

XXXVII

REUNIÓN ANUAL
de la Sociedad Castellano
Leonesa de Hematología
y Hemoterapia (SCLHH)

Sala Menor, Hospedería Fonseca
Salamanca

LIBRO DE RESÚMENES

5 y 6 de abril de 2019

www.sclhh.org



SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



Solicitada Acreditación a la Comisión de Formación
Continuada de las Profesiones Sanitarias de la
Comunidad de Castilla y León

ÍNDICE

XXXVII

REUNIÓN ANUAL

de la Sociedad Castellano
Leonesa de Hematología
y Hemoterapia (SCLHH)

Hospedería Fonseca, Salamanca.

5 y 6 de abril de 2019
www.sclhh.org





PONENCIAS

BIOLOGÍA, CLAVES DIAGNÓSTICAS Y PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS EN MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA	8
BIOPSIA LÍQUIDA EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS	10
CÉLULAS CAR: EXPECTATIVAS Y REALIDADES DESDE LA BIOLOGÍA A LA CLÍNICA	13
MANEJO DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DEL ANCIANO EN EL MUNDO REAL	16
ACTUALIZACIÓN EN MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM	19
ACTUALIZACIÓN EN EL LINFOMA DE HODGKIN	23

PREMIOS

CASO CLÍNICO

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS COMO TRATAMIENTO DE INFECCIÓN CRÓNICA, UNA RARA FORMA DE ENFERMEDAD POR VEB	28
NEUTROPENIA CONGÉNITA SEVERA SIN RESPUESTA A G-CSF	32

CASO CITOLÓGICO

RECÉN NACIDA CON SÍNDROME DE DOWN, INSUFICIENCIA RESPIRATORIA, HEPATOMEGALIA E HIPERLEUCOCITOSIS	35
--	----

COMUNICACIÓN ORAL

ACTIVIDAD DE TRASPLANTE ALOGÉNICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA. 1.000 TRASPLANTES ALOGÉNICOS ENTRE 1995 Y 2018	39
EVALUACIÓN SISTEMÁTICA Y ESTANDARIZADA DEL ESTADO GENERAL DE LOS ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE NEOPLASIAS HEMATOPOYÉTICAS EN EL HOSPITAL DE LEÓN: VIABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	42

COMUNICACIONES SELECCIONADAS

CASO CLÍNICO

DISFAGIA PERSISTENTE EN PACIENTE CON LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL EN REMISIÓN COMPLETA TRAS PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO. A PROPÓSITO DE UN CASO	46
ERITROBLASTOPENIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA	50
SÍNDROME NEFRÍTICO Y ESPLENOMEGALIA MASIVA	54



CASO CITOLÓGICO

ERITROFAGOCITOSIS EN UNA LEUCEMIA AGUDA DE FENOTIPO MIXTO	57
REVISIÓN COMPARATIVA DE CASOS CITOLÓGICOS DE LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA (M6). NUEVOS CRITERIOS DEFINITORIOS	61

COMUNICACIÓN ORAL

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR TRATADOS CON ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA (ACODS) EN EL HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA EN EL PERIODO DE SEPTIEMBRE 2013 – OCTUBRE 2018	65
ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL ESPECTRO ETIOLÓGICO Y SISTEMÁTICA DIAGNÓSTICA DE LA HIPERFERRITINEMIA EN EL HOSPITAL SANTIAGO APÓSTOL DE MIRANDA DE EBRO	68
REACCIONES INFUSIONALES CON RITUXIMAB: ¿HAY DIFERENCIA ENTRE EL EMPLEO DEL FÁRMACO ORIGINAL Y DE BIOSIMILARES?	71

PÓSTERES

CASO CLÍNICO

¿ESPLENOMEGALIA?	75
A PROPÓSITO DE UN CASO DE LAL: EL DELICADO EQUILIBRIO HEMOSTÁTICO	78
ABORDAJE PEDIÁTRICO DE LA RECAÍDA EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B COMÚN ..	82
DÉFICIT ADQUIRIDO SEVERO DE IGA EN PACIENTE CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA BURKITT TRAS TRATAMIENTO CON RITUXIMAB	85
DIAGNÓSTICO DE TRES NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS EN EL MISMO PACIENTE	87
ENDOCARDITIS INFECCIOSA Y AGRANULOCITOSIS	91
HEMATURIA AMENAZANTE EN PACIENTE CON GRIPE A	94
HEMOFILIA ADQUIRIDA EN UN PACIENTE DIAGNOSTICADO DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL	98
LESIÓN RECTAL ULCERADA Y ESTENOSANTE EN MUJER DE 81 AÑOS EN TRATAMIENTO POR ARTRITIS REUMATOIDE DE LARGA EVOLUCIÓN	101
LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO	105
LINFOMA DE HODGKIN REFRACTARIO Y AFECTACIÓN EXTRANODAL EN PET	107
MACROTROMBOCITOPENIA, ESTOMATOCITOSIS Y XANTELASMAS	109
MANEJO DE UN SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO EN EL CONTEXTO DE UN PACIENTE CON LESIÓN DE DIEULAFOY	112
MASA GEMELAR EN PACIENTE CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA	114
MASA MEDIASTÍNICA Y DERRAME PLEURAL. A PROPÓSITO DE UN CASO	118



NUEVAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO:

A PROPÓSITO DE DOS CASOS	122
PACIENTE CON LINFOMA ANGIOINMUNOBLÁSTICO REFRACTARIO	125
PANCITOPENIA EN PACIENTE CON SARCOMA DE KAPOSÍ ATÍPICO	128
PLAN INTENSIVO DE RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPEÚTICO EN PACIENTE CON HIPERTRIGLICERIDEMIA EXTREMA POR L-ASPARAGINASA EN EL CONTEXTO DE TRATAMIENTO CON PROTOCOLO SMILE EN LINFOMA T/NK TIPO NASAL	132
RARA COMPLICACIÓN EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE	135
RETOS EN LA MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) MEDIANTE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B (LAL-B) EN TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA DIRIGIDA (ID)	138
SENSIBILIZACIÓN RH POR TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS. A PROPÓSITO DE UN CASO	141
SÍNDROME DE BING-NEEL: UNA ALTERACIÓN NEUROLÓGICA INFRECIENTE EN LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM	145
SÍNDROME DE MARCHIAFAVA-MICHEL. A PROPÓSITO DE UN CASO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA	147
SÍNDROME DIARREICO Y FIEBRE EN PACIENTE CON LINFOMA NO-HODGKIN T. A PROPÓSITO DE UN CASO	150
SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO TRAS TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO	154
SUPERAR UNA COMPLICACIÓN FATAL EMPEORA TU PRONÓSTICO. MIELOMA MÚLTIPLE Y SÍNDROME DE DRESS	156
TROMBOPENIA INMUNE MULTIREFRACTARIA EN RESPUESTA TRAS TRATAMIENTO TRIPLE INMUNOSUPRESOR (AZATIOPRINA, MICOFENOLATO Y CICLOSPORINA)	159
VARÓN JOVEN CON HIPERBILIRRUBINEMIA Y ESPLENOMEGALIA LEVES	162

CASO CLÍNICO-CITOLÓGICO

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA Y MIELODISPLASIA: CONTAR LA DISPLASIA	165
TROMBOCITOSIS EN MUJER DE 47 AÑOS CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE RAYNAUD ...	168

COMUNICACIÓN ORAL

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO	171
COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE INR MEDIDOS CON EL COAGUCHEK-XS Y EL COAGULÓMETRO ESTÁNDAR DE REFERENCIA STAGO STA-R	174
EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON EL COAGULÓMETRO XPRECIA STRIDE™ EN EL CONTROL DEL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES ANTIVITAMINA K	178



FILTROS DE VENA CAVA INFERIOR. REVISIÓN Y ESTADO ACTUAL. EXPERIENCIA DE UN CENTRO	182
IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS VARIANTES GENÉTICAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA EN DIEZ PACIENTES CON SÍNDROME DE HERMANSKY-PUDLAK	187
PLASMOCITOMAS INTRAPARENQUIMATOSOS, UNA ENTIDAD EXCEPCIONAL	191
PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA ADQUIRIDA EN EL TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO	195

PONENCIAS

XXXVII

REUNIÓN ANUAL

de la Sociedad Castellano
Leonesa de Hematología
y Hemoterapia (SCLHH)

Hospedería Fonseca, Salamanca.

5 y 6 de abril de 2019
www.sclhh.org





BIOLOGÍA, CLAVES DIAGNÓSTICAS Y PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS EN MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

JAVIER DE LA RUBIA^{1,2}

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. Peset y ²Universidad Católica de Valencia
"San Vicente Mártir". Valencia, España

INTRODUCCIÓN

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de trastornos que presentan como hallazgo común la formación de trombos en la microcirculación como consecuencia de procesos inflamatorios con daño asociado del endotelio vascular. Desde el punto de vista del laboratorio, las MAT se caracterizan por la presencia de trombocitopenia de consumo de intensidad variable, anemia hemolítica microangiopática (AHMA) con esquistocitos y marcadores de hemólisis (LDH y reticulocitos aumentados). Clínicamente cursan con disfunción multiorgánica de variable intensidad debido a la isquemia tisular asociada a la obstrucción vascular. En este trabajo describiremos brevemente los mecanismos fisiopatológicos, características clínicas y tratamiento de las MAT.

CLASIFICACIÓN

Según su etiología, las MAT se clasifican en primarias o de etiología conocida y secundarias o de etiología desconocida. Las principales entidades dentro de la MAT primarias son la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU) asociado a infección por cepas de *E. coli* enterotoxigénica (STEC-SHU) y el SHU atípico (SHUa) consecuencia de una disfunción congénita en las proteínas que regulan la activación de la vía alternativa del complemento. Entre las MAT secundarias se incluyen una gran variedad de procesos y numerosos fármacos (1).

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS PRIMARIAS

Púrpura trombótica trombocitopénica. La forma adquirida se considera un trastorno de origen autoinmune. Su aparición se debe al déficit de una habitualmente <10% de la metaloproteasa sérica ADAMTS13 que en condiciones fisiológicas actúa fraccionando los multímeros del factor de von Willebrand (FvW) y evita la formación de multímeros de gran peso molecular que pudieran servir de sustrato para la adhesión y agregación de las plaquetas en la microcirculación con el riesgo asociado de oclusión vascular. El desarrollo de anticuerpos (normalmente IgG) anti-ADAMTS13 supone un bloqueo de la acción de ADAMTS13. Como consecuencia, se forman multímeros ultragrandes del FvW facilitando la adhesión plaquetar y la aparición de trombos, oclusión microvascular e isquemia tisular asociada. Las formas congénitas de la PTT son consecuencia de un déficit en la síntesis de ADAMTS13 debido a mutaciones homocigotas o doble heterocigotas del gen de esta enzima (2).

Síndrome hemolítico urémico. Las formas clásicas (STEC-SHU) suelen ir precedidas de un cuadro de diarrea hemorrágica tras una infección, habitualmente intestinal, por cepas enterotoxigénicas de *E. coli* y normalmente son autolimitadas y asociadas a un buen pronóstico. La variante atípica supone aproximadamente el 10% de todos los SHU y es un cuadro muy grave que se acompaña de una elevada mortalidad y un riesgo, también muy alto (hasta en el 50% de los casos) de desarrollar enfermedad renal terminal. Se caracteriza por una activación crónica y no controlada de la vía alternativa del complemento a consecuencia de mutaciones en las proteínas que regulan su actividad (3).



MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS SECUNDARIAS

Las MAT secundarias pueden aparecer asociada a diferentes factores precipitantes como neoplasias, fármacos, infecciones, enfermedades del tejido conectivo, etc. Estas MAT no suelen asociarse a la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13 y los niveles de ADAMTS13, aunque pueden estar bajos, rara vez son inferiores al 20% y, de manera creciente, se están identificando alteraciones en la actividad del complemento en estos pacientes.

TRATAMIENTO DE LAS MAT

Tratamiento de la PTT. La PTT debe ser considerada como una emergencia médica y su tratamiento administrarse de manera inmediata, preferiblemente en las siguientes 4-8 horas tras el diagnóstico. El tratamiento de primera línea incluye los recambios plasmáticos terapéuticos (RPT) empleando plasma fresco congelado (PFC) como solución de reposición y glucocorticoides (4).

El anticuerpo monoclonal anti CD20 rituximab ha mostrado eficacia en la PTT refractaria o en recaída aconsejándose su uso en asociación con RPT en estos casos y recientemente se dispone del nano anticuerpo caplacizumab como terapia asociada a los RPT y la inmunosupresión para el tratamiento de los pacientes con PTT adquirida (5).

Tratamiento del SHUa. En la actualidad el tratamiento de elección de los pacientes con SHUa es la administración, de forma indefinida, del anticuerpo quimérico humanizado eculizumab que actúa inhibiendo la conversión de C5 a C5a. Previamente al inicio del tratamiento con eculizumab el paciente debe ser vacunado frente a *Neisseria meningitidis* (6).

CONCLUSIONES

Las MATs son un conjunto heterogéneo de trastornos con datos clínicos y analíticos muy similares, pero con hallazgos fisiopatológicos y tratamientos diferentes. Dada la gravedad de muchos de estos cuadros debe considerarse el inicio precoz del tratamiento con RPT hasta poder establecer un diagnóstico etiológico definitivo que confirme o descarte la utilidad de este procedimiento. Asimismo, el mayor conocimiento de los mecanismos de desarrollo de algunas de estas MATs como la PTT y el SHUa ha permitido adaptar las terapias disponibles y mejorar considerablemente el pronóstico de estos pacientes. Precisamente, la disponibilidad de tratamientos dirigidos en algunos de estos procesos como el eculizumab en los pacientes con SHUa exigen de los servicios de Hematología el diseño de estrategias que permitan realizar un diagnóstico diferencial e iniciar un tratamiento específico lo más rápidamente posible lo que evitará potenciales complicaciones a largo plazo y redundará, con toda seguridad, en una mejoría del pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Said A, Haddad RY, Stein R, Lerma EV. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Dis Mon. 2014;60:500-4.
2. Contreras E, de la Rubia J, del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M por el Grupo Español de Aféresis. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis Med Clin. 2015;144:331.e1–331.e13.
3. Sinkovits G, Prohászka Z. Update on the role of the complement system in the pathogenesis of thrombotic microangiopathies. Prilozi. 2014;35:115-22.
4. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Canadian Apheresis Study Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1991;325:393-7.
5. Scully M, Cataland RM, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga J, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2019;380:335-46.
6. Keating GM. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. Drugs. 2013;73:2053-66.



BIOPSIA LÍQUIDA EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

BEATRIZ BELLOSILLO

Departamento de Patología. Hospital del Mar. Barcelona

La biopsia líquida ha supuesto un nuevo abordaje para el estudio del perfil molecular de los pacientes con cáncer. Se trata de una técnica diagnóstica mínimamente invasiva que permite capturar la heterogeneidad tumoral genómica intra-paciente. Al ser de fácil obtención se está utilizando también a nivel investigacional para analizar la evolución clonal del tumor así como la monitorización de la enfermedad (Siravegna *et al*, Nat Rev Cancer 2017).

