- S. Woessner Casas, L. Florensa Brichs. *La Citología Óptica en el diagnóstico hematológico* (5ta edición). Fundación española de hematología y hemoterapia, Asociación española de hematología y hemoterapia.

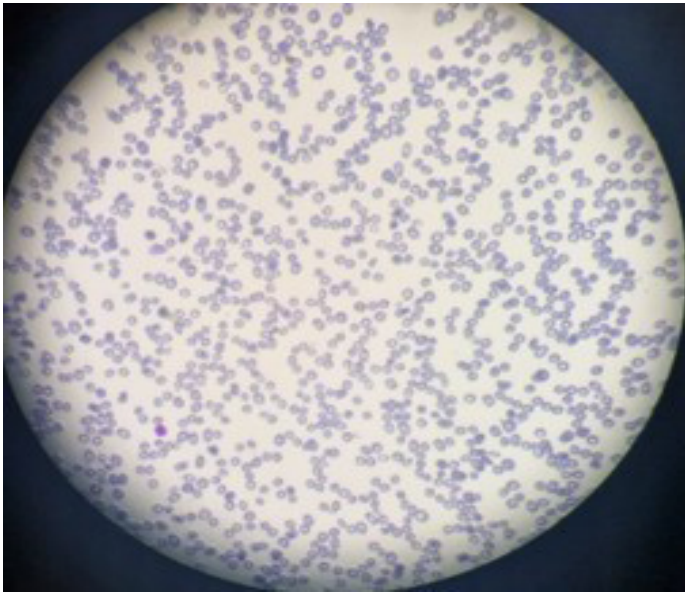
2- Vazquez-Pedrazuela, M. C., Canton-Alvarez, M.-B., de la Fuente-Hontañón, M. C., Soloaga-Morales, Á., Collazos-del Castillo, J.-M., -amp; Sertal-Parcero, R. (2012). El déficit de vitamina B12 y ácido fólico en la población mayor de 65 años: Estudio descriptivo. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 47(6), 259-261. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2012.02.007>

Imagen 1



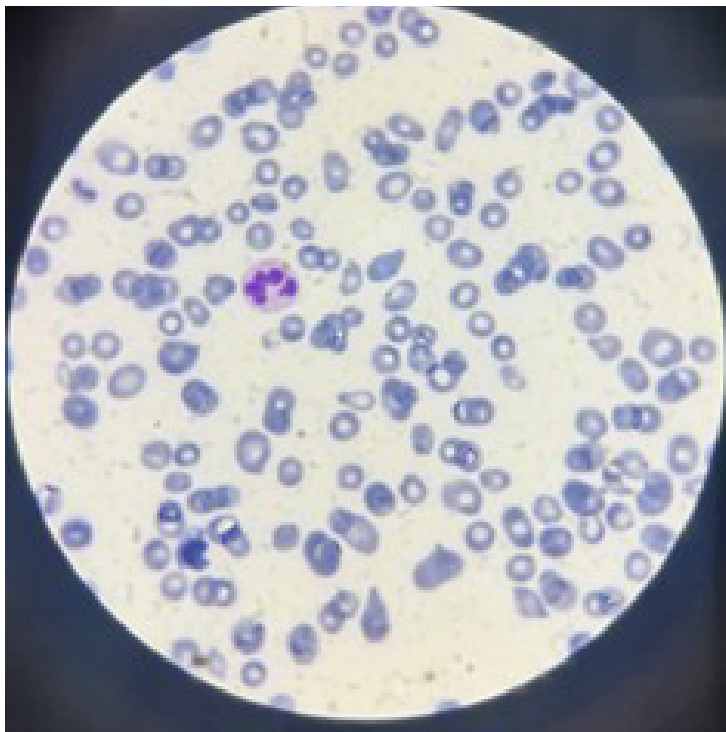
X 10: Leucopenia y trombopenia. No células inmaduras

Imagen 2



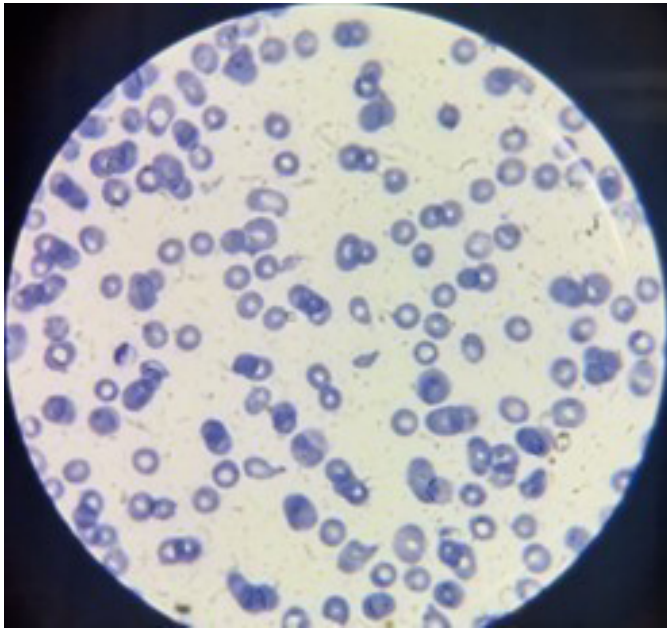
X 40: policromasia y megalocitos

Imagen 3



X100 neutrófilo hipersegmentado (5 o más lóbulos)

Imagen 4



X100: esquistocito

PROTEINURIA, HIPERLIPIDEMIA Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: UN TRÍO INUSUAL

González González, Sara (1); Carvajal Altamiranda, Stefanía (1); Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1); Martín Sanabria, Elena (1); Torres Tienza, Ana (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SEGOVIA

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Motivo de la consulta: Paciente remitido a consultas de Hematología desde Digestivo por leucolinfocitosis moderada.

Historia Clínica y antecedentes personales: Varón de 57 años exfumador y con colitis Ulcerosa como antecedentes a destacar. En el momento de primera valoración asintomático, clínica anémica, hemorrágica ni infecciosa.

Exploración física: ECOG 1, consciente, orientado y colaborador, eupneico, afebril. Auscultación cardíaca rítmica y pulmonar con murmullo vesicular conservado. Abdomen anodino. Extremidades sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Pruebas complementarias:

- Hemograma 10/08/2023: leucocitos $15.57 \times 10^3/\text{mm}^3$ con 82% de linfocitos.
- Frotis de sangre periférica 08/2023: Linfocitos de pequeño tamaño y sombras de Grumpecht.
- Citometría de Flujo 14/08/2023: Fenotipo compatible con Síndrome linfoproliferativo B Kappa LLC.

Diagnóstico: Síndrome linfoproliferativo crónico de fenotipo B-Kappa tipo LLC en estadio I (RAI)/ A (Binnet-OMS), sin criterios de tratamiento.

Evolución: En enero de 2025 el paciente es derivado a nefrología desde atención primaria por mal control de cifras tensionales. Además, presenta alteración en perfil lipídico y edema parpebral oscilante y desde agosto de 2024 función renal en el límite alto de la normalidad. Nefrología inicia losartán con control tensional parcial con valores en torno a 140/70.

Al iniciar el estudio en nefrología, se objetiva en primera instancia: deterioro de función renal con creatinina de 1.4 mg/dl, junto con proteinuria en rango nefrótico (9 gr/24 horas), albúmina en 3.3 g/L, alteración del perfil lipídico y síndrome nefrótico clínico y bioquímico asociado y TAC sin alteraciones.

Con los hallazgos descritos se realiza una biopsia renal con un parénquima renal con

hallazgos morfológicos y de inmunofluorescencia directa compatibles con glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) mediada por inmunocomplejos, infiltración intersticial por un proceso linfoproliferativo de bajo grado, compatible con su antecedente clínico, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) leve.

El paciente inició tratamiento con ibrutinib y venetoclax por daño renal asociado a LLC, con mejoría significativa en dos semanas, con proteinuria de 5,1g. Tras un mes, el tratamiento se suspendió por una hemorragia digestiva alta. Al alta, se inició tratamiento con prednisona para continuar tratamiento por parte de nefrología, que se fue reduciendo hasta suspenderse, ya que solo logró una respuesta parcial. Posteriormente se retomó el ibrutinib y en la última evaluación, el paciente presenta buena evolución: presión arterial controlada, proteinuria en descenso (2,47 g/24h) y función renal normalizada.

DISCUSIÓN

La LLC es una neoplasia hematológica de curso indolente y diagnóstico frecuente en la práctica clínica. Sin embargo, su asociación con manifestaciones extramedulares, como el daño renal, es poco común y escasamente reportado.

Este caso presenta a un paciente con LLC en estadio inicial, sin criterios de tratamiento al diagnóstico, que desarrolla un síndrome nefrótico secundario a una combinación de lesiones renales complejas: GNMP mediada por inmunocomplejos e infiltración intersticial por LLC, con hallazgos de GEFS. Esta última, especialmente, representa una entidad poco descrita en relación con LLC. (1)

No está claro si algún estadio, mutación o marcador de la LCC predispone a un mayor o menor riesgo de lesión renal asociada a la LCC. Los sistemas de estadificación de Rai y Binet se utilizan habitualmente para determinar el pronóstico o el inicio el tratamiento. Sin embargo, estos se basan en la exploración y el hemograma, y no incluyen el riesgo de deterioro de la función renal, por lo que estudios posteriores, podrían arrojar luz sobre los posibles factores de riesgo de la lesión renal. (3).

En 2011, la Universidad de Thessaly, presentó el caso de un hombre de 53 años con edema periférico, aumento de peso, hipertensión y linfocitosis, diagnosticado de LLC. Posteriormente desarrolló proteinuria (7,1 g/24h), hematuria, disfunción renal leve, hipogammaglobulinemia e hipercolesterolemia. La biopsia renal reveló GEFS. Fue tratado con seis ciclos de FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab), con buena respuesta clínica y bioquímica. (2)

En 2018, William Wung, MD, reportó un paciente con síndrome nefrótico y LLC sin biopsia por riesgo renal. Sin otras causas, se trató con FCR pese a estar en estadio II de Rai y sin indicación formal. El tratamiento fue efectivo y resolvió el síndrome, sugiriendo que la LLC puede causar síndrome nefrótico y que el tratamiento puede iniciarse sin biopsia. (4)

En 2022 Karakus et al. presentan el caso de una paciente de 61 años, asintomática, diagnosticada de LLC en estadio 1B, tras hallazgos de linfocitosis. Se decidió manejo expectante y a los 20 meses desarrolló edema pretibial y proteinuria (1,2 g/24 h), lo que llevó a realizar una biopsia renal. Esta mostró hallazgos compatibles con GEFS. Ante el diagnóstico se inició tratamiento con FCR. La proteinuria disminuyó tras el primer ciclo y desapareció tras el tercero. (1)

La asociación mencionada influye en el enfoque terapéutico. El tratamiento inicial incluye esteroides, que pueden ser efectivos por sí solos, aunque en casos resistentes, como en el expuesto, pueden utilizarse inmunosupresores como ciclosporina o agentes alquilantes como ciclofosfamida. Se han reportado casos exitosamente tratados con esquemas como clorambucilo más prednisolona, ciclofosfamida más prednisolona o FCR. El rituximab ha mostrado eficacia en GEFS resistente a esteroides, a diferencia de algunos regímenes sin este anticuerpo. La remisión paralela de la LLC y la GEFS en algunos casos sugiere un posible mecanismo paraneoplásico mediado por factores producidos por las células leucémicas. Aunque los IBTK, como se desarrolló en nuestro caso, parece que también son efectivos para resolver dicha complicación, sería necesario realizar estudios con muestras de pacientes mayores para confirmarlo. (3)

CONCLUSIONES

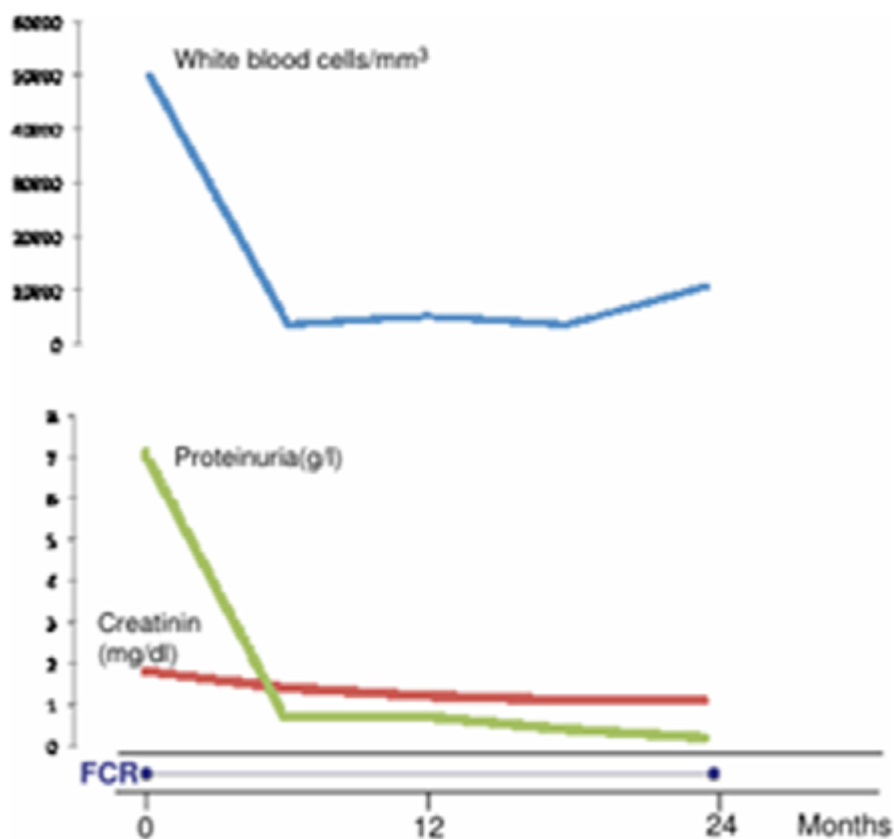
La GEFS como manifestación extramedular de la LLC es una entidad rara, con escasa evidencia en la literatura y sin guías claras para su manejo. Este caso refuerza la necesidad de considerar etiologías no convencionales ante deterioro renal en pacientes con LLC.

El abordaje diagnóstico precoz y la coordinación con nefrología son fundamentales para evitar progresión del daño renal y adaptar el enfoque terapéutico. Este tipo de presentaciones atípicas nos plantea mirar más allá de la carga tumoral y considerar a la LLC como una enfermedad sistémica con potencial de compromiso orgánico, siendo evidente la necesidad de mayor investigación clínica para establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas.