La biopsia líquida incluye la determinación de ADN tumoral circulante (ctADN), células tumorales circulantes, exosomas (pequeñas vesículas liberadas por las células que contienen ADN, ARN y proteínas), ARN plaquetario y ARN tumoral circulante (ctARN). Estas determinaciones pueden realizarse en distintos fluidos, como plasma, líquido pleural, orina, o líquido cefalorraquídeo, entre otros, aunque el más frecuentemente utilizado es el plasma sanguíneo (Wan *et al*, Nat Rev Cancer 2017)

El material más frecuentemente analizado es el ctADN ya que es más abundante en la sangre periférica que las CTCs. El ctADN forma parte de la totalidad del ADN circulante (cfADN). Este se caracteriza por estar constituido por fragmentos de tamaño pequeño (170 pb), que son eliminados de la circulación en aproximadamente 2 horas. Los niveles de cfADN parecen tener valor pronóstico, así niveles elevados se asocian a un peor pronóstico y a una menor supervivencia en la mayoría de los estudios publicados en los que se han estudiado diferentes tipos de tumores. Por otra parte, se ha reportado que, en general, las mutaciones detectadas en plasma se correlacionan bien con las mutaciones detectadas en el tumor, por lo que es un material útil para poder tener una visión global del perfil mutacional del tumor.

Una de las dificultades que presenta el análisis de ctADN es que se encuentra mezclado con cfADN procedente de células no tumorales que lo diluyen y por tanto pueden dificultar la detección de mutaciones y/u otras alteraciones si no se utilizan técnicas lo suficientemente sensibles. Las técnicas mas recomendadas para el análisis de ctADN son la PCR digital o la tecnología BEAMing ya que permiten detectar mutaciones específicas con elevada sensibilidad (detección de mutación presente entre un 0,01-0,1%). Estas tecnologías presentan el inconveniente de que sólo se puede determinar un numero definido de mutaciones en un grupo reducido de genes de forma simultanea. La aplicación de la tecnología de secuenciación masiva que permite un estudio mas amplio de genes, no fue posible inicialmente por su limitada sensibilidad en la detección de mutaciones (presencia de alelo mutado >5%) (Crombie &Armand, Curr Hematol Malig Rep 2019). Más recientemente se han desarrollado abordajes tecnológicos que permiten marcar las moléculas de ADN mediante la incorporación de secuencias cortas de nucleótidos diferentes entre sí y que permiten cuantificar y diferenciar entre sí las moléculas de ADN iniciales. Estas secuencias reciben el nombre de *unique molecular identifiers* (UMIs) y permiten discriminar los errores del proceso de secuenciación de mutaciones reales, lo que permite aumentar la sensibilidad de las técnicas de secuenciación masiva y detectar mutaciones presentes hasta en un 0,1%. Además del estudio del perfil mutacional, también es posible realizar el estudio del ctADN analizando el reordenamiento de los genes que codifican para las cadenas de las inmunoglobulinas (principalmente cadenas pesadas) en el caso de neoplasias linfoides (Herrera &Armand, J Clin Oncol 2017)



APLICACIÓN DE BIOPSIA LIQUIDA EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Los trabajos iniciales en los que se utilizaron muestras de plasma para el estudio de neoplasias hematológicas son de 2004. En este trabajo se analizaba la presencia de ADN leucémico mediante estudio de la pérdida de heterocigosidad en plasma y aspirados de médula ósea, y se observaba que el estudio en plasma podía detectar mejor el ADN procedente de la clona leucémica. Posteriormente, en 2009, se estudio la concentración de ADN circulante en pacientes con diferentes tipos de linfomas, y se observó que los pacientes con linfoma difuso de célula B grande, linfoma de células del manto y linfoma de Hodgkin (LH), presentaban niveles de cfADN mayores que los pacientes con linfoma folicular o los donantes sanos. Además en este estudio se reportó que los niveles elevados de cfADN en LDCBG y en LH se asociaban a una mayor probabilidad de fallo a tratamiento (Hohaus *et al*, Ann Oncol 2009).

Los estudios en plasma en pacientes con LH han permitido estudiar el perfil mutacional de esta entidad de forma muy paralela al estudio realizado a partir de ADN de células Reed-Stenberg microdisecadas, corroborando la fiabilidad del cfADN para estudiar el perfil mutacional del tumor (Spina *et al*, Blood 2018). Asimismo, la monitorización de la presencia de ADN tumoral en plasma permite identificar aquellos casos con una mayor probabilidad de supervivencia libre de progresión.

Hallazgos similares se han reportado para los pacientes con LDCBG. El estudio y monitorización de la presencia de ADN tumoral circulante en base al análisis del clonotipo del reordenamiento del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas permite diferenciar aquellos casos que presentan menor tiempo a la progresión, en base a la cuantificación del ctADN después de 3 ciclos de tratamiento (Roschewski *et al*, Lancet Oncol 2015). Por otra parte, se ha descrito una elevada correlación entre el perfil mutacional del paciente cuando éste se analiza en biopsia tumoral y en ctADN (Rossi *et al*, Blood, 2017). Asimismo, el estudio del ctADN permite, además de monitorizar mutaciones conocidas, detectar la aparición de mutaciones o mecanismo de resistencia.

El papel de la biopsia líquida en otras neoplasias hematológicas como mieloma múltiple o síndromes mielodisplásicos ha sido menos estudiado, pero existen algunos trabajos en los que se ha visto una buena correlación entre los resultados del análisis mutacional en plasma y en médula ósea, por lo que la biopsia líquida también podría constituir una alternativa válida para la caracterización mutacional en estas enfermedades (Manier *et al*, Nat Commun 2018; Yeh *et al*, Blood 2018).

Finalmente es importante tener en consideración a la hora de interpretar los resultados del análisis de mutaciones mediante biopsia líquida, el fenómeno de la hematopoyesis clonal (HC). La HC se define como la presencia de una expansión clonal de células hematopoyéticas portadores de mutaciones somáticas que se detectan en sangre periférica sin que haya evidencia de una enfermedad hematológica, es decir, en individuos aparentemente sanos (Steensma *et al*, 2015). La HC puede aparecer por procesos puramente estocásticos o mediante selección de clonas portadoras de determinadas mutaciones que están ligados a cambios relacionados con la edad y la senescencia de células madre hematopoyéticas (Gale *et al*. 1997; Silver & Jaiswal 2019). El desarrollo de esta expansión clonal se asocia a la adquisición de mutaciones en genes que se suelen asociar con células leucémicas, como por ejemplo: *DNMT3A*, *TET2*, *JAK2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *TP53*, *CBL*, *GNB1*, *BCOR*, *U2AF1*, *CREBBP*, *CUX1*, *SRSF2*, *MLL2*, *SETD2*, *SETDB1*, *GNAS*, *PPM1D* y *BCORL1* (Steensma *et al*, 2015).

En conclusión, la biopsia líquida puede constituir una estrategia complementaria al análisis molecular en tejido. Este tipo de abordaje permite analizar la heterogeneidad tumoral, es aplicable en el momento del diagnóstico, durante la monitorización y en la recaída/progresión del paciente y es útil para monitorizar el perfil mutacional de una forma no invasiva. Sin embargo, la mayoría de los estudios disponibles hasta el momento se han realizado de forma investigacional y es necesaria una estandarización de la metodología para aplicarla adecuadamente en la práctica clínica.



BIBLIOGRAFIA

- Crombie & Armand, Curr Hematol Malig Rep. 2019 Feb;14(1):11-21.
- Gale RE, Fielding AK, Harrison CN, et al. Br J Haematol. 1997;98(3):512-519.
- Hattori K, Sakata-Yanagimoto M, Suehara Y, et al. Cancer Sci. 2018 Jan;109(1):225-230.
- Herrera & Armand, **J Clin Oncol**. 2017 Dec 1;35(34):3877-3887.
- Hohaus S, Giachelia M, Massini G, et al. Ann Oncol. 2009 Aug;20(8):1408-13.
- Manier S, Park J, Capelletti M, et al. Nat Commun. 2018 Apr 27;9(1):1691.
- Rogers A, Joe Y, Manshouri T et al, Blood. 2004 Apr 1;103(7):2799-801.
- Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S, et al Lancet Oncol. 2015 May;16(5):541-9.
- Rossi D, Diop F, Spaccarotella E, et al . Blood. 2017 Apr 6;129(14):1947-1957.
- Scherer F, Kurtz DM, Newman AM, et al. Sci Transl Med. 2016 Nov 9;8(364):364ra155.
- Silver AJ, Jaiswal S. Adv Cancer Res. 2019;141:85-128
- Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Nat Rev Clin Oncol. 2017 Sep;14(9):531-548.
- Spina V, Bruscaggini A, Cuccaro A, et al Blood. 2018 May 31;131(22):2413-2425.
- Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S et al. Blood 2015; 126(1): 9–16.
- Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J et al. Nat Rev Cancer. 2017 Apr;17(4):223-238.
- Yeh P, Dickinson M, Ftouni S, et al. Blood. 2017 Mar 23;129(12):1685-1690. doi: 10.



CÉLULAS CAR: EXPECTATIVAS Y REALIDADES DESDE LA BIOLOGÍA A LA CLÍNICA

DOLORES CABALLERO BARRIGÓN

Hospital Universitario, Salamanca

La inmunoterapia ha sido un tratamiento eficaz en las hemopatías desde que el trasplante alogénico demostró su eficacia tanto en leucemias como en enfermedades no malignas como la aplasia medular o la talasemia. La demostración clara del efecto curativo (antileucemia) del trasplante alogénico se puso en evidencia en primer lugar tras la observación de que el riesgo de recaída en pacientes con leucemia aguda linfoblástica era mayor en enfermos en los que el donante era un hermano gemelo que en aquellos trasplantados a partir de células de médula ósea HLA idénticas. Posteriormente se demostró como la infusión de linfocitos del donante eran capaces de conseguir respuestas moleculares en pacientes con Leucemia Mieloide crónica que recaían tras trasplante alogénico. Otro ejemplo de la eficacia de la inmunoterapia en hemopatías es la utilización de Ac Mo en enfermos con Linfoma B (anti CD20), Leucemia linfoblástica aguda (Anti CD19/antiCD20), LMA (AntiCD33), AntiCD 30 en Linfoma de Hodgkin y LNH T anaplásico, etc.

En la actualidad, el desarrollo de la inmunoterapia se está llevando a cabo no sólo con AC bi específicos y anticuerpos que estimulan el sistema inmune (Inhibidores de check point) sino también con células CAR-T. Los receptores Antigénicos quiméricos (CAR) son receptores recombinantes que proporcionan tanto la unión al Ag como la activación de las células T. Una única molécula dirige la respuesta inmune celular específica contra un Ag (CD 19). Las células CAR-T desarrolladas hasta la fecha son autólogas. Estos tratamientos con células CAR-T han irrumpido en la terapia oncohematológica con la aprobación de dos CAR-T CD19 en y pacientes con LLA B CD 19 positiva refractaria en pacientes hasta 25 años de edad (Kymryah, Novartis) y en pacientes con LBDCG y Linfoma B Folicular transformado refractario al menos a 2 Líneas (Kymryah, Novartis) y Yescarta, Gilead; incluyendo también este segundo a pacientes con LBDCG primario Mediasínico. Los resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo en estas dos entidades con los dos CAR-T han demostrado que al menos el 40% de los pacientes están libres de enfermedad a los 18 meses, datos muy positivos, considerando que se trataba de pacientes de muy mal pronóstico.

La producción de las células CAR-T requieren la extracción de linfocitos al paciente mediante un proceso de aféresis, posteriormente las células deben enviarse al lugar de manufactura de ambas empresas (Novartis y Gilead), donde serán expandidas y modificadas y tras su congelación, serán reenviadas al lugar donde el enfermo será tratado. Hasta la fecha esta manufactura se realiza exclusivamente en dos laboratorios. Debido además a la complejidad del proceso, son necesarias al menos 4 semanas entre la aféresis y la devolución de las células, esto unido a que hoy los pacientes deben esperar semanas hasta que se les realiza la aféresis, hacen que la accesibilidad de los pacientes sea limitada. Antes de recibir las células el paciente deberá recibir un tratamiento linfodepletivo (ciclofosfamida y fludarabina). El tiempo medio de ingreso de los pacientes es de tres a cuatro semanas.

Además de estos dos CAR-T, que podemos llamar comerciales, en España existe un CAR-T académico, desarrollado por El Hospital Clínic de Barcelona, también CD19 y que está siendo testado en un ensayo Fase II financiado entre otros por el Instituto Carlos III. Este ensayo incluye el tratamiento de pacientes con LLA (sin límite de edad), Linfomas refractarios y Leucemia Linfática Crónica B.

En cuanto a las complicaciones de terapia CAR-T, el síndrome de liberación de citosinas y la toxicidad neurológica son los más frecuentes, que pueden aparecer según los datos publicados en más del 90 % y 30 % de los casos de grado III. Esto hace que el manejo sea complejo, requiriendo una colaboración



multidisciplinar (hematólogos, Intensivistas, Neurólogos, enfermería, etc). Por tanto, en la actualidad debe administrarse en centros con infraestructura y entrenamiento adecuados. En general, en la mayoría de los centros, su administración se realiza en las Unidades de Trasplante hematopoyético alogénico, por considerar que al ser este uno de los procedimientos médicos más complejos, el manejo de los pacientes tratados con células CAR-T podría llevarse a cabo mejor en estas Unidades. Por supuesto, otras Unidades, aunque. El buen manejo no es naturalmente exclusivo de las mismas. Al final, lo que se requiere es un aprendizaje que. Puede llevarse a cabo en distintas Unidades de los Servicios de hematología, que es donde se tratan mayoritariamente en nuestro país los pacientes con leucemia linfoblástica y linfoma difuso de célula grande de adultos y pediátricos que es para los que existe indicación. En nuestro país, el ministerio acaba de determinar que 8 centros de adultos y 3 de niños podrán administrar. Esta terapia en las indicaciones aprobadas.

Además de otros CAR-T académicos en desarrollo, Kite, Celgene y Gilead están promoviendo ensayos clínicos a nivel mundial no sólo en LLA y Linfomas, sino. También en MM. Varios centros participan en estos ensayos en nuestro país. Destacar que, dos de ellos, fase III, incluyen pacientes con LBDCG en segunda línea de tratamiento, siendo la rama control el tratamiento estándar, es decir la terapia de rescate con ESHAP o similar seguida de trasplante autólogo.

Salamanca, centro de referencia para trasplante hematopoyético para nuestra comunidad y para Extremadura, con más de 1000 trasplantes alogénicos y más de 1500 T autólogos realizados y con una sala de terapia celular que ha administrado más de 600 unidades de células mesenquimales, apostó por esta terapia y es uno de los 8 centros de adultos seleccionados en nuestro país. Además está participando en un ensayo clínico en Linfoma y próximamente en MM.

Nuestro Servicio ha desarrollado una Unidad multidisciplinar que incluye a hematología, Medicina Intensiva, Neurología, Farmacia, enfermería y por supuesto con el compromiso de la Dirección /Gerencia hospitalaria y de la Consejería de Sanidad.

Esta estrategia terapéutica con células CAR-T no ha hecho más que empezar. Se necesita un mayor conocimiento de las toxicidades y de la eficacia a largo plazo en LLA y LBDCG; nuevas indicaciones y nuevos. CAR-T, no sólo autólogos sino también alogénicos y no sólo en hemopatías sino también en tumores sólidos surgirán en los próximos años. Hoy. Es un tratamiento costoso y muy complejo, que requerirá en el futuro diseños más simples que permitan que estos tratamientos dejen de ser tan costosos y puedan utilizarse. En el mayor número de pacientes. Otra era. Apasionante en la hematología comienza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kolb, H. J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 112, 4371–4383 (2008).
2. Maude, S. L. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N. Engl. J. Med.* 371, 1507–1517 (2014).
3. Kochenderfer, J. N., Yu, Z., Frasheri, D., Restifo, N. P. & Rosenberg, S. A. Adoptive transfer of syngeneic T cells transduced with a chimeric antigen receptor that recognizes murine CD19 can eradicate lymphoma and normal B cells. *Blood* 116, 3875–3886 (2010).
4. Kochenderfer, J. N. et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood* 116, 4099–4102 (2010).
5. Kochenderfer, J. N. et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood* 119, 2709–2720 (2012).
6. Schuster, S. J. et al. Sustained remissions following chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) in patients with relapsed or refractory CD19+ lymphomas [abstract]. *Blood* 126, 183 (2015).



7. Locke, F. L. et al. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol. Ther.* 25, 285–295 (2017).
8. Schuster SJ. CD19-directed CAR T cells gain traction. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):2-3. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30900-8. Epub 2018 Dec 2. No abstract available. PMID: 30518503
9. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Mielke S, Magenau JM, Holte H, Pantano S, Pacaud LB, Awasthi R, Chu J, Anak Ö, Salles G, Maziarz RT; JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30501490



MANEJO DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DEL ANCIANO EN EL MUNDO REAL

FERNANDO RAMOS ORTEGA

*Unidad de Hematología Clínica. Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario de León*

El manejo del paciente anciano con LMA en nuestros hospitales sigue siendo un desafío. Cada vez vemos más casos de LMA en mayores de 70 años y no existe un tratamiento estándar para ellos y mucho menos una *aproximación estandarizada para la toma de decisiones* en estos casos. Cada centro trata de salir de la situación de la mejor manera posible, para lo que utiliza su propio criterio, individual o de grupo, basado en las recomendaciones de expertos y grupos de trabajo, que suelen adoptar la forma de *Guías Terapéuticas*.

En los pacientes con LMA en este grupo de edad, el *nivel de evidencia sobre el impacto pronóstico de la enfermedad residual medible y las diferentes conformaciones genéticas* es menor que en los pacientes más jóvenes, pero se va disponiendo de los primeros datos. También existe en ocasiones resistencia por parte del paciente o su familia (o cierto reparo por parte del personal sanitario) para la realización de punciones medulares evolutivas que permitan documentar en detalle la evolución de la enfermedad, aunque afortunadamente van mejorando nuestras habilidades para analizar la *evolución de la enfermedad a partir de muestras de sangre periférica*.

Una vez tomada en colaboración con el paciente la *ruta terapéutica* a seguir (curativa, modificadora de la historia natural pero prescindiendo de un horizonte curativo, o en algunos casos puramente paliativa), la siguiente dificultad es la disponibilidad administrativa de los fármacos sobre los que existe evidencia científica de actividad terapéutica y que pudieran ser adecuados para nuestros pacientes. Aunque el mundo es global, está agrupado en "regiones" administrativas (territorio FDA frente a territorio EMA, comunidades autónomas, hospitales y otros "reinos") alrededor de las cuales se erigen cual murallas multitud de barreras que dificultan el *acceso a los fármacos más novedosos en condiciones de equidad*.

El acceso a los fármacos más prometedores en el contexto de ensayos clínicos también se ve limitado en este grupo de edad, tanto por los *criterios de selección* habituales en este tipo de estudios (con mucha frecuencia restrictivos y con un objetivo explicativo) como por las *circunstancias personales (resistencia al cambio) y sociales (apoyo social variable)* en estos pacientes. A veces las dificultades surgen en el lado hematológico porque para algunos de nosotros la exposición a nuevos agentes debería hacerse tras agotar la quimioterapia de rescate convencional mientras para otros debería ser tan precoz como fuera posible, en vista de la ausencia, no ya de un estándar de tratamiento de rescate, sino de un estándar de tratamiento de primera línea.

Con respecto al trasplante hematopoyético, la *barrera psicológica y estadística de los 70 años*, en incluso la barrera administrativa de los 65 años para el inicio de la búsqueda de un donante no-emparentado, siguen siendo realidades tozudas. El trasplante de cordón queda muy lejos de ser útil en estas edades, pero afortunadamente el trasplante familiar haploidéntico nos permite cierto margen de maniobra. La inmunoterapia, ya sea la basada en herramientas celulares modificadas o mediante la utilización de nuevos anticuerpos monoclonales, quizá pueda mejorar los resultados o reducir la necesidad del trasplante alogénico en nuestros pacientes, pero queda mucho camino por recorrer también en este grupo de edad que se caracteriza biológicamente por una tolerancia limitada a las situaciones de estrés.



El escenario podría mejorar si fuéramos capaces de establecer un *protocolo homogéneo y validado para evaluar el estado general de nuestros mayores*, si se adoptara un enfoque pragmático en el diseño de los ensayos clínicos, se desarrollara y dotase económicamente la Ley de Dependencia y si algún fármaco o combinación consiguiera, tras una exposición a corto plazo, multiplicar de forma significativa la supervivencia global de estos pacientes sin comprometer su calidad de vida ni poner a prueba los presupuestos sanitarios. Queda mucho camino por recorrer, pero ya sabemos que... “se hace camino al andar”.

REFERENCIAS

1. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines (Version 1.2019). Acute Myeloid Leukemia. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf. Accessed February 19, 2019.
3. National Institute for Health Care and Excellence. Haematological cancers: improving outcomes (NG47). <http://www.nice.org.uk>. Accessed February 19, 2019.
4. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-64.
5. PETHEMA. Recomendaciones PETHEMA 2014 para el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda en pacientes de edad mayor o igual a 65 años y/o en aquellos no candidatos a quimioterapia intensiva.
6. Sanz MA, Iacoboni G, Montesinos P, Venditti A. Emerging strategies for the treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2016;95(10):1583-93.
7. Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125(5): 767-74
8. Ramos F, Thépot S, Pleyer L, et al; European ALMA Investigators. Azacitidine frontline therapy for unfit acute myeloid leukemia patients: clinical use and outcome prediction. *Leuk Res*. 2015;39(3):296-306.
9. Falantes J, Pleyer L, Thépot S, et al; European ALMA+ Investigators. Real life experience with frontline azacitidine in a large series of older adults with acute myeloid leukemia stratified by MRC/LRF score: results from the expanded international E-ALMA series (E-ALMA+). *Leuk Lymphoma*. 2018;59(5):1113-20.
10. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, et al; GAH Group. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(5):353-61.
11. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295(7):801-8.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines (Version 1.2019). Older Adult Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdfsenior.pdf. Accessed February 19, 2019.
13. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2326-47.
14. Michaelis LC, Klepin HD, Walter RB. Advancements in the management of medically less-fit and older adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(8):865-82.



15. Döhner H, Dolnik A, Tang L, et al. Cytogenetics and gene mutations influence survival in older patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or conventional care. *Leukemia*. 2018;32(12):2546-57.
16. Paiva B, Martínez-Cuadron D, Bergua Burgues JM et al. Role of Measurable Residual Disease (MRD) in Redefining Complete Response (CR) in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML): Results from the PETHEMA-FLUGAZA Phase III Clinical Trial. *Blood*. 2018;132:433.
17. Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K, et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1668-79.
18. Gorin NC, Labopin M, Pabst T, et al; Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Unrelated matched versus autologous transplantation in adult patients with good and intermediate risk acute myelogenous leukemia in first molecular remission. *Am J Hematol*. 2017;92(12):1318-23.
19. Appelbaum FR. Impact of allogeneic hematopoietic cell transplantation on the outcome of older patients with acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(4):320-6.
20. Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplant with post-transplant cyclophosphamide and peripheral blood stem cell grafts in older adults with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1736-43.
21. Schetelig J, de Wreede LC, van Gelder M, et al. Late treatment-related mortality versus competing causes of death after allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2018 Dec 20. doi: 10.1038/s41375-018-0302-y. [Epub ahead of print]
22. Zeiser R, Beelen DW, Bethge W, et al. Biology-driven approaches to prevent and treat relapse of myeloid neoplasia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Jan 15. pii: S1083-8791(19)30065-5.
23. Halpern AB, Walter RB, Estey EH. Outpatient induction and consolidation care strategies in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2019;26(2):65-70.
24. Cheng HW, Li CW, Chan KY, et al. End-of-life characteristics and palliative care provision for elderly patients suffering from acute myeloid leukemia. *Support Care Cancer*. 2015;23(1):111-6.



ACTUALIZACIÓN EN MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

RAMÓN GARCÍA SANZ

Hospital Universitario de Salamanca

La Macroglobulinemia de Waldenström se define por la presencia de un linfoma linfoplasmocítico que infiltra la médula ósea en el que las células tumorales son capaces de sintetizar y secretar a la sangre cantidades elevadas de inmunoglobulina M (IgM) monoclonal.^{1,2} Fue descrita por Jan Waldenström en 1944 como “anemia, diátesis hemorrágica, linfadenopatías, infiltración linfoplasmocitaria en medula ósea y elevación de globulinas séricas (macroglobulinas)”. Un diagnóstico exacto requiere descartar otras neoplasias linfoides de células B pequeñas en las que también puede haber cierta diferenciación plasmocitaria, en especial leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC) y linfomas de la zona marginal (LZM). También hay que descartar el linfoma linfoplasmocítico (LLP) puro, que se asocia a paraproteína monoclonal en 2/3 de los casos: el LLP carece de infiltración de la MO o el componente M no es IgM.

La MW es poco frecuente. En España unos 3,1 casos por millón de habitantes y año.³ No obstante, su aumento paulatino con la edad hace que llegue a casi 30 a los 80 años. Representa el 3% de todas las gammopatías monoclonales (17% de las IgM), el 2% de los linfomas, y el 6% de los SLP-B. Afecta mayoritariamente a pacientes de edad avanzada (mediana 71 años) y es más frecuente en varones (70%) de raza blanca.

Se cree que la MW se debe a un proceso de transformación neoplásica que acumula fenómenos oncogénicos secuenciales. Hay cambios genéticos entre diagnóstico y progresión (evolución clonal), de modo que van apareciendo subclones cada vez más proliferativos, menos secretores y más resistentes al tratamiento.⁴ El primer evento oncogénico sería la aparición de la mutación MYD88 L265P en una célula con reordenamiento de los genes de las Igs que ha sufrido la hipermutación somática IgH pero que es incapaz de llevar a cabo el proceso de cambio de clase sobre el que se van acumulando mutaciones en numerosos genes como CXCR4 (40%), CD79B (n=5, 8%), HIST1H1E (n=4, 7%), MYBBP1A (n=3, 5%), ARID1A y HIST1H1B (n=2, 3% para ambos).^{5,6}

Para diagnosticar la MW es *obligatoria* demostrar un LLP en la *biopsia* ósea. En el *aspirado medular* de la MW se ve una población polimorfa, con cantidad variable de linfocitos y linfoplasmocitos, así como algunas células plasmáticas, y son frecuentes los mastocitos. Si hay alguna adenopatía se recomienda la biopsia y descartar otros linfomas, en especial el PET-TC es positivo.

La MW tiene un curso crónico y puede permanecer estable durante años sin síntomas importantes. El primer síntoma suele ser astenia progresiva, seguido de hemorragias, manifestaciones neurológicas y adenopatías.³ Hasta un 20% de los casos tienen manifestaciones iniciales inusuales: respiratorias, oculares, insuficiencia renal, síntomas cutáneos, etc. El diagnóstico también puede ser casual, al ver un proteinograma con componente M o una VSG elevada en un estudio realizado por otra causa.

Es necesario hacer una evaluación detallada por sistemas para tener un buen control de los pacientes. Los síntomas y signos clínicos de la MW se deben al crecimiento e infiltración tumoral o a la presencia de la paraproteína IgM. La enfermedad es poco agresiva por lo que los síntomas suelen ser leves. El 25-50% de los pacientes presentan un cuadro constitucional (astenia, anorexia, pérdida de peso) más o menos evidente.³ Puede haber citopenias periféricas, en especial anemia, agravada por hemodilución secundaria a hipervolemia o hiperviscosidad. Sólo un 15-30% de los casos tiene hepatomegalia, esplenomegalia o adenopatías palpables. La infiltración extraganglionar es poco frecuente y generalmente con poca repercusión clínica.³



Las concentraciones elevadas de IgM aumentan la viscosidad sanguínea y provocar un **síndrome de hiperviscosidad** (10-20% de los casos).² No hay relación directa entre cantidad de IgM y síntomas, pero si la concentración es <30 g/L casi nunca hay. Las manifestaciones clínicas son: i) *neurológicas y oculares*: cefalea, confusión, vértigo, somnolencia y estupor progresivos, y al final convulsiones y coma. En el fondo de ojo pueden verse imágenes vasculares en "ristra de salchichas", así como exudados, hemorragias, desprendimientos serosos, microaneurismas, papiledema e incluso oclusión de la vena central de la retina. Si el SNC está infiltrado, hablamos de *Síndrome de Bing & Neel*.⁷ ii) *cardíacas*, como insuficiencia cardíaca, y iii) *hemorrágicas*, en especial epistaxis.

La IgM se comporta como **crioglobulina** en el 10-20% de los pacientes, pero sólo de clínica en la cuarta parte de ellos en forma de fenómeno de Raynaud, necrosis acra (oreja, nariz, dedos) y púrpura vascular. Más raras son urticaria, acrocianosis, úlceras supramaleolares, "*livedo reticularis*", artralgias o insuficiencia renal.

Por último, la IgM puede tener actividad anticuerpo y provocar diátesis hemorrágica por alteraciones plaquetarias, defectos de coagulación (IgM anti-factores), anticoagulante lúpico dando riesgo, crioaglutinina fría (fenómeno de Raynaud, anemia hemolítica) o déficit del complemento. También puede producir polineuropatía periférica desmielinizante crónica, en especial si tiene comportamiento anti-MAG, alteraciones renales o Amiloidosis. Finalmente, puede haber poliartralgia, edema angioneurótico y malabsorción intestinal. El síndrome de Schnitzler es una urticaria crónica por depósito intradérmico de IgM que se trata con Anakinra (anti-IL6).³

En el hemograma, el 50-70% de los enfermos tiene anemia de etiopatogenia múltiple. No suele haber anomalías de leucocitos, pero hay linfocitosis monoclonal en el 20% de los pacientes. Neutropenia y trombopenia aparecen en <20% de los casos, generalmente leves. En el frotis es característico el hallazgo de hematíes apilados por la paraproteïnemia (fenómeno de *rouleaux*). La bioquímica de los pacientes con MW suele ser normal. Hay hipergammaglobulinemia monoclonal y VSG aumentada. La IgM está elevada y se identifica bien por inmunoelectroforesis o inmunofijación. No suele haber inmunoparesis.³ La proteinuria Bence Jones es poco frecuente (<30%) y escasa (<2 g/24 horas). Las cadenas ligeras libres (FLC) son menos útiles en MW que en MM, aunque pueden tener valor pronóstico.