REFERENCIAS:

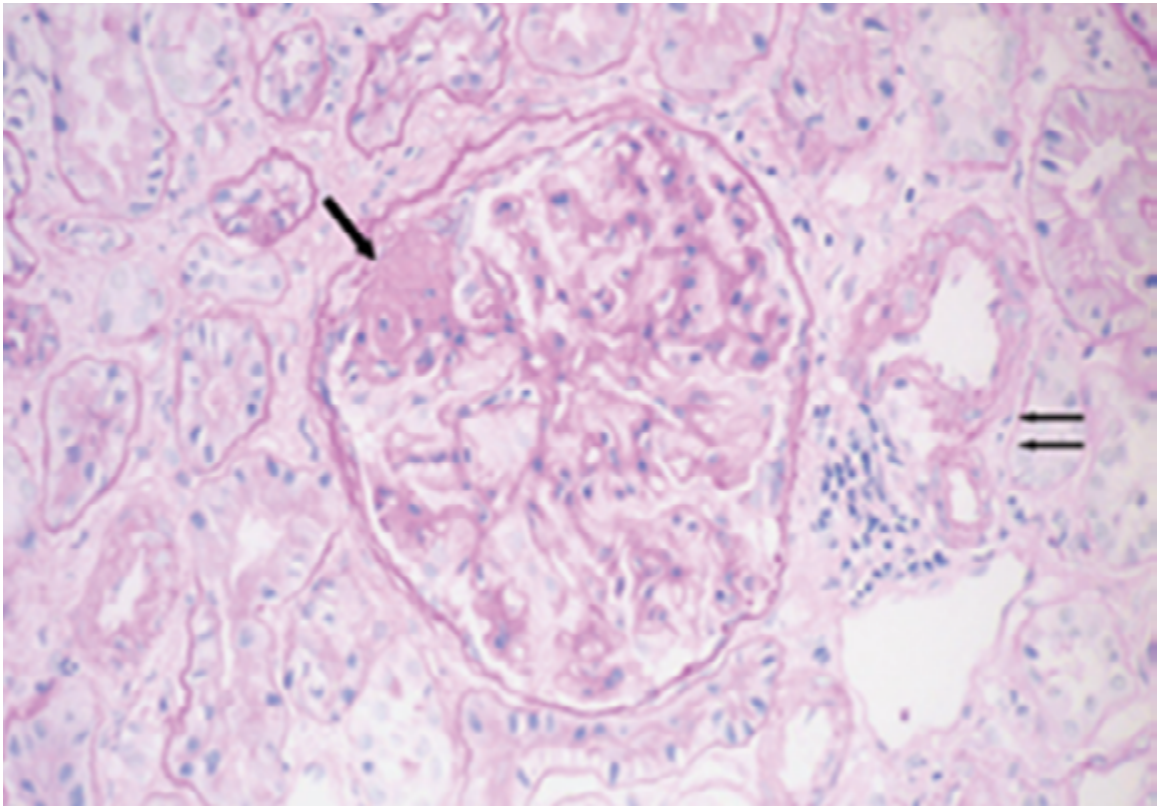
- 1- Karakus V, Atas U, Uzuntas S, Dere Y, Meteoglu I. A rare nephrotic syndrome related to chronic Lymphocytic leukemia: Focal segmental glomerulosclerosis. *Cureus* [Internet]. 2022;14(11):e31545. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.31545>
- 2- Arampatzis S, Giannakoulas N, Liakopoulos V, Eleftheriadis T, Kourti P, Karasawidou F, et al. Simultaneous clinical resolution of focal segmental glomerulosclerosis associated with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. *BMC Nephrol* [Internet]. 2011;12(1):33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-12-33>
- 3- Strati P, Nasr SH, Leung N, Hanson CA, Chaffee KG, Schwager SM, et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica* [Internet]. 2015;100(9):1180–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2015.128793>
- 4- Wung W, Ananthakrishnan S, Jonas BA. Proteinuria, hypoalbuminemia, and chronic Lymphocytic leukemia: An unusual trio. *J Investig Med High Impact Case Rep* [Internet]. 2018;6:2324709618764207. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2324709618764207>

Imagen 1



Ejemplo de la evolución de los valores de creatinina, proteinuria y leucocitos antes y después del tratamiento con FCR (Strati. P. 2015)

Imagen 2



Lesión compatible con GEFS adherida a la cápsula de Bowman (x400).

TROMBOCITOPENIA GRAVE Y SANGRADO AMENAZANTE PARA LA VIDA EN PACIENTE CON CARCINOMA DE ENDOMETRIO EN TRATAMIENTO CON DOSTARLIMAB

Fernández Sánchez, Adolfo (1); García Jaén, Pablo (1); Reguera Puertas, Pablo (2); González Porras, José Ramón (1); Bastida Bermejo, Jose María (1).

(1) SERVICIO DE HEMATOLOGÍA, COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA / INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE SALAMANCA (IBSAL) / CENTRO DE INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER (CIC-IBMCC, USAL-CSIC), SALAMANCA, ESPAÑA (2) SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA, COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA, SALAMANCA, ESPAÑA

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Presentación del caso: Mujer de 55 años con antecedente de adenocarcinoma de endometrio estadio IIIc1, tratada inicialmente mediante cirugía radical en dos tiempos, seguida de radioterapia, braquiterapia y quimioterapia adyuvante. La paciente presentó recaída precoz con lesión en el psoas izquierdo, por lo que inició tratamiento con dostarlimab, junto con heparina de bajo peso molecular (HBPM) por trombosis ilíaca concomitante.

Tras dos meses de tratamiento, acudió al Servicio de Urgencias por hemorragia rectal y gingivorragia intensa. El hemograma mostró plaquetas $3 \times 10^9/L$ y hemoglobina 9,8 g/dL, sin otras citopenias ni alteraciones analíticas. No se habían documentado otras citopenias previamente.

De forma inicial, se suspendió la HBPM y se inició soporte transfusional con concentrados de hematíes y pool de plaquetas. Se realizó también un TC abdomino-pélvico que evidenció sangrado rectal activo de probable origen venoso.

La paciente presentó empeoramiento clínico con mayor repercusión hematómica hasta alcanzar niveles de hemoglobina de 5g/dL sin respuesta tampoco desde el punto de vista del recuento plaquetar a pesar de soporte transfusional intensivo y, además, asoció inestabilidad hemodinámica, motivo por el que la paciente ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos. En ese momento, se solicitó valoración por Hematología.

Dada la ausencia de rentabilidad del soporte transfusional y por tratarse de una trombocitopenia profunda y de instauración rápida, se decidió iniciar tratamiento empírico con metilprednisolona intravenosa a dosis de 30 mg/kg/día e inmunoglobulinas intravenosas a dosis de 1 g/kg durante dos días para cubrir la posibilidad de una púrpura trombocitopénica inmune (PTI). Además, se realizó colonoscopia para control hemostático local que mostró proctitis rádica con angiectasias activas, tratadas con coagulación con argón y spray hemostático, logrando control del sangrado y elevación transitoria de las plaquetas a $35 \times 10^9/L$.

En ese momento, se realizó el estudio de despistaje de causas secundarias que se detallan en la Tabla 1, incluyendo estudio de médula ósea. Se descartaron infecciones virales (VIH, VHB, VHC,

parvovirus B19, CMV, EBV) y etiología autoinmune. El estudio de médula ósea mostró celularidad normal con marcada hiperplasia megacariocítica, sin displasia ni infiltración tumoral (Figura 1). El estudio de citogenética resultó normal. La trombocitopenia inducida por heparina se excluyó por baja probabilidad clínica.

Tras la buena respuesta inicial, la paciente presentó un nuevo descenso plaquetar a $3 \times 10^9/L$ con recidiva hemorrágica leve. Ante el fracaso de la primera línea y el alto riesgo hemorrágico de la paciente, se inició romiplostim a dosis $10 \mu g/kg/semana$, junto con un segundo ciclo de inmunoglobulinas y pauta descendente de corticoides por falta de respuesta.