El inmunofenotipo de la MW no es patognomónico, pero facilita el diagnóstico. En la médula ósea es característica la coexistencia de CP y linfoplasmocitos cuyo patrón es CD19⁺⁺, CD20⁺⁺, CD22⁺, CD79a⁺, sIgM⁺, cIgM⁺, CD5⁻, CD23⁻, CD103⁻, CD11c⁻, CD10⁻, CD25⁺, CD22^{+débil}.⁸ El perfil de la CP en la MW es CD38⁺⁺CD19^{++/-}CD56⁻CD45⁺⁺CD20⁺, casi normal, salvo por restricción de cadena ligera.

El 22-60% de los casos tienen del(6q), siendo más raras otras alteraciones: traslocaciones IgH, del(13q) y del(17p). El gen *MYD88* está mutado en >90% de los casos, casi siempre como L265P. También está presente en el 50-80% de las GMSI de tipo IgM, 2% de las LLC y 20% de linfomas difusos de célula B grande (sobre todo tipo ABC). *CXCR4* está mutado en 40% de los casos.

La MW tiene un curso crónico y progresivo, con una supervivencia media superior a 5 años y con, al menos un 30% de pacientes vivos a los 10 años del diagnóstico. El IPSS (*International Prognostic Scoring System*) incluye que 5 variables con mal pronóstico: anemia (Hb ≤115 g/L), trombopenia (≤100x10⁹/L), componente M >70 g/L, edad >65 años y β2-microglobulina >3 mg/L.

Los criterios de tratamiento se basan en la aparición de algunos de los siguientes síntomas o signos: 1) síntomas B o fatiga; 2) hiperviscosidad; 3) linfadenopatía sintomática o voluminosa (≥ 5 cm); 4) hepatomegalia y/o esplenomegalia sintomática; 5) organomegalia sintomática y/o infiltración de tejidos y órganos; 6) neuropatía periférica por MW; 7) crioglobulinemia sintomática; 8) anemia por crioaglutinina; 9) trombocitopenia y/o anemia hemolítica inmune; 10) nefropatía relacionada con MW; 11) amiloidosis relacionada con MW; 12) hemoglobina ≤10 g/dL; 13) recuento de plaquetas <100 x 10⁹/L.

Hay dos grupos de fármacos para la MW:⁹ 1) tradicionales, con Anti-CD20 sólo o en asociación, incluyendo alquilantes, bendamustina o inhibidores del proteasoma; y 2) nuevos, que incluyen inhibidores de la Tirosín Kinasa de Bruton (Ibrutinib, Acalabrutinib y Zanubrutinib), inmunomoduladores e inhibidores



de *mTOR*. Se puede considerar también el mantenimiento y trasplante. El último consenso da como primera opción de tratamiento Anti-CD20, en monoterapia, o mejor combinado, para el tratamiento de primera línea en pacientes con MW. Si los pacientes no son candidatos a quimioinmunoterapia, se puede usar ibrutinib. El tratamiento de rescate se basa en los mismos fármacos, variando si recaída tardía o precoz, o resistencia primaria. En el primer caso, se reutiliza el mismo agente si la respuesta fue buena, aunque se puede cambiar. En el segundo caso es necesario cambiar, pero aquí es muy recomendable usar ibrutinib, el mejor fármaco por ahora en 2ª línea.

Rituximab solo consigue respuestas del 30-60% y poco tóxico, pero las respuestas son cortas (7-16 meses).⁹ Además, las respuestas tardan y se han descrito aumentos transitorios iniciales en la IgM ("flare" o "llamarada") que duran 1-3 meses. Hay que prevenir síntomas por hiperviscosidad y no hay interpretar erróneamente este fenómeno como progresión. Ofatumumab se puede usar si hay intolerancia al Rituximab.

Para combinar con rituximab, el fármaco preferido es la ciclofosfamida, incluso con purinas, con respuestas globales >90%, incluso completas (~20%), aunque con mucha toxicidad. Con R-CHOP las respuestas globales son del 91% (9% completas), con >4 años de duración. No obstante, sin adriamici-na y vincristina la eficacia es semejante y la toxicidad menor. El esquema más común es DRC: respuesta global, 83% (7% RC) y SLP del 80% a 2 años. Rituximab y bendamustina (R-Benda) proporciona del 95% con SLP de 69 meses. Sin embargo, puede producir neutropenias y no es infrecuente tener que usar 4 ciclos en lugar de los 6 recomendados. En 2ª línea, R-benda obtiene respuestas en torno al 80%, de más de 2 años de duración. Rituximab con bortezomib en 2ª línea, obtiene respuesta cercanas al 70%, mientras que en 1ª línea, el esquema BDR (añade dexametasona), da respuestas del 85% (~20% RC) y SLP de 43 meses.⁹ Dado que con bortezomib puede haber neurotoxicidad, también se puede usar carfilzomib, que combinado con rituximab y dexametasona arroja resultados sin neurotoxicidad y RG del 87% y la SLP >65% a los 15 meses.

Las altas dosis de quimioterapia y el TPH autólogo o alogénico son factibles, pero resulta muy complejo interpretar sus resultados. Son para ser considerados como una alternativa posible en MW a partir de 2ª ó 3ª línea.

En cuanto a los nuevos tratamientos, aunque hay varias posibilidades (inmunomoduladores, inhibidores de *mTOR*, inhibidores de BCL2), sólo hablaremos de los inhibidores de BTK. Ibrutinib es el primero disponible, muy eficaz en síndromes linfoproliferativos similares. La mutación MYD88 L265P es un potente estimulante del BCR, favoreciendo una sobre-activación de BTK y la vía de NF- κ B, por lo que sus inhibidores están muy justificados en MW. Treon et al,¹⁰ mostraron excelentes resultados con ibrutinib en 63 pacientes sintomáticos que habían recibido al menos una línea de tratamiento. La respuesta global fue del 91%, con una proporción de RP del 73%, SLP del 69% y una SG del 95% a los 2 años. La toxicidad fue baja, con neutropenia y trombocitopenia G2-3 en el 22% y 14% de los pacientes, respectivamente. Esta eficacia y tolerancia fue confirmada después en el estudio INNOVATE con ibrutinib como agente único en 31 pacientes con MW en recaída/refractaria (RG 90%, con SLP y SG a 18 meses del 86% y 97% respectivamente, y 61% y 84% a los 3 años).¹¹ Estos resultados motivaron un ensayo fase III que comparó un grupo control tratado con rituximab y otro con rituximab más ibrutinib. Las respuestas fueron superiores con ibrutinib (Globales, 95% vs 48%; Mayores, 78% vs 32%), así como la SLP (76% vs. 31% a tres años), aunque todavía es pronto para ver diferencias en SG (93% vs 90%, $p>0.05$).¹² Los resultados son mejores en los pacientes MYD88 positivos y peores en los CXCR4 positivos.

REFERENCIAS

1. Owen RG, Treon SP, Al Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003;30(2):110-115.



2. Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;175(1):77-86.
3. Garcia-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, et al. Waldenstrom macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematol*. 2001;115(3):575-582.
4. Jimenez C, Alonso-Alvarez S, Alcoceba M, et al. From Waldenstrom's macroglobulinemia to aggressive diffuse large B-cell lymphoma: a whole-exome analysis of abnormalities leading to transformation. *Blood Cancer J*. 2017;7(8):e591.
5. Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123(11):1637-1646.
6. Jimenez C, Prieto-Conde MI, Garcia-Alvarez M, et al. Unraveling the heterogeneity of IgM monoclonal gammopathies: a gene mutational and gene expression study. *Ann Hematol*. 2018;97(3):475-484.
7. Castillo JJ, D'Sa S, Lunn MP, et al. Central nervous system involvement by Waldenstrom macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study. *Br J Haematol*. 2016;172(5):709-715.
8. Paiva B, Montes MC, Garcia-Sanz R, et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenstrom's clone in IgM-MGUS and Waldenstrom's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia*. 2014;28(1):166-173.
9. Garcia-Sanz R, Jimenez C, Gonzalez De La Calle V, Sarasquete ME. A safety profile of medications used to treat Waldenstrom's macroglobulinemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(6):609-621.
10. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1430-1440.
11. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iINNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):241-250.
12. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2399-2410.



ACTUALIZACIÓN EN EL LINFOMA DE HODGKIN

ANNA SUREDA

Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia-Hospitalet, Barcelona

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia de células B. Su incidencia cruda en Europa es de 2,3 y la mortalidad de 0,4 casos/100.000 habitantes/año. Es algo más frecuente en hombres que mujeres y los adultos jóvenes con edades comprendidas entre 20 y 40 años son los más frecuentemente afectados. Desde el punto de vista histológico, el 95% de los casos quedan clasificados con LH clásico (LHc) y sólo el 5% de LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN).

El diagnóstico patológico debe realizarse a partir de una biopsia de un ganglio linfático o de una muestra suficientemente grande como para disponer de material congelado y muestras fijadas en formol. En el LHc, la presencia de células de Reed-Sternberg, CD30 y CD15 positivas, en ocasiones positivas para el CD20 y negativas para el CD45, es necesaria para realizar el diagnóstico.

Ante la sospecha de un LH, es necesaria la realización de una historia clínica completa detallando la presencia / ausencia de síntomas B u otros síntomas potencialmente relacionados con la enfermedad de base como la astenia, prurito y dolor esternal inducido por la ingesta de alcohol, así como una exploración física detallada. El estudio de extensión debe de incluir una tomografía computarizada (TAC) así como la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC). Debido a la elevada sensibilidad de la PET para determinar afectación medular, no es necesaria la biopsia de médula ósea para el diagnóstico / estudio de extensión de pacientes con LH. Se debe de realizar si la PET no está disponible.

En el momento actual, seguimos utilizando la clasificación de Ann Arbor para estadiar los pacientes de LH: estadios iniciales favorables (sin factores de mal pronóstico), estadios iniciales desfavorables (/con factores de mal pronóstico) y estadios avanzados.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

La combinación de dos / tres ciclos de quimioterapia tipo ABVD y radioterapia (RT) fraccionada constituye el tratamiento estándar de los pacientes que debutan en estadios iniciales y sin factores de mal pronóstico. Un estudio multicéntrico del grupo alemán demostró que los resultados en términos de supervivencia libre de fracaso terapéutico (SLFT) y supervivencia global (SG) eran iguales tras la administración de 2 ciclos de ABVD (frente a 4) y de 20 Gys de RT (frente a 30Gy), considerándose a partir de aquí la administración de dos ciclos de ABVD y 20 Gy de RT en campo afecto el tratamiento estándar.

La pregunta de si la RT puede omitirse en pacientes seleccionados que consiguen una respuesta metabólica está aún por resolver. Datos derivados de varios estudios prospectivos indican que el tratamiento combinado de quimioterapia y RT ofrece mejores resultados a largo plazo incluso en pacientes seleccionados que consiguen una remisión metabólica por PET. Sin embargo, puesto que el tratamiento con quimioterapia sola también ofrece buenos resultados a largo plazo, esta estrategia puede ofrecerse a determinados sub-grupos de pacientes en los que se prevea que RT se va a asociar a muchos efectos secundarios. La intensificación precoz en aquellos pacientes que tienen un PET ínterin positivo con BEACOPP escalado parece que mejora el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Los pacientes con LH con estadios localizados y factores de mal pronóstico reciben en general tratamiento combinado con QT tipo ABVD (x 4 ciclos) y RT (30 Gys). El grupo alemán considera como tratamiento alternativo en pacientes jóvenes la combinación de BEACOPP escalado (x 2 ciclos) y ABVD



(x 2 ciclos) más RT en campo afecto como alternativa terapéutica: el control de la enfermedad expresado como SLFT es superior con la intensificación del tratamiento. La pregunta de si la RT complementaria es indispensable en este subgrupo de pacientes permanece sin contestar en el momento actual y, los comentarios realizados para pacientes en estadios iniciales y sin factores de mal pronóstico son válidos también para este subgrupo de pacientes de pronóstico intermedio. Debido a la toxicidad pulmonar relacionada con la bleomicina sobre todo en pacientes mayores (edad $\geq$ a 60 años), así la decisión es hacer quimioterapia sola con ABVD, se recomienda la suspensión de la misma a partir del tercer ciclo de tratamiento.

Los pacientes que debutan en estadios avanzados suelen ser tratados con QT sola (ABVD o BEACOPP escalado). La RT sobre campo afecto puede ser omitida en aquellos pacientes que son tratados con BEACOPP escalado y que presentan una remisión metabólica completa al finalizar el tratamiento valorada mediante PET-TAC o bien presentan enfermedad residual $< 2,5$ cm en el TAC. En aquellos pacientes que son tratados con ABVD como tratamiento de primera línea no existe una demostración tan clara de la posibilidad de omitir la RT complementaria.

Cuando ABVD es utilizado como tratamiento de primera línea, datos del estudio RATHL demuestran que se puede omitir la bleomicina en aquellos pacientes que consiguen una remisión metabólica completa tras dos ciclos de la combinación. La suspensión de la bleomicina no se asocia con pérdida de la eficacia terapéutica pero sí con un descenso significativo de la toxicidad hematológica y extra-hematológica. En aquellos pacientes que el PET interin es aún positivo, la intensificación del tratamiento con BEACOPP escalado es capaz de rescatar a una fracción importante de pacientes.

Recientemente, la adición de brentuximab vedotina (un anticuerpo monoclonal anti-CD30 unido a monometilauristatina E) a AVD ha demostrado una mejoría significativa en la SLP modificada en pacientes con LHC en estadios avanzados. Este nuevo esquema está asociado con una mayor toxicidad hematológica y una mayor incidencia de neuropatía periférica. Es necesario un mayor seguimiento para posicionar de manera definitiva esta estrategia dentro del arsenal terapéutico de pacientes en estadios avanzados.

Cuando se considera el BEACOPP escalado como estrategia terapéutica de elección, el ensayo clínico prospectivo HD18 demuestra que es posible de-escalar la intensidad de tratamiento en pacientes que consiguen una remisión metabólica completa tras la administración de dos ciclos de BEACOPP escalado. La adición de Rituximab al BEACOPP escalado no mejor los resultados en aquellos pacientes que no han conseguido una remisión hematológica completa tras la administración de dos ciclos de tratamiento.

Diferentes estudios han comparado de manera prospectiva ABVD frente a BEACOPP escalado. Un meta-análisis recientemente publicado demuestra que BEACOPP escalado consigue un mayor control de la enfermedad de base y también una mejoría en la SG. Sin embargo, la elevada toxicidad a corto, medio y largo plazo sigue siendo un aspecto importante a tener en cuenta. En concreto, no está indicada la utilización de BEACOPP escalado en aquellos pacientes con edad superior a 60 años y, es en estos pacientes en donde está indicada la utilización de ABVD si el paciente tiene un estado general adecuado para tolerar la poliquimioterapia. Se recomienda también la suspensión de la bleomicina a partir del tercer ciclo de tratamiento si se consigue una remisión completa metabólica tras dos ciclos del mismo.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES EN RECAÍDA

A pesar de los excelentes resultados que se consiguen con el tratamiento de primera línea en el momento actual, un 5-10% de los pacientes son primariamente refractarios y hasta un 30% de los pacientes recaen después de haber conseguido una remisión completa. La quimioterapia de rescate seguida de consolidación posterior con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es el tratamiento de elección en estos casos. Los pacientes con factores de mal pronóstico pueden beneficiarse eventualmente de un trasplante autólogo en tandem. Además, el tratamiento de



consolidación post-trasplante autólogo con brentuximab vedotin ha demostrado mejorar de manera significativa la SLP después del procedimiento en aquellos pacientes con enfermedad primariamente refractaria, recaídas tempranas y recaídas tardías con afectación extranodal en el momento de la recaída.

Existen diferentes esquemas de quimioterapia de rescate a administrar antes del TASPE, ninguno de ellos ha demostrado mayor eficacia que otros. Brentuximab vedotin tiene indicación como tratamiento de tercera línea para aquellos pacientes que no son candidatos a estrategias intensivas como el trasplante autólogo. Puesto que uno de los objetivos pre-trasplante es que el paciente consiga una remisión completa metabólica, brentuximab vedotina se utiliza en el momento actual en muchas ocasiones como tratamiento puente al trasplante autólogo. El papel de la RT complementaria en zonas afectas antes del trasplante autólogo está también por definir.

Los pacientes que recaen después de un trasplante autólogo constituyen una necesidad médica no cubierta adecuadamente en el momento actual. Anteriormente, las estrategias terapéuticas curativas estaban basadas en la administración de quimioterapia de rescate y posterior consolidación con un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). El tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida permite disminuir de manera significativa la toxicidad y mortalidad relacionada con el procedimiento y mejorar tanto la SLP como la SG del procedimiento. Actualmente, brentuximab vedotina representa una opción terapéutica para aquellos pacientes que recaen después de un TASPE. Los datos del seguimiento a 5 años del estudio pivotal fase 2 demuestran que un 41% de los pacientes está vivo a los 5 años a pesar de que en la mayor parte de los casos, los pacientes necesitaron tratamiento posterior. Sólo un 9% de los pacientes estaban vivos y libres de tratamiento en este seguimiento a los 5 años.

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD-1 representan una nueva estrategia terapéutica en estos pacientes que recaen o progresan después del TASPE y de brentuximab vedotina. Nivolumab y pembrolizumab han demostrado ser tratamientos muy efectivos con tasas de respuestas globales alrededor del 70% en este grupo de pacientes. La elevada efectividad de estos tratamientos así como su adecuado perfil de toxicidad han hecho que ambos fármacos sean recientemente aprobados tanto por la *Food and Drug Administration* (FDA) como por la *European Medical Agency* (EMA).

El trasplante alogénico representa una opción curativa en pacientes jóvenes, con enfermedad quimiosensible y con un donante adecuado. En el momento actual, la creciente utilización de donantes haploidénticos ha hecho que casi el 100% de los pacientes potencialmente candidatos a trasplante alogénico tenga un donante; los resultados del mismo utilizando la plataforma de la ciclofosfamida post-trasplante son similares a los resultados del trasplante utilizando otras fuentes de progenitores: donantes familiares histocompatibles / donantes no emparentados. Es importante, sin embargo, valorar adecuadamente el riesgo – beneficio de esta estrategia terapéutica frente a un paciente determinado así como entender mejor la manera más adecuada de combinar el alo-TPH con las nuevas estrategias terapéuticas aprobadas en este contexto clínico.

REFERENCIAS

1. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(S4): iv19-iv29.
2. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3048–3058.
3. Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640–652.
4. Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 1598–1607.



5. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791–1799.
6. Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374: 2419–2429.
7. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2017; 390: 2790–2802.
8. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 331–344.
9. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–2071.
10. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1853–1862.
11. Chen R, Gopal AK, Smith SE et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128: 1562–1566.
12. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1283–1294.
13. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2125–2132.
14. Sureda A, Canals C, Arranz R et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study—a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012; 97: 310–317.
15. Martínez C, Gayoso J, Canals C, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3425–3432.

PREMIOS

XXXVII

REUNIÓN ANUAL

de la Sociedad Castellano
Leonesa de Hematología
y Hemoterapia (SCLHH)

Hospedería Fonseca, Salamanca.

5 y 6 de abril de 2019
www.sclhh.org





CASO CLÍNICO

Premio al mejor caso clínico

**TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS
COMO TRATAMIENTO DE INFECCIÓN CRÓNICA, UNA RARA FORMA
DE ENFERMEDAD POR VEB**

GARCÍA L.¹, MONTES M.C.¹, HERNÁNDEZ R.¹, SIERRA M.¹, MANJÓN R., VALLE S.¹, PÉREZ M.¹, APARICIO M.A.², CRUZ M.A.², CABALLERO M.D.³, SÁNCHEZ-GUIJO F.³, MARTÍN A.A.³, PÉREZ E., ALONSO C., GIL A.³, SAWADA A.⁴, BLANCO O⁵.

¹Servicio de Hematología, Complejo asistencial de Zamora. ²Servicio de Anatomía Patológica, Complejo asistencial de Zamora. ³Servicio de Hematología/Trasplante Hematopoyético, Hospital Universitario de Salamanca.

⁴Department of Hematology/Oncology, Osaka Women's and Children's Hospital, Izumi, Japan.

⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Salamanca

ANTECEDENTES Y EVOLUCIÓN PREVIA AL DIAGNÓSTICO

Varón de 47 años, natural de Suecia y residente en Zamora. Sin antecedentes personales de interés. Desde 2006 refiere episodios recurrentes de faringitis con fiebre (inicialmente muy sintomáticos) por lo que es valorado por el servicio de O.R.L. recibiendo tratamiento crónico con vacuna antibacteriana sublingual y turbinoplastia nasal. En Octubre de 2017 presenta dolor ocular bilateral con edema palpebral, conjuntivitis y desarrollo de diplopia. Se descarta patología oftalmológica y el paciente es valorado por el servicio de Neurología siendo diagnosticado de miastenia gravis e iniciando tratamiento específico, sin respuesta clínica. En Marzo de 2018 el paciente refiere sintomatología de sudoración nocturna y parestesias en ambas manos así como fiebre y odinofagia. En TAC realizado se objetivan pequeñas adenopatías y en analítica se observa alteración de las pruebas de función hepática (PFH), por lo que se deriva al servicio de Medicina Interna realizándose biopsia ganglionar en Junio de 2018.

Por persistencia del síndrome febril, el paciente ingresa en el Servicio de Medicina Interna presentando deterioro clínico progresivo, hemorragia conjuntival bilateral, fiebre alta, elevación progresiva de las PFH (AST186, ALT419, FA510, LDH607 UI/L) junto con anemia moderada (10,2 g/dl) y aumento de ferritina (1700 ng/ml). El paciente presenta adenopatías periféricas palpables así como lesiones cutáneas sobreelevadas en calota craneal que se biopsian. El resultado anatomopatológico del ganglio inguinal biopsiado es informado como compatible con la normalidad, por lo que se contacta con el Servicio de Hematología y se realiza biopsia de médula ósea (MO) el 23/07/2018.

RESULTADOS

El estudio histológico revela una médula ósea normocelular con una población intersticial no atípica de linfocitos T que forman un agregado focal junto a escasas células NK. Parte de la celularidad linfoide es EBER+; al combinar este marcador con CD2 y con CD20 parece tratarse de una infección por virus de Epstein-Barr (VEB) de los linfocitos T. Se recomienda valorar la posibilidad de infección crónica activa por virus de Epstein-Barr (CAEBV).



Se solicita revisión con tinción inmunohistoquímica doble con EBER/CD20 y con EBER/CD3 sobre las biopsias del ganglio linfático y piel, confirmando en los dos casos la presencia de una población de linfocitos EBER +, predominantemente T.

Se realiza estudio de reordenamiento TCR resultando éste policlonal en la muestra del ganglio y médula ósea.

En el despistaje de síndrome linfoproliferativo realizado en médula ósea por citometría de flujo, se identifica una población de células NK con fenotipo atípico (también detectable en la muestra de sangre periférica) que supone un 0.75% de la celularidad global, y una subpoblación de linfocitos T predominante CD8+ con fenotipo activado.

Se solicita PCR de virus de Epstein Barr en sangre siendo el resultado de 28.000 copias de DNA/ml. Las serologías indicaban infección pasada por dicho virus (IgG EBNA positivo e IgM VCA negativo).

Dada la clínica neurológica del paciente se realiza punción lumbar diagnóstica obteniéndose líquido de características normales, con PCR positiva para VEB. En estudio de resonancia magnética nuclear no se objetivan alteraciones.

El estudio PET/TAC muestra lesiones hipermetabólicas que corresponden a infiltración ganglionar a nivel supra e infradiaphragmático, compatibles con proceso linfoproliferativo de bajo grado, estadio III.

DISCUSIÓN

Ante el diagnóstico de infección crónica activa por el virus de Epstein Barr (CAEBV), se realiza revisión bibliográfica de cara a iniciar tratamiento de forma urgente.

Esta enfermedad corresponde con una rara forma de afectación por el VEB, que requiere para su tratamiento definitivo de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos¹⁻⁶. Consiste en la presencia de enfermedad crónica asociada a altos niveles de VEB en sangre y/o tejidos durante más de 3 a 6 meses, sin evidencia de inmunodeficiencia subyacente conocida. Se postula que los pacientes afectados son incapaces de controlar la infección debido a una actividad alterada en las células T y NK¹, que son las encargadas de controlar la primoinfección en condiciones normales. Además, el virus es capaz en determinadas situaciones de infectar los linfocitos T, a pesar de que éstos no expresan el marcador CD21 mediante el cual el virus infecta a los linfocitos B^{2,3}. Esta infección presenta una fuerte agregación geográfica/étnica (fundamentalmente se han descrito casos en Japón y en América Central, aunque tenemos conocimiento de casos en Suecia), afectando a niños y adultos^{4,5}. La mayor serie de casos descrita (junto con un protocolo específico de tratamiento) es la recogida por el Dr. Sawada y sus colegas de Osaka^{2,6}. Diversas revisiones al respecto¹⁻³, coinciden en que la enfermedad puede aparecer con síntomas intermitentes durante largos periodos de tiempo que consistirían en síntomas generales y organoespecíficos, frecuentemente con signos de hepatitis (muchos de los casos descritos en adultos son diagnosticados mediante biopsia hepática), sucediendo finalmente la progresión de la infección con frecuente hipercitoquinemia, síndrome hemofagocítico o transformación a linfoma T/NK.

TRATAMIENTO

La estrategia sugerida por los autores japoneses consta de tres fases. La primera consistiría en el enfriamiento de la actividad inmune/inflamatoria recibiendo tratamiento con ciclosporina (Csa) y esteroides (Pdn), asociando etopósido en caso de presentar datos de hemofagocitosis asociada. La segunda fase consistiría en la administración de poliquimioterapia para deplecionar la cantidad de linfocitos infectados por el virus y, en tercer y último lugar, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Justifican la importancia de realizar el tratamiento de forma consecutiva debido al hecho de que tras el diagnóstico, la enfermedad es progresiva y finalmente fatal. No se ha descrito la resolución espontánea de la infección crónica en los linfocitos T/NK, y los resultados del trasplante alogénico urgente cuando sucede la progresión abrupta de la enfermedad no son satisfactorios en su experiencia.



En nuestro caso en cuestión, se inicia tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y esteroides. A pesar de no observarse fenómenos de hemofagocitosis en médula ósea ni cumplir criterios estrictos de esta complicación, se asoció tratamiento con etopósido semanal según el esquema propuesto previamente. El paciente presenta mejoría clínica rápida y progresiva, con desaparición de la fiebre y disminución paulatina de la hemorragia conjuntival, así como normalización progresiva de las PFH. Pasadas tres semanas de tratamiento, la PCR del VEB descendió hasta valores prácticamente indetectables y las adenopatías disminuyeron obteniendo respuesta metabólica completa, con PET/TAC negativo tras haber recibido cuatro dosis de etopósido.

Posteriormente, se suspendió el tratamiento con etopósido y se mantuvo la ciclosporina y los corticoides, mientras se solicitaba tipaje HLA de sus tres hermanos (2 de ellos residentes en Suecia, para el que se contó con la colaboración del registro de donantes sueco, y una hermana estadounidense que resultó ser HLA idéntica).

Una semana después de recibir la cuarta dosis de etopósido, se objetiva discreto repunte de las copias del VEB (220 cp/ml, límite de positividad). En las semanas siguientes, el paciente presenta de nuevo molestias oculares y refiere que “la enfermedad está empezando de nuevo”. A la exploración física y analíticamente, no se objetivan signos de recidiva. No obstante, en el control por PCR del VEB, se observa un franco ascenso hasta 3022 copias/ml.

En este momento se decide proceder a la fase dos del protocolo terapéutico según esquema CHOP. Se administran tres ciclos, y en esta ocasión no se observa un descenso tan pronunciado de las copias del virus (descenso lento con nadir de 1066 cp/ml).

Dado que el protocolo terapéutico no determina el número de ciclos a administrar ni se dan recomendaciones sobre la respuesta que es recomendable alcanzar antes del trasplante, se contacta con el Dr. Sawada vía e-mail para clarificar estas dudas. La respuesta del experto fue categórica: este momento, en el que la enfermedad está controlada, es el momento de realizar el trasplante. Refiere que el éxito del procedimiento se basa en alcanzar el quimerismo completo del donante, cuyo sistema inmune sería capaz de controlar la infección.

Como puente para organizar el trasplante se decide de forma empírica volver a administrar etopósido de forma semanal con la fortuna de que nuevamente las copias de virus disminuyen de forma acusada. El paciente se realizó el trasplante alogénico de donante emparentado y acondicionamiento de intensidad reducida con ATG.

A día + 35 del trasplante, presenta buenas cifras hemoperiféricas (no se dispone aun de los resultados del quimerismo en MO ni en las poblaciones CD3+ y CD15+ de sangre periférica). Ha presentado EICH agudo grado I en piel y EICH digestivo grado I (global IIA), en remisión completa con tratamiento tópico. Las copias del DNA de VEB son indetectables en todos los controles realizados desde la infusión. El paciente está siendo valorado en Neurología por cefalea retroorbitaria.