Con estas medidas, se logró la recuperación sostenida del recuento plaquetar y la resolución completa de los episodios hemorrágicos. Por ello, se reintrodujeron la HBPM y el dostarlimab, sin recurrencia de la trombocitopenia. En los meses posteriores, la paciente mantiene cifras hemoperiféricas normales, sin tratamiento activo para la PTI y sin nuevos episodios de sangrado. El resumen evolutivo de la cifra de plaquetas y las medidas adoptadas se muestra en la Figura 2.

DISCUSIÓN

Los inhibidores del punto de control inmunitario (IPCI) han transformado el tratamiento de varios tipos de tumores al potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral. La principal familia de IPCI son los fármacos anti-PD-1 y anti-PD-L1. No obstante, estos fármacos pueden inducir fenómenos autoinmunes que afectan a diversos órganos (dermatitis, colitis, hepatitis, neumonitis, alteraciones endocrinas...). Aunque las alteraciones hematológicas son menos frecuentes, se han descrito casos de anemia hemolítica autoinmune, aplasia medular, neutropenia o PTI, que pueden ser graves e incluso mortales. La incidencia estimada de PTI asociada a IPCI es inferior al 1 %, aunque probablemente esté infraestimada (1,2).

La mayoría de los casos publicados se relacionan con anticuerpos anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab). En la Tabla 2, se muestra un resumen con los casos descritos con cada uno de los fármacos anti-PD-1 y anti-PD-L1, destacando que, hasta la fecha y tras una búsqueda bibliográfica exhaustiva, no existen casos descritos asociados a dostarlimab (3).

El mecanismo fisiopatológico implicaría la pérdida de tolerancia inmunológica con activación de linfocitos T y B autoreactivos y producción de autoanticuerpos antiplaquetarios. La destrucción plaquetaria resultante reproduce la fisiopatología de la PTI primaria, aunque inducida farmacológicamente (4).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en la exclusión de causas secundarias y la relación temporal con el inicio de la inmunoterapia⁵. Suele aparecer durante los primeros dos meses de tratamiento, como en este caso².

El manejo no está bien establecido, sin embargo, se suelen seguir las guías de PTI primaria

con corticoides a dosis altas e inmunoglobulinas en casos graves o con sangrado activo como tratamiento de primera línea. En las guías del Grupo Español de Trombocitopenia Inmune (GEPTI) de 2022/2023 se sugiere que cualquiera de los análogos de trombopoyetina (romiplostim, eltrombopag o avatrombopag) se puede utilizar como primera estrategia de tratamiento en segunda línea. En nuestra paciente, romiplostim resultó eficaz tras la falta de respuesta a corticoides e inmunoglobulinas, confirmando su utilidad en citopenias inmunes secundarias a IPCI. La decisión de interrumpir o reintroducir el IPCI debe individualizarse según la gravedad del evento y el beneficio oncológico esperado. La reexposición a dostarlimab fue posible en este caso sin recurrencia de trombocitopenia, apoyando la viabilidad de esta estrategia bajo estrecho seguimiento hematológico (3,5).

Este caso amplía el espectro de toxicidades hematológicas inmunomediadas de dostarlimab y destaca la necesidad de mantener una elevada sospecha diagnóstica ante citopenias de nueva aparición durante el tratamiento con IPCI.

CONCLUSIONES

Se presenta el primer caso descrito de PTI asociada a dostarlimab. La trombocitopenia de nueva aparición durante el tratamiento con inmunoterapia debe hacernos considerar un mecanismo inmune. Es fundamental el reconocimiento precoz para iniciar un tratamiento dada la potencial gravedad de este cuadro clínico. El tratamiento no está estandarizado, sin embargo, se basa en las recomendaciones actuales de las guías de PTI junto con la valoración de suspensión del fármaco causante. La notificación y recogida sistemática de estos casos contribuirán a definir la incidencia real, optimizar su manejo y mejorar los resultados de estos pacientes.

REFERENCIAS:

- 1- Delanoy N, Michot JM, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, et al. Haematological immune related adverse events induced by anti PD1 or anti PD L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol.* 2019;6(1):e48–57.
- 2- Liu X, Liang X, Liang J, Li Y, Wang J. Immune thrombocytopenia induced by immune checkpoint inhibitors in solid cancer: Case report and literature review. *Front Oncol.* 2020;10:530478.
- 3- Moore DC, Elmes JB, Arnall JR, Strassel SA, Patel JN. PD-1/PD-L1 inhibitor-induced immune thrombocytopenia: A pharmacovigilance study and systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2024;129(111606):111606.
- 4- Mititelu A, Onisâi M-C, Roșca A, Vlădăreanu AM. Current understanding of immune thrombocytopenia: A review of pathogenesis and treatment options. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2163.
- 5- Mingot-Castellano ME, Canaro Hirnyk M, Sánchez González B, Álvarez Román MT, Báez García A, Bernardo Gutiérrez Á, et al.; Spanish Immune Thrombocytopenia Group (GEPTI). Recommendations for the Clinical Approach to Immune Thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *J Clin Med.* 2023 Oct 10;12(20):6422.

Imagen 1

Prueba	Resultado
Evaluación inicial	
Analítica sanguínea	Sin signos de hemólisis (incluyendo haptoglobina normal), función renal y hepática sin alteraciones, sin evidencia de anemia carencial y con marcadores inflamatorios normales.
Frotis de sangre periférica	No se observan agregados plaquetarios ni presencia de células inmaduras, displasia o características leucoeritroblásticas.
Evaluación secundaria	
Inmunoglobulinas	IgG: 937 mg/dL, IgM: 201 mg/dL, IgA: 54 mg/dL. Electroforesis sérica de proteínas normal.
Serologías	VIH Ag/Ac negativo, HBsAg negativo, HBcAb negativo, HBsAb 111,02 UI/L, VHC Ac y carga viral negativos, CMV IgG positivo / IgM negativo, EBV IgG positivo / IgM negativo, Parvovirus IgG e IgM negativos.
Grupo sanguíneo y Rh	A positivo.
Test de Coombs directo	Negativo.
Función tiroidea y autoanticuerpos	TSH: 2,11 mUI/L (0,55–4,78), anticuerpos anti-TPO y anti-Tg negativos.
Panel de síndrome antifosfolípido	Anti-β2 glicoproteína IgG/IgM negativos; Anti-cardiolipina IgG/IgM negativos; anticoagulante lúpico negativo.
ANA	Negativo.
Helicobacter pylori	Negativo.
Anticuerpos anti-PF4	No realizados (puntuación 4T: 2 puntos; nadir <10000/mm ³ , descenso plaquetario tras el día 10, sin trombosis, causas alternativas presentes).
Estudio de médula ósea	Celularidad normal con marcada hiperplasia megacariocítica, compatible con destrucción periférica. Sin displasia ni infiltración por células no hematopoyéticas. El estudio FISH para 5q, 7q, 8 y 20q no mostró alteraciones.

Tabla 1. Estudio diagnóstico para excluir causas secundarias de trombocitopenia. Abreviaturas: Ig = inmunoglobulina; mg/dL = miligramos por decilitro; Ag/Ac = antígeno/anticuerpo; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; HBsAg = antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HBcAb = anticuerpo frente al core del virus de la hepatitis B; HBsAb = anticuerpo frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; UI/L = unidades internacionales por litro; VHC = virus de la hepatitis C; CMV = citomegalovirus; EBV = virus de Epstein-Barr; TSH = hormona estimulante del tiroides; mUI/L = miliunidades internacionales por litro; TPO = peroxidasa tiroidea; Tg = tiroglobulina; ANA = anticuerpos antinucleares; PF4 = factor plaquetario 4; FISH = fluorescence in situ hybridization (hibridación fluorescente in situ).