CONCLUSIÓN

La infección crónica activa por VEB es una forma rara del espectro de enfermedad causada por este virus. Presenta un curso recidivante-remitente que culmina con la progresión descontrolada de la infección y desarrollo de fallo multiorgánico. El tratamiento definitivo consiste en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, mediante el cual el sistema inmune, previamente incapaz de llevar a cabo una respuesta adecuada, es capaz de controlar la infección.

La investigación en esta enfermedad es escasa dada su rareza y principalmente es desarrollada por autores japoneses donde se encuentra la mayor agregación de casos.

Es por ello que resulta fundamental en estos casos la comunicación entre los diversos centros implicados y la consulta a los expertos para tomar decisiones basadas en la evidencia que impliquen la mayor garantía de éxito posible.



BIBLIOGRAFÍA

1. Kimura H, Cohen JI (2017) Chronic Active Epstein–Barr Virus Disease. *Front. Immunol.* 8:1867.
2. Sawada A et al. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol.* 2017 Apr;105(4):406-418.
3. Bollard CM, Cohen J. How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease. *Blood.* 2018 Jun 28;131(26):2899-2905.
4. Fernandez-Pol Set al. Defining the elusive boundaries of chronic active Epstein-Barr virus infection. *haematologica* 2018; 103(6)
5. Cohen JI et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood.* 2011 117: 5835-5849
6. Sawada A, Inoue M (2018) Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Epstein-Barr Virus-Associated T-or NK-Cell Lymphoproliferative Diseases and Associated Disorders. *Front. Pediatr.* 6:334.



CASO CLÍNICO

Accesit caso clínico

NEUTROPENIA CONGÉNITA SEVERA SIN RESPUESTA A G-CSF

FONSECA SANTOS, M., REY BÚA, B., AZIBEIRO MELCHOR, R., PRESA MORALES D., HIGUERO SAAVEDRA V., SOBEJANO FUERTES E., CARRILLO CHECA J., AVENDAÑO PITA A., RIVERA DELGADO DE., REDONDO GUIJO AM., GONZÁLEZ DE LA CALLE V., LÓPEZ CADENAS F., GONZÁLEZ MARTÍNEZ, T., MARTÍN LÓPEZ AA., HERNÁNDEZ RIVAS JM.

Servicio Hematología, Hospital Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN

Las neutropenias congénitas severas son un grupo de enfermedades hematológicas caracterizadas por una deficiente maduración en la serie granulocítica con un recuento de neutrófilos inferior a $0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$. En la mayoría de los enfermos están motivadas por la presencia de mutaciones autosómicas dominantes en el gen *ELANE*, que codifica la elastasa de los neutrófilos.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 18 años diagnosticado de neutropenia congénita severa (NCS) por mutación autosómica dominante en el gen *ELANE* (*ELA-2*) *de novo* (padres no portadores) desde los 3 meses de edad. Preciso tratamiento con factor estimulante de colonias (G-CSF) diario con ajuste de dosis según edad y peso para mantener la cifra de neutrófilos en rango normal desde el diagnóstico hasta 2018. Todos los estudios de seguimiento (morfología y citometría de flujo) revelaron una hipoplasia en la serie granulocítica con eosinofilia en torno al 15%, sin alteraciones genéticas asociadas a la mutación del gen *ELANE*.

Desde febrero de 2018, se constató disminución progresiva del recuento de neutrófilos que ha precisado aumento de dosis de G-CSF, condicionando un incremento de eosinófilos y de monocitos, así como la aparición de una trombopenia leve. Además, en relación con el aumento de dosis se observaron brotes de paniculitis en diversas localizaciones. Desde entonces a pesar de aumentar la dosis de G-CSF hasta 5mcg/kg no alcanzó cifras de neutrófilos superiores a $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$.

En mayo de 2018 dada la baja respuesta al G-CSF, se realizó un nuevo aspirado de médula ósea (MO), donde se observó una MO hipocelular con importante eosinofilia (27%) y un 2% de células inmaduras; por citometría de flujo había una disminución de CD34+ y eosinofilia. Se descartó en ese momento una transformación a un síndrome mielodisplásico (SMD) o a una leucemia mieloblástica aguda (LMA) por lo que se decidió continuar el tratamiento con G-CSF.

En noviembre de 2018 presentó síndrome constitucional con sudación nocturna y astenia, así como un nuevo brote de paniculitis en ambos tobillos e hiperplasia gingival sin otros hallazgos. En el hemograma había un incremento progresivo de la neutropenia sin respuesta a G-CSF a dosis de 5 mcg/kg, acompañado de trombopenia leve, eosinofilia y monocitosis (Neutrófilos $0.88 \times 10^3/\mu\text{L}$, Eosinófilos $2.15 \times 10^3/\mu\text{L}$, Monocitos $2.65 \times 10^3/\mu\text{L}$ y Plaquetas $117.0 \times 10^3/\mu\text{L}$). Se suspendió inicialmente el G-CSF y se realizó aspirado y biopsia de médula ósea. El paciente presentó una infección periamigdalina por lo que



se reintrodujo G-CSF llegando a dosis máximas de 300 mcg cada 12 horas a pesar de la cual la cifra de neutrófilos se mantuvo en niveles inferiores a $1 \times 10^3/\mu\text{L}$, con mayor incremento de la eosinofilia y monocitosis (eosinófilos: $6.42 \times 10^3/\mu\text{L}$ y monocitos: $7.42 \times 10^3/\mu\text{L}$). Tras resolución del cuadro infeccioso y confirmada la ausencia de respuesta a G-CSF, se suspendió definitivamente el tratamiento.

En el estudio de médula ósea se observaron por morfología un 8% de células inmaduras con displasia granulocítica y eritroide y por citometría de flujo había un 4.43% de Células inmaduras CD34 (de ellas un 1% presentaban fenotipo aberrante CD34+, DR+, CD117-, CD38+d), todo ello compatible con SMD con exceso de blastos tipo I. No se detectaron alteraciones genéticas (cariotipo y FISH sin alteraciones). En la biopsia de médula ósea se constató hiper celularidad con hiperplasia de la serie granulocítica con predominio de formas inmaduras y parada madurativa, así como displasia en serie megacariocítica y un 5% de blastos CD34+, hallazgos concordantes con los resultados previos.

DIAGNÓSTICO

Síndrome Mielodiplásico (SMD) tipo EB-1 (8% de blastos en MO) secundario a NCS de años de evolución, motivo por el cual se indicó la realización trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Se realizó estudio de HLA a la hermana, no siendo compatible, por lo que se inició búsqueda de donante no emparentado.

El análisis genético realizado de forma retrospectiva reveló los siguientes hallazgos: al diagnóstico el paciente presentaba una única mutación en el gen *ELANE* desde el diagnóstico y hasta mayo de 2018, fecha en la que adquirió una mutación somática en *CSF3R*; posteriormente el panel mieloide de secuenciación masiva (NGS) llevado a cabo en la muestra de médula ósea de noviembre de 2018 demostró la presencia de mutaciones somáticas en los genes *RUNX1* y *TET2*.

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes con NCS presentan una mutación autosómica dominante en el gen *ELANE*. Este gen codifica la elastasa de los neutrófilos, una proteasa liberada en la activación de estos que hidroliza múltiples sustratos. La mutación conlleva la generación de una proteína mal plegada que se acumula en el neutrófilo y produce estrés en el retículo endoplasmático que activa la respuesta a proteínas desplegadas lo que, a su vez, motiva su apoptosis.

La eosinofilia y la monocitosis observadas en el enfermo se deben a un mecanismo compensatorio del sistema inmune por la ausencia de neutrófilos. La expresión constitutiva en las células hematopoyéticas del factor de transcripción Id1 (*Inhibitor of DNA binding 1*) estimula la diferenciación neutrofílica e inhibe la diferenciación eosinofílica, estimulado por el G-CSF. Sin embargo, en los pacientes con NCS, Id1 se expresa de forma deficiente provocando eosinofilia. Por ello el paciente presentó brotes de paniculitis presumiblemente eosinofílica en los periodos de eosinofilia intensa tras la estimulación con G-CSF.

LA NCS posee una incidencia acumulada de transformación a LMA o SMD del 20 y 40% en 20 años de evolución. De este modo un 70-80% de los pacientes con NCS acabarán desarrollando una LMA o un SMD.

Los estudios genéticos permitieron definir la secuencia de adquisición de mutaciones. Además de la mutación germinal en el gen *ELANE* y tras 18 años de evolución, el paciente presentó una mutación somática en el gen *CSF3R*, el dominio intracelular del receptor de G-CSF. Estas mutaciones producen un truncamiento en dicha región, generando un aumento de la vida media del receptor y a través de la activación de tirosin kinasas se produce la fosforilación e hiperestimulación de STAT5 (proteína activadora de la transcripción) generando un aumento de la capacidad proliferativa, disminución de la maduración, resistencia a la apoptosis y, por tanto, aumento de la supervivencia celular. Todos estos factores condicionan un estado pre-leucémico. No está probado que el desarrollo de mutaciones en este gen se deba



al uso prolongado de G-CSF. Esta es la primera mutación somática adquirida en el paciente que explica la resistencia al tratamiento con G-CSF.

Posteriormente el enfermo desarrolló mutaciones somáticas del gen *RUNX1* (runt-related transcription factor 1) y del gen *TET2*. Ambas han sido descritas en las LMA de novo o en las LMA secundarias a SMD, sin embargo no suelen asociarse a la mutación de *CSF3R* en dichos casos. Por el contrario, sí se asocian con gran frecuencia en pacientes con NCS como mutaciones conductoras de la leucemogénesis. Algunos estudios han demostrado que la célula clonal adquiere inicialmente la mutación en *CSF3R* y posteriormente adquiere mutaciones somáticas puntuales como *RUNX1* que llevan a aparición de clones leucémicos. Este orden es el que se observó en el caso clínico presentado y justifica la transformación a SMD en nuestro paciente.

En los enfermos con NCS el tratamiento con G-CSF suele ser muy eficaz, por lo que la indicación de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos no se plantea en primera línea. Sin embargo, cuando el enfermo deja de responder a G-CSF o se diagnostica una transformación a LMA o un SMD el trasplante alogénico es el tratamiento de elección. Por la alta morbilidad del trasplante se debe evitar el empleo de quimioterapia intensiva previa y si fuera necesario el tratamiento previo, emplear citarabina o hipometilantes. Por tanto, los mejores resultados se obtienen cuando el paciente presenta una carga tumoral baja previa al trasplante (mejores resultados con transformación a SMD que a LMA) puesto que no precisan tratamiento pre-trasplante. La supervivencia global a 5 años tras el trasplante es de un 80%. En el caso clínico presentado la indicación de trasplante se justifica por ser no respondedor a G-CSF y por presentar una transformación a SMD.

CONCLUSIONES

- En la NCS la presencia de mutaciones en el gen *CSF3R* se asocian con resistencia al tratamiento con G-CSF y condicionan una mayor probabilidad de sufrir una transformación leucémica, por tratarse de mutaciones conductoras de la leucemogénesis. Posteriormente la adquisición de mutaciones somáticas puntuales como *RUNX1* llevan a la aparición de clones leucémicos.
- La primera línea de tratamiento en la NCS se basa en el uso de G-CSF. La indicación de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos solo debe considerarse en pacientes no respondedores a G-CSF y en pacientes con transformación a LMA o SMD.

BIBLIOGRAFÍA

- Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; Jun 8;3:17032.
- Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (*CSF3R*) mutations in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol*. 2008;144:459–67
- Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, Zeidler C, Klimenkova O, Klimiankou M, et al. Cooperativity of *RUNX1* and *CSF3R* mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood*. 2014;123:2229–223
- Fiorredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2015 Oct 15;126(16):1885-92.



CASO CITOLÓGICO

Premio al mejor caso citológico

**RECIÉN NACIDA CON SÍNDROME DE DOWN, INSUFICIENCIA RESPIRATORIA,
HEPATOMEGALIA E HIPERLEUCOCITOSIS**

CARRILLO CHECA J¹, LEOZ ALLEGRETTI P¹, LÓPEZ TORIJA I², RIESCO RIESCO S², GONZÁLEZ PRIETO A², AVENDAÑO PITA A¹, PRESA MORALES D¹, VIDRIALES VICENTE B¹, GONZALEZ DE LA CALLE V¹, CHILLÓN SANTOS C¹, PRIETO I¹, GONZÁLEZ MARTÍNEZ T¹, HERNÁNDEZ RIVAS JM¹, LÓPEZ CADENAS F¹, Díez CAMPELO M¹.

¹Servicio de Hematología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España.

²Servicio de Pediatría del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España

INTRODUCCIÓN

La incidencia de leucemia aguda en los pacientes con síndrome de Down es del 15 al 30%^{1,2}. Al contrario de lo que sucede con la población infantil en general que se ve afectada sobre todo por leucemia linfoblástica aguda, en los niños con síndrome de Down la leucemia mieloide aguda es muy frecuente. En la actualización de 2017 de la Clasificación de Tumores de Tejidos Hematopoyéticos y Linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se incluyen dos entidades dentro del apartado de proliferaciones mieloides asociadas al síndrome de Down que son: la mielopoyesis anormal transitoria asociada al síndrome de Down (MAT-SD) y la leucemia mieloide asociada al síndrome de Down (LM-SD)³. Entre 5 y 15% de los recién nacidos con síndrome de Down presentan MAT-SD, que muchas veces se resuelve espontáneamente. Sin embargo, se describe un 15-23% de mortalidad y que el 20-23% de los supervivientes desarrollan una LM-SD a los 4 años.

En cuanto a la patogenia, primero se produce una expansión de progenitores megacariocíticos-eritroides en el hígado fetal, pero no en la médula ósea, de los niños con síndrome de Down sin mutaciones del gen *GATA1*, lo que sugiere una anomalía intrínseca del compartimento CD34+ del hígado fetal de estos pacientes⁴. Luego se adquieren mutaciones de *GATA1*. Este gen está implicado en la eritropoyesis y megacariopoyesis⁵. Las mutaciones en el exón 2 o 3 resultan en una proteína truncada *GATA1s* que pierde el terminal N, lo que condiciona que se una menos al cofactor FOG1 ("Friend of *GATA1*") y se altere su función. La proteína *GATA1s* provoca la proliferación de la estirpe megacariocítica e impide su diferenciación y además produce la apoptosis de los progenitores eritroides. El 30% de los recién nacidos con síndrome de Down presentan mutaciones de *GATA1*. Finalmente, en la historia natural de las proliferaciones mieloides asociadas al síndrome de Down, la adición de nuevos eventos genéticos o epigenéticos podría llevar a una expansión del clon trisómico que contiene la mutación *GATA1*, dando como resultado una LM-SD antes de los 5 años de edad.

Presentamos el caso de una recién nacida con síndrome de Down que al adquirir la mutación de *GATA1* desarrolló una MAT-SD que se manifestó de forma grave y precisó tratamiento.



CASO CLÍNICO

Motivo de interconsulta al servicio de Hematología: Leucocitosis de 178.740/uL.

Historia clínica:

Enfermedad actual: Niña recién nacida trasladada desde Paritorios a UCI Pediátrica por distrés respiratorio.

Antecedentes: Madre G6P3A3, VHC positivo sin tratamiento. En el curso de su sexto embarazo se detectó mediante estudio ecográfico una malformación fetal caracterizada por canal aurículo-ventricular, defecto de septo, asimetría de ventrículos laterales posteriores y derrame pericárdico, sugestivos de síndrome de Down, sin confirmación por amniocentesis. El embarazo llegó a término y el parto se realizó por cesárea. La recién nacida presentó bajo peso.

Exploración física: Constantes vitales: Sat. O₂ basal: <85%, FC: 80lpm, TAM: 50mmHg. En el examen general llamaba la atención una fascies sugerente de síndrome de Down y cianosis perioral. En el tórax, a la auscultación cardíaca se detectaba un ritmo regular sin soplos, con desdoblamiento del 2º ruido; a la auscultación pulmonar, el murmullo vesicular estaba presente, sin ruidos agregados. En el abdomen se palpaba una hepatomegalia no dolorosa que llegaba hasta cresta ilíaca y cruzaba línea media, sin esplenomegalia.

Pruebas complementarias:

- Hemograma: Hemoglobina: 11 gr/dL, VCM 98.8 fL, Reticulocitos 272.400 x 10⁹/L. Leucocitos totales 178.740/microL, neutrófilos 10.200/microL, linfocitos 149.000/microL, monocitos 45.400/microL, eosinófilos 60/microL, basófilos 1.130/microL. Plaquetas 174.000/microL.
- Coagulación: TP 17 seg (10-15), AP 58% (70-120), INR 1.45, Fibrinógeno 95 mg/dL (130-400).
- Bioquímica: LDH 4.200 U/L, Bilirrubina 16.13 mg/dL (indirecta 13.06), AST 60 U/L (0-32), ALT 103 U/L (0-33), FA 118 UI/L (0-300), GGT 157 U/L (0-40). Iones y función renal normales.
- Frotis de sangre periférica (SP) con tinción de May-Grunwald-Giemsa: Serie roja: Importante anisopoiquilocitosis. Abundantes eritroblastos (hasta 87 por 100 células blancas), con policromasia. Presencia de signos displásicos: asincronía madurativa, punteado basófilo grueso, irregularidad de los núcleos, algún eritroblasto con 3 núcleos, anillos de Cabot. Serie plaquetar: Anisotrombia importante, plaquetas muy dismórficas: gigantes, hipogranuladas y con lobulaciones. Serie blanca: Muy aumentada. Hipogranulada y con desviación izquierda. Recuento: 2% Promielocitos, 2% Mielocitos, 4% Segmentados, 3% linfocitos, 2% monocitos, 87% células inmaduras. Se detectan dos tipos de células inmaduras: El 50% corresponde a blastos de tamaño mediano-grande, con cromatina laxa, con un nucléolo y sin granulación. El otro 50% corresponde a blastos de tamaño mediano, con muy alta relación núcleo/citoplasma, núcleo indentado con cromatina reticular y citoplasma muy basófilo, acompañados en ocasiones de plaquetas en su periferia, con aspecto de megacarioblastos.
- Inmunofenotipo (protocolo EuroFlow[®]) de SP:
 - Screening de leucemia aguda: se distinguen dos poblaciones que no expresan marcadores de línea T, B ni mieloperoxidasa.
 - Panel LMA: Se detecta un 40% de células blásticas. Se identifican 2 poblaciones: Población 1 (50%) más inmadura, sin diferenciación de línea: CD34+, CD117+, CD36-, CD33+d, CD7+, CD56-/+, CD42a/CD61-, CD41-, CD9-, CD42b-. Población 2 (50%) comprometida con diferenciación a línea megacariocítica: CD34-/+, CD117-/+, CD36+, CD33-, CD7-/+, CD56-, CD42a/CD61+, CD41+, CD9+, CD42b+.
- Citogenética de SP: Trisomía del cromosoma 21.
- Biología molecular de SP: Mutación del gen GATA1, CUX1 y expresión de WT1.



Diagnóstico: Mielopoyesis anormal transitoria asociada al síndrome de Down (OMS 2017).

Tratamiento: Citarabina 0.5 mg/kg/12 horas por 6 días.

Evolución: La MAT-SD se trató con dosis bajas de citarabina, con lo que se constató la ausencia de blastos en SP en el día +9. Actualmente, 8 meses después, la paciente se encuentra en remisión completa. Desde el punto de vista cardiorespiratorio, la paciente presentó 2 paradas cardíacas y precisó ventilación mecánica por traqueostomía. Se realizó una cirugía cardíaca reparadora a los 2 meses y medio y quedó con secuelas importantes.

Discusión y conclusión: El caso clínico presentado ilustra muy bien la patogenia y presentación clínica típica de la MAT-SD. La necesidad de un diagnóstico preciso y un tratamiento precoz apoyan la importancia de la integración entre la evaluación clínica y los resultados obtenidos en las distintas áreas del laboratorio de hematología para el diagnóstico y manejo correctos. Diagnóstico: La presencia de hiperleucocitosis, hepatomegalia, blastos de hábito megacarioblástico y displasia importante de serie roja en SP orientaban con alta probabilidad al diagnóstico de MAT-SD. El inmunofenotipo de los blastos con compromiso a línea megacariocítica y la mutación de *GATA1*, al mismo tiempo que la trisomía 21, nos permitieron confirmar el diagnóstico. Aunque la OMS 2017 no especifica el porcentaje de blastos necesario para hacer el diagnóstico, la mayoría de los autores aceptan >10% blastos acompañados de mutaciones de *GATA1* o la presencia de signos o síntomas característicos^{2,4,7}. La mejor muestra para el diagnóstico es la sangre periférica ya que, como se ha mencionado previamente, la expansión clonal ocurre a nivel hepático, siendo el porcentaje de blastos menor en médula ósea. Tratamiento y evolución: Dado que la paciente presentaba leucocitosis, hepatomegalia de gran tamaño y derrame pericárdico, se indicó tratamiento con citarabina a dosis bajas, con lo que alcanzó remisión completa que se mantiene hasta ahora. Tunstall et al. recomiendan que se inicie el tratamiento cuando aparecen signos que amenazan la vida⁴. Se recomienda tratar a pacientes de alto riesgo con citarabina a dosis bajas, 1-1.5 mg/kg por vía intravenosa o subcutánea durante 5 a 7 días, con lo que se obtiene una supervivencia global del 75% vs 25-40% para los pacientes no tratados. Se administran 1 o 2 ciclos en función de la respuesta. Mayores dosis se asocian a mayor toxicidad sin beneficio. Los criterios de respuesta de la MAT-SD son la desaparición de los blastos en SP y la normalización de la clínica asociada, como la hepatomegalia. No obstante, la hepatomegalia puede tardar en desaparecer hasta 3 meses sin que esto deba considerarse patológico. Aunque nuestra paciente se mantiene en remisión completa, se encuentra bajo seguimiento y observación, debido al riesgo latente de presentar una LM-SD. En la bibliografía, sobre la evolución de la MAT-SD se describe que puede haber una extinción clonal con vuelta a la normalidad (*GATA1* no mutado) o una expansión clonal con adición de eventos genéticos, lo que daría lugar a una leucemia. El estudio de enfermedad mínima/medible residual podría tener un lugar en el seguimiento de estos pacientes en el período de tiempo entre la MAT-SD y la posible LM-SD.

Resulta interesante compartir este caso clínico debido a que la MAT-SD es una patología muy infrecuente, que no debe considerarse benigna. Se recuerda la importancia de la citomorfología y del inmunofenotipo en el diagnóstico de las neoplasias hematológicas, a pesar de los avances moleculares y genéticos. A la vez, la mutación de *GATA1* en un individuo susceptible representa un ejemplo de mecanismo etiopatogénico de enfermedad neoplásica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pine, S.R., Guo, Q., Yin, C., Jayabose, S., Druschel, C.M. & Sandoval, C. Incidence and clinical implications of *GATA1* mutations in newborns with Down syndrome. *Blood*, 2007. 110, 2128–2131.
2. Roberts, I., Alford, K., Hall, G., Juban, G., Richmond, H., Norton, A., Vallance, G., Perkins, K., Marchi, E., McGowan, S., Roy, A., Cowan, G., Anthony, M., Gupta, A., Ho, J., Uthaya, S.,



- Curley, A., Rasiah, S.V., Watts, T., Nicholl, R., Bedford-Russell, A., Blumberg, R., Thomas, A., Gibson, B., Halsey, C., Lee, P., Godambe, S., Sweeney, C., Bhatnagar, N., Goriely, A., Campbell, P. & Vyas, P. *GATA1*-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood*, 2013. 122, 3908–3917.
3. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jurgen Thiele, Daniel A. Arber, Robert P. Hasserjian, Michelle M. Le Beau, Attilio Orazi, Reiner Siebert. *WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS OF HAEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TISSUES: VOL. 2: 2 (4TH ED REV)*. ED. S.H. SWERDLOW, 2017.
 4. Tunstall-Pedoe O, Roy A, Karadimitris A, et al. Abnormalities in the myeloid progenitor compartment in Down syndrome fetal liver precede acquisition of *GATA1* mutations. *Blood*. 2008;112(12):4507-4511.
 5. Yoshida, K., Toki, T., Okuno, Y., Kanezaki, R., Shiraishi, Y., Sato-Otsubo, A., Sanada, M., Park, M.J., Terui, K., Suzuki, H., Kon, A., Nagata, Y., Sato, Y., Wang, R., Shiba, N., Chiba, K., Tanaka, H., Hama, A., Muramatsu, H., Hasegawa, D., Nakamura, K., Kanegane, H., Tsukamoto, K., Adachi, S., Kawakami, K., Kato, K., Nishimura, R., Izraeli, S., Hayashi, Y., Miyano, S., Kojima, S., Ito, E. & Ogawa, S. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nature Genetics*, 2003. 45, 1293– 1299.
 6. Van Dongen JJ¹, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, Rawstron A, Asnafi V, Lécrovisse Q, Lucio P, Mejstrikova E, Szczepański T, Kalina T, de Tute R, Brüggemann M, Sedek L, Cullen M, Langerak AW, Mendonça A, Macintyre E, Martin-Ayuso M, Hrusak O, Vidriales MB, Orfao A; EuroFlow Consortium. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012 Sep;26(9):1908-75.
 7. Bhatnagar, N., Nizery, L., Richmond, H., Perkins, K., Kennedy, A., Metzner, M., Alford, K., Bonnici, J., Roy, A., Anthony, M., Blumberg, R., Curley, A., Gattens, M., Godambe, S., Gozar, I., Halsey, C., Ho, J., Jaiswal, S., Nicholl, R., Norton, A., Rasiah, S., Skinner, A., Thomas, A., Uthaya, S., Watts, T., Garnett, C., Louka, E., Hall, G., Vyas, P. & Roberts, I. Defining transient abnormal myelopoiesis (TAM) and silent tam in neonates with down syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 2016;101, A217.
 8. Oliver Tunstall, Writing Group Chair, Neha Bhatnagar, Beki James, Alice Norton, Aengus S. O'Marcaigh, Tim Watts, Anne Greenough, Paresh Vyas, Irene Roberts and Michael Wright. Guidelines for the investigation and management for transient leukemia. *British Journal of Hematology*, 2018. 182, 2000-2011.
 9. Rainis, L., Bercovich, D., Strehl, S., Teigler-Schlegel, A., Stark, B., Trka, J., Amariglio, N., Biondi, A., Muler, I., Rechavi, G., Kempinski, H., Haas, O.A. & Izraeli, S. Mutations in exon 2 of *GATA1* are early events in megakaryocytic malignancies associated with trisomy 21. *Blood*, 2003. 102, 981–986.
 10. Crispino JD, Horwitz MS. *GATA* factor mutations in hematology disease. *Blood*, 2017 Apr 13;129(15):2103-2110.
 11. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. *Blood*. 2011;118(26): 6752-6759.



COMUNICACIÓN ORAL

Premio a la mejor comunicación oral

ACTIVIDAD DE TRASPLANTE ALOGÉNICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA. 1.000 TRASPLANTES ALOGÉNICOS ENTRE 1995 Y 2018

ANA ÁFRICA MARTÍN LÓPEZ, LAURA PRIETO GARCÍA, ESTEFANÍA PÉREZ LÓPEZ, LUCÍA LÓPEZ CORRAL, ALMUDENA NAVARRO BAILÓN, FERMÍN SÁNCHEZ GUIJO, LOURDES VÁZQUEZ LÓPEZ, ALBA REDONDO GUIJO, MÓNICA BAILE GONZÁLEZ, MÓNICA CABRERO CALVO, MANUEL DELGADO CRIADO, CARLOS HERRERO NIETO, EVA HARO MARCOS, MIRIAM LÓPEZ PARRA, OLGA LÓPEZ VILLAR, MARÍA DOLORES CABALLERO BARRIGÓN

INTRODUCCIÓN

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es una opción curativa en enfermedades hematológicas. Nuestra Unidad es centro de referencia para pacientes de nuestra Comunidad Autónoma y de Extremadura. Desde octubre de 1995 hasta diciembre de 2018 se han realizado 1.004 TAPH. Presentamos el análisis general de resultados con el objetivo de mejorar el procedimiento en el futuro.

MÉTODOS

Se recogieron los datos de los TAPH de forma prospectiva. Se realizó un análisis estadístico que incluyó análisis descriptivo así como análisis univariante y multivariante para conocer las variables que influyeron en los resultados del procedimiento.

RESULTADOS

De los 1.004 TAPH incluidos en el estudio, se excluyeron los 64 pacientes menores de 15 años. La mediana de edad de los 940 pacientes restantes fue 50 años (15-71). La Tabla 1 resume las características de los pacientes trasplantados y de los TAPH. Las indicaciones de TAPH fueron similares a las de otros grupos y registros (EBMT, CIBMTR), siendo la primera indicación la leucemia mieloblástica aguda (LMA) (34%). Respecto al estadio de la enfermedad al TAPH definida como precoz (pacientes trasplantados en 1ª remisión completa (RC) y 1ª fase crónica en leucemia mieloide crónica [LMC]), intermedio (pacientes trasplantados en 2ª RC o superior, 2ª fase crónica o fase acelerada en LMC) y avanzado (pacientes trasplantados con enfermedad activa, sin tratamiento previo o en crisis blástica en LMC), más de la mitad de los pacientes (57%) se encontraban en fases intermedias y avanzadas.

Se eliminaron los pacientes trasplantados por aplasia medular, otras enfermedades no malignas y LMC para la realización del análisis de supervivencia (n=867). Con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 44 meses (1-266), la supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG) a los 2 años fueron de 50,4% y 60,7% respectivamente, y a los 5 años de 42,5% y 52,8%, respectivamente.

Se constató recaída o progresión post-TAPH en 299 pacientes (34,5%). El 45,9% de los pacientes fallecieron (n=398), casi la mitad de ellos (44,5%, n=177) por progresión. La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) fue del 8,8% a los 100 días, del 20% a los 2 años y del 24,2% a los 5 años. Las causas de muerte no relacionada con recaída fueron: infección 62 (28%), fallo orgánico 53 (24%),



EICH 45 (20,3%), neoplasias secundarias 15 (6,8%), hemorragia 8 (3,6%), enfermedad veno-oclusiva 6 (2,7%), fallo injerto 4 (1,8%), y otras causas 28 (12,7%).