Imagen 4

Fármaco (diana)	Principales tumores descritos	Número de casos	Tratamientos más utilizados para la PTI	Respuestas clínicas observadas
Atezolizumab (anti-PD-L1)	Pulmón, mama triple negativo, vejiga	27	Corticoides (CC) ± inmunoglobulina intravenosa (IGIV); transfusiones plaquetarias en casos con sangrado	La mayoría alcanzó recuperación plaquetaria parcial o completa; pocos casos refractarios
Avelumab (anti-PD-L1)	Carcinoma de células de Merkel, vejiga, riñón	7	CC (primera línea); uso ocasional de IGIV	La mayoría de los casos mostró respuesta favorable; no se registraron muertes
Durvalumab (anti-PD-L1)	Pulmón, vías biliares, hepatocelular, endometrial	17	CC ± IGIV; agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) en casos refractarios	La mayoría presentó aumento de plaquetas; respuestas generalmente duraderas
Nivolumab (anti-PD-1)	Melanoma, pulmón, linfoma de Hodgkin, colorrectal, esofágico	160	CC ± IGIV frecuentes; AR-TPO (romiplostim / eltrombopag) en casos refractarios a CC	La mayoría recuperó la cifra de plaquetas; raros casos de muerte por hemorragia antes de la respuesta
Pembrolizumab (anti-PD-1)	Melanoma, pulmón, vejiga, linfoma de Hodgkin, endometrial	125	CC ± IGIV como estándar; algunos casos tratados con rituximab o AR-TPO como segunda línea	La mayoría alcanzó respuesta completa o parcial; algunos requirieron tratamiento continuado para mantener las cifras

Tabla 2. Casos publicados de púrpura trombocitopénica inmune inducida por inhibidores del punto de control inmunitario, que resumen los principales tipos tumorales, número de casos, tratamientos más utilizados y respuestas clínicas observadas. Abreviaturas: PTI = púrpura trombocitopénica inmune; anti-PD-L1 = anticuerpo frente al ligando 1 de la proteína de muerte programada; anti-PD-1 = anticuerpo frente a la proteína de muerte programada 1.

UNA REACCIÓN INESPERADA: “CUANDO EL TRATAMIENTO COMPLICA EL PRONÓSTICO”

Echevarria Lorenzo, Leyre (1); Vidán Estevéz, Julia (1); Martín García, Andrea (1); Diaz Villafañe, Janire (1); Francisco Ravelo, Melchor Eloy (1).

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN

EXPOSICIÓN DEL CASO:

Motivo de la consulta: Sospecha de Leucemia mieloblástica aguda (LMA).

AP: No alergias medicamentosas. No transfusiones previas. Antecedentes ginecológicos: 2 partos eutócicos, hace 4 años y hace 2 meses.

EA: Mujer de 32 años, ingresa por sospecha de LMA. Acude a urgencias por síncope brusco con traumatismo facial. Actualmente en periodo de lactancia (hijo de 2 meses).

ANAMNESIS: ECOG 1. No focalidad infecciosa, disnea, clínica anémica ni otra clínica hemorrágica.

EF: Hematoma extenso frontal periorbitario y petequias dispersas. Resto anodino.

PPCC: resultados en tabla 1.

Evolución:

Primeras horas de ingreso:

Ante trombocitopenia grave, se transfunde al ingreso 1 pool de plaquetas (CP). Una hora después de finalizar, presenta fiebre y tiritona. Hemodinámicamente estable y SpO₂ 94%. Asintomática. Mejoría tras paracetamol. Se inicia Tazocel, recogen cultivos y notifican reacción transfusional.

Evolución siguientes 12 horas de ingreso:

Al día siguiente, hemodinámicamente estable y precisando gafas nasales (GN) a 2 litros (L). A la AP leve hipofonesis bibasal, sin ruidos sobreañadidos.

En radiografía de tórax (RxTx) (imagen 1), hallazgos compatibles con proceso infeccioso atípico-vírico con probable sobreinfección bacteriana basal izquierda.

Analíticamente aumento de reactantes de fase aguda (PCR 50 mg/L, procalcitonina 10 ng/mL), sugiriendo respuesta inflamatoria o infección.

Previa a canalización de catéter venoso central (CVC) y aspirado de médula ósea, se administra 1 CP. Tras el procedimiento, presenta desaturación severa e hipotensión, siendo valorada por la UCI. Se estabiliza con soporte ventilatorio mecánico no invasivo (VMK).

Se realiza RxTx-2 (imagen 1) donde se confirma correcta colocación de CVC, descartando neumotórax y hematoma regional. Pero se evidencia focos de consolidación nodulares confluentes, en bases y campos medios.

A su llegada a planta, mantiene SpO₂ 94% con VMK, tolerando cambio a GN. Se realiza transfusión de CP de aféresis por sangrado en inserción de CVC y se añade linezolid.

Una hora después del inicio de transfusión, presenta hipotensión brusca (70/30 mm/Hg), afebril y

SpO2 94%. Refiere mareo, somnolencia y acúfenos. No otra clínica. AP: hipofonesis bibasal, roncus dispersos. Se administra sueroterapia con mejoría clínica y de tensión. Se solicitan 2 concentrados de hematíes.

A los 40 minutos del inicio de transfusión de hematíes, presenta desaturación (85% bajo GN), manteniendo TA estable y continúa afebril. Refiere dolor torácico, disnea, náuseas y tos seca, síntomas que comenzaron antes de la transfusión. Auscultación con hipofonesis bilateral, roncus dispersos y crepitantes bibasales. Se administran corticoides, antihistamínicos, nebulizaciones y VMK.

Ante empeoramiento clínico, se traslada a UCI.

Evolución en UCI: A su llegada, presenta hipoxemia grave (SpO2 35%) precisando intubación orotraqueal. En RxTx-3 (imagen 1), empeoramiento de condensaciones parenquimatosas que se extienden a todos los campos pulmonares y ocupación de senos costodiafragmáticos.

Diagnóstico diferencial planteado: leucoestasis pulmonar, infección respiratoria, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión y otras reacciones transfusionales.

La paciente precisó de intubación 6 días, con buena tolerancia a la retirada (VMK y SpO2 de 96%). Mejoría radiológica progresiva (imagen 2).

Hemodinámicamente y afebril estable en todo momento.

Recibió tratamiento con piperacilina-tazobactam 5 días. Descenso progresivo procalcitonina y PCR hasta negativizarse al alta a planta. Los estudios microbiológicos fueron negativo, salvo aislamiento de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en orina, considerados contaminantes.

El hemograma permaneció estable. Se llevaron a cabo nuevas transfusiones (plaquetas y hematíes), premedicadas y dirigidas, sin nuevas incidencias.

PPCC: resultados en tabla 2.

Diagnóstico: TRALI tipo II.

DISCUSIÓN

El TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) es una reacción adversa grave e infrecuente asociada a la transfusión. Consiste en un SDRA no cardiogénico que ocurre durante o dentro de las seis horas siguientes a una transfusión. El diagnóstico es clínico, caracterizado por la presencia de hipoxemia, hipotensión, fiebre e infiltrados pulmonares bilaterales por prueba de imagen. Deben descartarse otras causas de SDRA y otras reacciones adversas a la transfusión.

Se diferencian 2 tipos (tabla 3). Y en función de su mecanismo fisiopatológico se distinguen dos tipos (tabla 3). El TRALI no inmune, se debe a la acumulación de mediadores proinflamatorios en las células del producto transfundido.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se entiende como un síndrome de doble impacto (“two-hit”). El primer-“hit” corresponde a una condición clínica subyacente que predispone al daño pulmonar mediante la activación o sensibilización del endotelio y los neutrófilos (sepsis, cirugía, inflamación activa). El segundo-“hit” lo constituye la transfusión, que induce la activación masiva de neutrófilos, generando lesión endotelial en la microcirculación pulmonar. Este proceso produce un aumento de la permeabilidad vascular, con extravasación de proteínas y líquido al espacio alveolar, generando un edema pulmonar no cardiogénico.

El tratamiento es fundamentalmente de soporte, siendo frecuente que precisen ventilación mecánica invasiva. No se ha demostrado buena respuesta a diuréticos, lo que ayuda a diferenciarlo de otras entidades como el TACO (sobrecarga circulatoria asociada a transfusión).

En nuestro caso, el cuadro clínico se presentó de forma brusca, con hipoxemia severa, en las 6 primeras horas tras la transfusión, sin hallazgos compatibles con hipertensión de aurícula izquierda o sobrecarga hídrica, lo que apoya el diagnóstico. Además, en las 12 horas previas presentó signos radiológicos compatibles con SDRA estable clínica y respiratoriamente, con claro empeoramiento desencadenado por la transfusión (segundo-“hit”). Por tanto, el conjunto clínico, analítico, radiológico e inmunológico es compatible con un TRALI tipo II.

Se descartó leucostasis pulmonar (no presentaba hiperleucocitosis y tuvo buena evolución con soporte ventilatorio sin tratamiento para LMA), TACO (FEVI normal, ProBNP normal, no hipertensión ni otros signos de sobrecarga) y reacciones hemolíticas.

No podemos descartar una infección respiratoria sin documentación microbiológica subyacente. Los hallazgos en la RxTx-1, el rápido empeoramiento clínico y analítico lo sugieren. Es razonable considerar que esto podría haber actuado como primer-“hit”.

El estudio inmunológico, determinó anticuerpos anti-HLA clase II (DRB1*07:01) en la paciente. El donante fue negativo para anti-HLA y anti-HNA, con tipaje HLA-DRB1 04:01. Esto apoya la hipótesis de TRALI tipo II de mecanismo no inmune.

CONCLUSIONES

Ante desaturación y signos radiológicos compatibles tras transfusiones, debe mantenerse una alta sospecha de TRALI, identificando factores de riesgo subyacentes (primer-hit) y excluyendo otras causas de SDRA.

La detección precoz, el manejo multidisciplinar y las transfusiones dirigidas y monitorizadas son claves para mejorar el pronóstico en estos pacientes.

REFERENCIAS:

1- Vlaar AOJ, Zwaginga JJ, Wiersum-Osselton JC. How I diagnose and treat cardiorespiratory complications os transfusion. Blood. 2025; 145 (20): 2283-2291.

2- Kleinman S, Kor D. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Consultado en mayo 2025).

Imagen 1

PRUEBAS COMPLEMENTARIA	RESULTADO
HEMOGRAMA	Leucocitos $6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos segmentados $0.7 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, cayados $0.36 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, Blastos $2.6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ (44%), Hb 9 g/dL, VCM 76 fL. Plaquetas $8 \cdot 10^3/\mu\text{L}$.
COAGULACIÓN	TP 14.4 s, TTPA 30.4 s, INR 1.26.
BIOQUÍMICA	Glucosa 108 mg/dL, Cr 0.67 mg/dL, FG 117 mL/min, Urea 23 mg/dL, AST 39 UI/L, ALT 26 UI/L, GGT 19 UI/L, Bi total 0.45 mg/dL, Ca 8.6 mg/dL, Na 140 mmol/L, K 3.1 mmol/L, PCR 35 mg/l, PCT 0.08 ng/mL.
ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO	FEVI conservada. No dilatación de aurícula derecha. No valvulopatías.

Tabla 1. Resultados de pruebas complementarias al ingreso. FEVI, Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

Imagen 2



Imagen 1. Radiografías de tórax. La imagen de la izquierda corresponde a la RxTx-1 al ingreso. La imagen de el medio corresponde a la RxTx-2 tras la colocación del CVC. La imagen de la derecha corresponde a la RxTx-3 al ingreso en la UCI. RxTx, radiografía de tórax; CVC, catéter venoso central; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Imagen 3

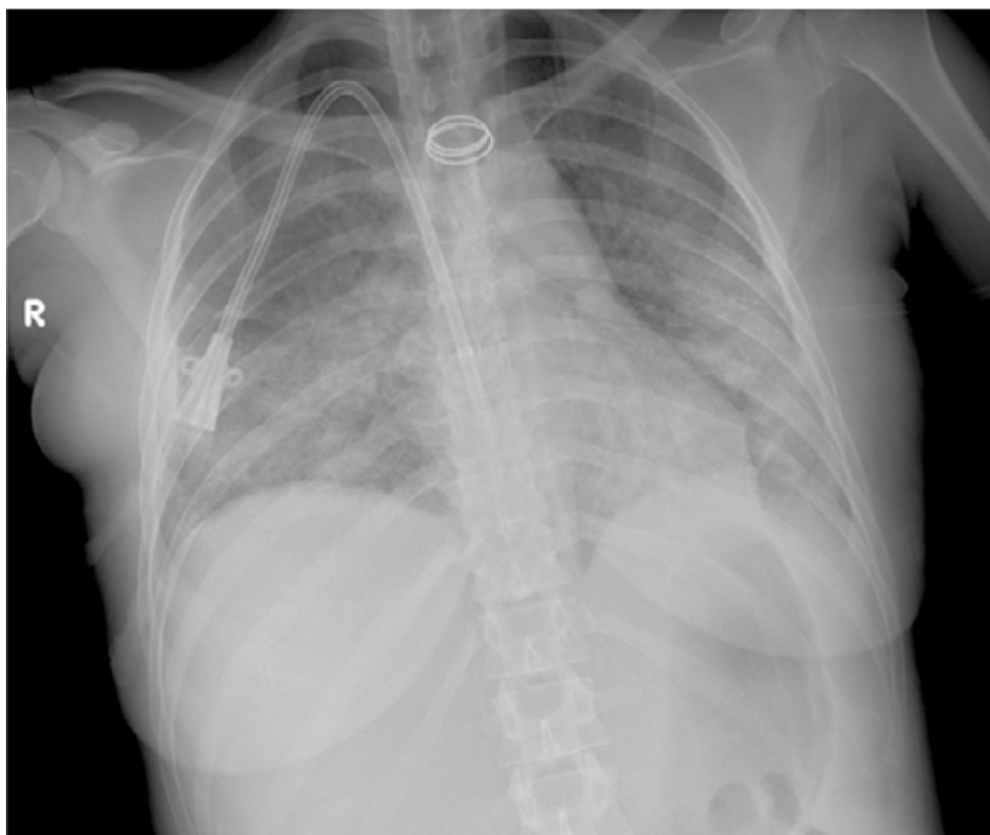


Imagen 2. Radiografía de tórax al alta de la UCI. Se observa mejoría radiológica de SDRA con respecto al ingreso en al UCI. UCI, unidad de cuidados intensivos; SDRA, síndrome de distrés respiratorio agudo.

Imagen 4

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	RESULTADOS
HEMOGRAMA AL INGRESO EN UCI	Leucocitos $6.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $1 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hb 9.3 g/dL, Plaquetas $9 \times 10^3/\mu\text{L}$. Blastos 44%.
BIOQUÍMICA AL INGRESO EN UCI	Función renal y hepática conservadas, con elevación de PCR 94 mg/l, PCT 12 ng/mL, ProBNP 400 pg/mL.
BAL	negativo para hongos, virus, bacterias. Anatomía patológica: negativo para malignidad ni agentes patógenos externos
CMV Y VEB en SP	Negativos
HEMOCULTIVOS	Negativos
UROCULTIVO	<i>Mycoplasma hominis</i> y <i>Ureaplasma urealyticum</i> posibles contaminantes.
CULTIVO VAGINAL	Negativo.
ESTUDIO ANTICUERPOS ANTI-HLA I y II, ANTI-HNA	Paciente: anti-HLA II positivos con especificidad DRB1*07:01. Donante: negativos.
TIPAJE HLA DONANTE	HLA-DRB1 04:01
GS PACIENTE	A +
GS PRODUCTO TRANSFUNDIDO	A +
TCD y TCI	Negativos
ESTUDIO MÉDULA ÓSEA	Medulograma compatible con LMA. CMF LMA 35% de blastos. Biología molecular negativa. FISH pérdida 5q y 7q
HEMOGRAMA AL ALTA DE UCI	Leucocitos $3.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $0.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hb 9.3 g/dL, Plaquetas $9 \times 10^3/\mu\text{L}$. Blastos 30%
BIOQUÍMICA AL ALTA DE UCI	PCR 50 mg/l, PCT 0.32 ng/mL, ProBNP 200 pg/mL. Resto normal

Tabla 2. Resultado de pruebas complementarias pendientes y realizadas al ingreso en la UCI. BAL, lavado broncoalveolar; CMV, citomegalovirus; VEB, Virus Epstein-Barr; HLA, antígenos leucocitarios humanos; GS, grupo sanguíneo; TCD, test de coombs directo; TCI, test de coombs indirecto; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Imagen 5

TRALI	CARACTERÍSTICAS
TRALI tipo I	Ausencia de factores de riesgo de SDRA y se debe cumplir uno de los siguientes criterios: 1. Inicio agudo, hipoxemia (SpO2 basal <90% o FiO2 <300 mmHg), evidencia de edema pulmonar bilateral mediante prueba de imagen, ausencia de dilatación de aurícula izquierda (y si estuviera presente que no se considere factor causante de hipoxemia). 2. Aparición síntomas en las 6 horas tras inicio de la transfusión. 3. Ausencia de relación temporal con otro factor de riesgo de SDRA.
TRALI tipo II	Existen factores de riesgo de SDRA asociados o empeoramiento de SDRA leve basal debido a la transfusión, basado en: 1. Hallazgos descritos en TRALI tipo I. 2. Estado respiratorio basal estable 12 horas antes de la transfusión.
TRALI MEDIADO POR ANTICUERPOS	TRALI NO MEDIADO POR ANTICUERPOS (o no inmunológico)
Causado por anticuerpos del donante presentes en el producto transfundido que reaccionan contra antígenos del receptor. Los anticuerpos incluyen anti-HLA I, anti-HLA II y anti-HNA, aunque no son los únicos. TRALI-reverso: la reacción inmunológica se produce por la presencia de anticuerpos en el receptor que reconocen antígenos presentes en el componente transfundido.	Se debe a la acumulación de mediadores proinflamatorios en las células del producto transfundido, siendo más frecuente cuando los concentrados están próximos a caducar.

Tabla 3. Tipos de TRALI y sus respectivas características según clasificación 2019. Tipos de TRALI en función del mecanismo fisiopatológico. TRALI, transfusion-related acute lung injury; SDRA, síndrome de distrés respiratorio agudo; SpO2, saturación oxígeno arterial periférica; FiO2, fracción de oxígeno inspirado; HLA, antígenos leucocitarios humanos; HNA, antígenos de neutrófilos humanos.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Caso Clínico: Varón de 22 años remitido a la consulta de hemostasia por trombocitopenia persistente moderada (recuento plaquetario en torno a 50.000/ μ L), detectada de forma incidental en controles analíticos rutinarios.

El paciente no presenta antecedentes familiares de trombocitopenia, clínica hemorrágica ni enfermedades sistémicas relevantes. Niega antecedentes personales de patología autoinmune, cardiovascular o infecciosa.

En la anamnesis dirigida, refiere únicamente un episodio de epistaxis que requirió atención médica, sin otra clínica hemorrágica. No ha sido sometido a procedimientos quirúrgicos. Aplicando la escala ISTH-BAT se obtuvo una puntuación de 2, compatible con un fenotipo hemorrágico no patológico. La exploración física es normal, sin hiperlaxitud ni otros rasgos fenotípicos compatibles con síndromes congénitos. No se objetivan xantomas ni xantelasmas.

La analítica muestra función renal y hepática conservadas con LDH normal. El perfil lipídico (colesterol y triglicéridos) se encuentra dentro de la normalidad. El estudio de causas carenciales (hierro, ácido fólico, vitamina B12) resulta negativo. En el hemograma destaca trombocitopenia de 41.000/ μ L, con un volumen plaquetar medio elevado (hasta 19 fL), sin otras citopenias asociadas. La coagulación (TP, TTPa, fibrinógeno) no muestra alteraciones.

Se realiza frotis de sangre periférica (imagen 1) que revela presencia de estomatocitos y marcada anisotrombia, con presencia de plaquetas de gran tamaño, algunas de ellas hipogranulares. Sin otras alteraciones morfológicas.

Ante los hallazgos previamente descritos, y en particular las alteraciones observadas en el frotis, se plantea la posibilidad de una trombocitopenia hereditaria. Por este motivo, se realiza estudio genético mediante secuenciación de nueva generación (NGS), identificándose una variante homocigota en el gen ABCG8 (NM_022437): p.W536Ter. Se trata de una patogénica previamente descrita, compatible con sitosterolemia.

Para confirmar el diagnóstico, se solicita la determinación de esteroides vegetales en plasma, analizados en un laboratorio externo, que muestra elevación marcada de los niveles de sitosterol y campesterol (Figura 1).

Considerando el riesgo conocido de enfermedad cardiovascular prematura asociado a esta entidad, el paciente es derivado a la consulta de Cardiología. Se realizan ecocardiograma y ecografía Doppler de troncos supraaórticos, sin hallazgos patológicos. Asimismo, se realiza ecografía abdominal que

muestra esplenomegalia de 15,5 cm.

Se inicia tratamiento dietético basado en la restricción de alimentos ricos en esteroides vegetales, junto con tratamiento farmacológico con ezetimiba 20 mg al día. A los seis meses del inicio del tratamiento, los niveles de sitosterol se han reducido aproximadamente cinco veces, aunque aún permanecen por encima de la normalidad. Paralelamente, se documenta incremento progresivo del recuento plaquetario, alcanzando 90.000/ μ L.

Hasta la fecha, el paciente no ha presentado nuevos episodios hemorrágicos ni eventos cardiovasculares y mantiene seguimiento por hematología y por cardiología.

DISCUSIÓN

Las trombocitopenias representan un motivo de consulta frecuente en hematología. Pueden ser agudas o crónicas y sus causas son amplias y heterogéneas. Las etiologías más habituales incluyen procesos infecciosos, autoinmunes, consumo periférico o toxicidad medicamentosa. Otras causas menos frecuentes pero que deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial son las trombocitopenias hereditarias. En estos casos, el frotis de sangre periférica puede ser de gran utilidad y orientar la sospecha diagnóstica.

Dentro de las trombocitopenias hereditarias, existen entidades bien caracterizadas como el síndrome de Bernard-Soulier, el síndrome de May-Hegglin o las trombocitopenias asociadas a mutaciones en MYH9, pero también otras mucho menos conocidas, como la sitosterolemia.

La sitosterolemia es una enfermedad autosómica recesiva rara, causada por mutaciones en los genes ABCG5 o ABCG8, que codifican proteínas transportadoras implicadas en la regulación de la absorción intestinal de fitosteroides, facilitando su excreción biliar. La disfunción de estos transportadores conlleva una acumulación progresiva de esteroides vegetales, como el sitosterol y el campesterol, en plasma y tejidos (1,2).

Clásicamente se ha relacionado con la presencia de xantomas tendinosos, hipercolesterolemia refractaria al tratamiento con estatinas y enfermedad cardiovascular precoz. Sin embargo, su expresión clínica es muy variable, y se han documentado casos en los que la única manifestación inicial es hematológica, en forma de anemia hemolítica, estomatocitosis o macrotrombocitopenia. En la figura 2 se recogen las principales manifestaciones clínico-analíticas y su frecuencia relativa (3).

Estudios recientes han sugerido que la acumulación de fitosteroides en las membranas celulares podría alterar la estructura y función de las plaquetas, así como inducir cambios en la membrana eritrocitaria que favorecen la estomatocitosis. Esto explicaría los hallazgos típicos del frotis de sangre periférica (4).

El diagnóstico se basa en la determinación de esteroides vegetales en plasma (mediante cromatografía de gases) que mostrará niveles anormalmente elevados y la confirmación genética

de variantes bialélicas en los genes previamente descritos (mediante paneles multigen o NGS)⁵. Se debe realizar un estudio cardiológico completo orientado a descartar enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo cardiovascular.

El tratamiento consiste en restricción dietética de alimentos ricos en esteroides vegetales (mariscos, margarinas, frutos secos, semillas, aguacate, chocolate...) combinado con tratamiento farmacológico con Ezetimiba, un inhibidor de la proteína NPC1L1, responsable de la absorción intestinal de esteroides (3).

Este caso destaca la importancia de considerar patologías menos frecuentes (entre ellas la sitosterolemia) en el diagnóstico diferencial de trombocitopenia crónica, especialmente cuando el resto de estudios son normales y el frotis muestra alteraciones morfológicas características como son la macrotrombocitopenia y la presencia de estomatocitos. El diagnóstico precoz de esta entidad infradiagnosticada permite instaurar un tratamiento eficaz que puede prevenir complicaciones cardiovasculares y mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes.

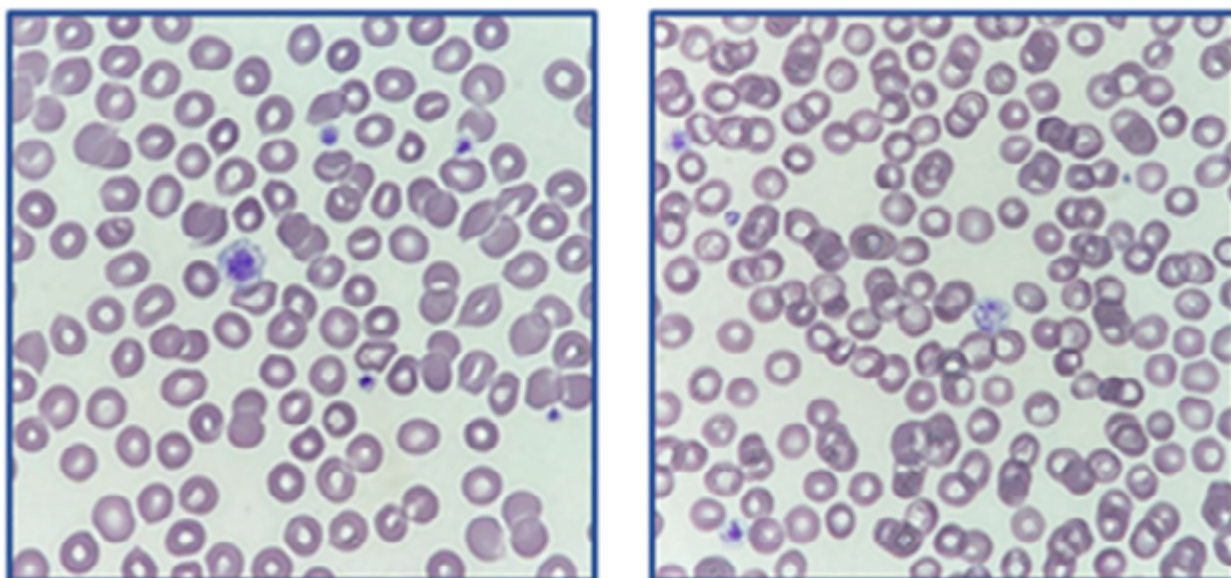
CONCLUSIONES

1. Es imprescindible incluir en el **diagnostico diferencial** de trombocitopenia crónica causas poco frecuentes, siendo fundamental la anamnesis y la exploración física.
2. Las alteraciones morfológicas en el **frotis de sangre** pueden orientar fuertemente la sospecha, como en el caso de la sitosterolemia.
3. El diagnóstico precoz de esta entidad permite instaurar un **tratamiento eficaz** que puede prevenir complicaciones cardiovasculares y mejorar la calidad de vida de los pacientes.
4. Un diagnóstico adecuado puede evitar **tratamientos innecesarios**.

REFERENCIAS:

- 1- Liebeskind, A., Peterson, A. L., -amp; Wilson, D. (2023). Sitosterolemia. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., Endotext. MDText.com, Inc.
- 2- Myrie, S. B., Steiner, R. D., -amp; Mymin, D. (2013). Sitosterolemia. In M. P. Adam (Eds.) et. al., GeneReviews®. University of Washington, Seattle.
- 3- Bastida, J. M., Girós, M. L., Benito, R., Janusz, K., Hernández-Rivas, J. M., -amp; González-Porras, J. R. (2019). Sitosterolemia: Diagnosis, Metabolic and Hematological Abnormalities, Cardiovascular Disease and Management. Current medicinal chemistry, 26(37), 6766–6775.
- 4- Tada, H., Kojima, N., Takamura, M., -amp; Kawashiri, M. A. (2022). Sitosterolemia. Advances in clinical chemistry, 110, 145–169
- 5- Bastida, J. M., Benito, R., González-Porras, J. R., -amp; Rivera, J. (2021). ABCG5 and ABCG8 gene variations associated with sitosterolemia and platelet dysfunction. Platelets, 32(4), 573–577.

Imagen 1



Frotis de sangre periférica (May-Grünwald Giemsa x 100)

Imagen 2

Esteroles	Concentración en plasma	Valores de referencia	Unidades
Colesterol	3.5	2.2 - 6.3	mmol/L
Beta-Colestanol	31	4.3 - 13.9	μmol/L
7-Dehidrocolesterol	5.1	< 3.6	μmol/L
8(9)-Colestenol	0.9	< 1.8	μmol/L
Campesterol	205.9	< 9.9	μmol/L
Sitosterol	594.5	< 10.1	μmol/L

Niveles plasmáticos de esteroides vegetales al diagnóstico.

Imagen 3

HALLAZGOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO	FRECUENCIA
Manifestaciones cutáneas	
- Xantomas	++++
- Xantelasmas	+++
Enfermedad cardiovascular	
- Aterosclerosis prematura	+++
- Muerte súbita	+++
Alteraciones hematológicas	
- Anemia hemolítica	+
- Macrotrombocitopenia +/- estomatocitosis	++
- Anemia ferropénica	+/-
- Clínica hemorrágica	+/-
- Esplenomegalia	+/-
Otras	
- Artritis / artralgias	++++
- Talla baja	+
- Hepatopatía	++
Alteraciones analíticas	
- Hipercolesterolemia	+++
- Aumento de colesterol LDL	+
- Aumento de esteroides vegetales	+++++

Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio en la sitosterolemia

3^{as} **LIBRO DE CASOS**
JORNADAS
RESIDENTES SCLHH

Organiza



ISBN: 978-84-09-79191-0