A fecha de último seguimiento, 547 pacientes (63%) se encuentran en RC, de los cuales solo el 14% recibió tratamiento por recaída post-TAPH alcanzando RC (n=75). De estos pacientes, 49 recibieron un 2º TAPH y 5 un 3º TAPH.

Para el análisis de las variables que pudieran influir en los resultados del procedimiento, se analizaron los datos de un total de 813 TAPH (se excluyeron los casos de 2º y 3º TAPH). En el análisis univariante, se encontró que los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple (MM) respecto al resto de diagnósticos presentaban una menor SLE y SG (21% vs. 64% y 47% vs. 63% a los 24 meses, $p<0,05$). Se encontraron diferencias en cuanto al estadio de la enfermedad pre-TAPH: SLE de 42% en avanzado vs. 61% en precoz a los 24 meses ($p<0,01$); SG de 72% en precoz vs. 58% y 54% en intermedio y avanzado a los 24 meses, respectivamente ($p<0,05$); MRT de 15% en precoz vs. 29% en intermedio ($p<0,01$) y vs. 23% en avanzado ($p=0,05$). En nuestras manos, la sangre periférica (SP) es similar a la médula ósea (MO) como fuente de progenitores hematopoyéticos, siendo peores los resultados para la sangre de cordón umbilical (SCU): SLE 21% para SCU vs. 54% para SP ($p<0,01$) y vs. 53% para MO ($p=0,03$); SG 26% para SCU vs. 64% para SP ($p<0,01$) y vs. 58,5% para MO ($p=0,01$); MRT 46% para SCU vs. 19% para SP ($p<0,01$) y 26% para MO ($p=NS$). Los pacientes que habían recibido un trasplante autólogo previo al TAPH presentaron una menor SLE y SG (37% vs. 56% y 55% vs. 65%, respectivamente, $p<0,01$). Los TAPH en los que se empleó un donante con dos diferencias HLA presentaron una peor SG y SLE frente al resto (32% vs. 60% y 24% vs. 55%, respectivamente, $p<0,05$). Los TAPH de donante HLA idéntico tuvieron una menor MRT respecto al resto (18% vs. 30%, $p<0,05$). En cuanto a los regímenes de acondicionamiento, los pacientes que recibieron BEAM presentaron una peor SLE y SG frente al resto (12% vs. 50% y 23% vs. 60%, respectivamente, $p<0,05$). Los pacientes que estaban en RC en la evaluación del día +100 post-TAPH presentaron una mejor SLE (70% vs. 44% en RP, 1% en progresión y 7% en no respuesta, $p<0,01$) y SG (80% vs. 66% en RP, 18% en progresión y 33% en no respuesta). En cuanto a la EICH aguda, los pacientes que desarrollaban una EICH aguda grados III-IV presentaron una peor SLE y SG frente al resto (28% vs. 53% y 34% vs. 63% respectivamente, $p<0,01$), y una peor MRT (41% en grado III y 70% grado IV [$p<0,01$] vs. 16% en el resto, $p<0,01$). Respecto a la EICH crónica, los pacientes que la desarrollaron, tanto en formas limitadas como extensas, presentaron una mejor SLE y SG que aquellos que no lo hicieron (70% vs. 45% y 83% vs. 56%, respectivamente, $p<0,01$).

En el análisis multivariante, la respuesta al día +100 y el desarrollo de EICH crónica mantuvieron la significación estadística en términos de SLE, SG y MRT (el desarrollo de EICH aguda solo en la SG y la MRT). Por otra parte, el diagnóstico de MM y el estadio de la enfermedad al TAPH también mantuvieron su influencia en la SLE y la SG.

CONCLUSIÓN

Los resultados de nuestra Unidad con 1.000 trasplantes alogénicos confirman el poder curativo del TAPH en enfermedades malignas, con más del 50% de los pacientes vivos y más del 60% de ellos libres de enfermedad. La SP como fuente de progenitores no se asocia a peores resultados en comparación con la MO, por lo que ésta deberá seguir siendo utilizada en el futuro. Se abandonó el trasplante de SCU por nuestros malos resultados, siendo ahora las células haploidénticas la alternativa en pacientes que no tienen un donante no emparentado adecuado. Los buenos resultados del trasplante haploidéntico confirman también lo adecuado de nuestro cambio de actitud. La EICH aguda grados III-IV y el TAPH con enfermedad en estadio avanzado son las variables que ensombrecen los resultados en nuestros pacientes. En los últimos años estamos dirigiendo nuestra investigación en identificar qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar EICH grave (biomarcadores, polimorfismos), mejorar su tratamiento (células mesenquimales y nuevos inmunosupresores), y por otro lado en optimizar el control de la enfermedad de base, la cual sigue siendo el primer motivo de fracaso del TAPH. Con un mejor seguimiento de la



enfermedad mínima residual pre- y post-TAPH precoz mediante técnicas de CMF, Biología Molecular y PET, junto con la introducción de nuevos tratamientos en fases precoces del TAPH, pretendemos mejorar nuestros resultados futuros.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TRASPLANTE		
Edad	≤ 15 años n=64 mediana 9 años (0-15)	>15 años n=940 mediana 50 años (15-71)
Sexo	Varón 546 (58%)	Mujer 394 (42%)
Trasplante autólogo previo	NO 782 (83%)	SI 158 (17%)
Diagnóstico	LMA	321 (34%)
	LLA	110 (12%)
	SMD	143 (15%)
	LNH+LLC	163 (17%)
	MM	69 (7%)
	EH	45 (5%)
	LMC	49 (5%)
	APLASIA	24 (3%)
	SMP	16 (2%)
Estadio enfermedad al trasplante	PRECOZ	407 (43%)
	INTERMEDIO	178 (19%)
	AVANZADO	354 (38%)
Régimen acondicionamiento	NO	7 (1%)
	BEAM	10 (1,1%)
	FLUBU-AMA	130 (14%)
	FLUBU-RIC	231 (25%)
	FLUMEL	246 (26%)
	CY-RTCT	98 (10%)
	BU-CY	108 (11,5%)
	CY-ATG	13 (1,4%)
	HAPLO-AMA	44 (5%)
	HAPLO-RIC	53 (6%)
Fuente progenitores	MO	88 (9%)
	SP	828(88%)
	CORDÓN UMBILICAL	24 (3%)
Donante	EMPARENTADO	563 (60%)
	NO EMPARENTADO	280 (30%)
	HAPLOIDÉNTICO	97 (10%)
Profilaxis EICHa	NO	15 (2%)
	TACRO-RAPA	244 (26%)
	CSA/TACRO+MTX+-MMF+-ATG AMA	237 (25%)
	CSA/TACRO+MTX+-MMF+-ATG RIC	270 (29%)
	CY POST	96 (10%)
	MMF+TACRO/CSA	43 (5%)
	OTROS	34 (4%)

Tabla1. Características de los pacientes y del trasplante alogénico realizado.



COMUNICACIÓN ORAL

Accesit comunicación oral

**EVALUACIÓN SISTEMÁTICA Y ESTANDARIZADA DEL ESTADO GENERAL
DE LOS ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE NEOPLASIAS HEMATOPOYÉTICAS
EN EL HOSPITAL DE LEÓN: VIABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

RAMOS ORTEGA F¹, GONZÁLEZ CARMONA P¹, PORRAS GUERRA MI², BLANCO CABIELLES A^{1*},
MARTÍNEZ PELÁEZ A^{1*}, CONDE PÉREZ S^{1*}, VIDAL MANCENIDO MJ¹, FERNÁNDEZ FERRERO S¹,
ESCALANTE BARRIGÓN F¹, CERDÁ RODRÍGUEZ S¹, MARTÍNEZ ROBLES V¹, DE LAS HERAS RODRÍGUEZ N¹,
CASTELLANOS ALONSO M¹, LADO CIVES T¹, RONDÓN GARCÍA F¹, PADILLA CONEJO I¹, YACOUBI SAAD¹,
AHMADI SABBAGH A¹, MENÉNDEZ VELASCO EI^{1*}, IDOATE GIL FJ², RODRÍGUEZ GARCÍA JA¹

Servicios de Hematología¹ y Geriatría², Hospital Universitario de León.

**Enfermeras del S. de Hematología*

INTRODUCCIÓN

La evaluación del estado general de los pacientes tiene una gran relevancia en la asignación de la estrategia terapéutica en los pacientes con neoplasias hematopoyéticas, especialmente en los de mayor edad. Sin embargo, dicha evaluación no se hace de un modo estandarizado. La forma más extendida es la aplicación de la escala ECOG, acompañada de una evaluación subjetiva por parte de los componentes del equipo asistencial, lo que con frecuencia motiva interesantes discusiones y podría dar lugar a una eventual variabilidad en la práctica clínica. La escala ECOG depende tanto del estado previo del paciente como de la repercusión de la nueva enfermedad en el momento del diagnóstico y está sujeta a cambios a corto plazo.

En los mayores de 65 años se recomienda¹ la evaluación geriátrica integral (CGA), precedida o no de estrategias de cribado, lo que pretende recoger la situación previa del paciente, independientemente de la repercusión de la enfermedad hematológica. Muchos hospitales no cuentan con un equipo geriátrico multidisciplinar para efectuar la CGA y en los últimos años, el Grupo Español de Hematogeriatria ha desarrollado una escala geriátrica abreviada (GAH)^{2,3} que pretende simplificar el proceso en los servicios de Hematología y que se encuentra en fase de desarrollo y validación. La escala de Lee para adultos mayores (LEE)⁴ permite estimar la expectativa de supervivencia de los mayores de 50 años y ha demostrado recientemente su utilidad pronóstica en nuestras manos en una serie anotada molecularmente de pacientes con síndromes mielodisplásicos⁵ y, con un nivel de evidencia menor, también en la LMMC y LMA⁶.

En un momento histórico en el que se está haciendo un esfuerzo global para llegar a una medicina de precisión, la European Haematology Association ha hecho una llamada para estudiar las interacciones entre los hallazgos moleculares y el estado general de los individuos⁷, para lo que se hace necesario mejorar también las habilidades e instrumentos que los Servicios de Hematología del ámbito europeo utilicen en la evaluación del estado general de nuestros pacientes, objetivo con el que nos sentimos plenamente identificados. Este estudio ha sido financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS/1570/A/17).



OBJETIVOS

Analizar la viabilidad en la práctica asistencial la viabilidad de una estrategia adaptada a la edad para la evaluación sistemática del estado general en los pacientes con neoplasias hematopoyéticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos intentado analizar de forma prospectiva el estado general de todos los pacientes diagnosticados en nuestro centro durante el año 2018 (N=209), previo consentimiento informado, mediante la utilización de las escalas ECOG (todos los pacientes), LEE (edad igual o superior a 50 años), GAH (65+) y la CGA (75+). Las edades de aplicación son las propias de cada escala y la población tributaria de CGA fue definida por el equipo geriátrico. Cada escala ha sido aplicada a cada paciente una sola vez, por un solo profesional. En el estudio han participado 21 profesionales y la aplicación de las escalas ha sido efectuada por hematólogos y MIR de hematología (ECOG y LEE), enfermeras del S. de Hematología (GAH) y el equipo geriátrico (CGA).

Se ha evaluado tanto la viabilidad subjetiva (escala EVA administrada a cada profesional), como la objetiva (proporción de pacientes que han podido completar cada escala). Por último hemos analizado la eventual asociación y concordancia entre, por un lado, las diferentes escalas y, por otro, tanto las características de los componentes del equipo sanitario como las de los pacientes participantes, mediante técnicas estadísticas estándar. Los resultados de las escalas han sido dicotomizados con intención práctica del siguiente modo: ECOG 0-2 vs. ECOG 3-4, LEE <6 vs. LEE 6+, GAH <42 vs. 42+ y CGA robusto vs. otros. Para ello nos hemos basado en los puntos de corte definidos por la práctica diaria (ECOG y CGA), la mediana de la distribución (LEE) y los valores recomendados por los autores (GAH).

RESULTADOS

De los 209 pacientes inicialmente considerados, se han excluido 3 por tratarse de duplicados, 2 por diagnóstico fuera del marco temporal, 2 por denegación de consentimiento y 20 por no existir constancia documental del consentimiento informado. Las características de los excluidos no difieren de las de los pacientes finalmente analizados, salvo por la ausencia de pacientes menores de 50 años. Son objeto de análisis 182 pacientes (99 V, 83 M), de edades comprendidas entre 19 y 97 años (mediana 72, Q1-Q3 61-82), diagnosticados de leucemias agudas (22), neoplasias mieloproliferativas (20), síndromes mielodisplásicos (22), neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas (5), linfoma de Hodgkin (6), otros linfomas (60), síndromes linfoproliferativos crónicos (20) y mieloma múltiple (27).

Las poblaciones tributarias de aplicación de cada una de las escalas han sido: ECOG 182 (adultos de cualquier edad), LEE 163 (50+), GAH 117 (65+) y CGA 84 (75+).

En la evaluación subjetiva de viabilidad por parte de los profesionales se han obtenido las siguientes puntuaciones medianas (Q1-Q3), en una escala de 0-100: estrategia global 78 (72-93); escala ECOG 81 (84-95); escala LEE 78 (69-100); escala GAH 81 (72-93) y CGA 80 (69-94), lo que muestra una impresión subjetiva de viabilidad homogéneamente favorable. No se observaron diferencias significativas en la percepción de viabilidad en función del género, estamento profesional, grupo funcional, nivel de especialización, rol laboral, o grado de implicación en el estudio.

En la evaluación objetiva, hemos comprobado que la escala ECOG pudo aplicarse a los 182 pacientes adultos (100%), la escala LEE en 162/163 (99,4%), la escala GAH en 109/117 (93,2%) y la CGA en 53/84 (62,4%). Mientras que la distribución de las categorías LEE y CGA no mostraba una variabilidad estadísticamente significativa en función del diagnóstico del paciente, la escala GAH se vio afectada por dicha circunstancia ($p=0,026$; Montecarlo). La escala ECOG también participaba de la mencionada variabilidad ($p=0,036$).

Las categorías LEE y GAH mostraron una asociación estadísticamente significativa ($p=0,008$) y una concordancia débil (Kappa de Cohen 0,23) en los 109 pacientes de edad mayor o igual a 65 años



que disponían de ambas medidas. En los mayores de 75 años, las categorías CGA y LEE mostraron una asociación con significación estadística ($p=0,035$) y una concordancia ligera (Kappa 0,18) en los 52 pacientes analizables, mientras que las categorías CGA y GAH no mostraron una asociación con significación estadística ($p= 0,337$), lo que no permitiría excluir la concordancia por azar en los 49 pacientes analizables. Las categorías de la escala ECOG también se asociaron de forma significativa a las categorías de la CGA ($p=0,006$), presentando una concordancia débil (Kappa 0,29). No hemos evaluado la variabilidad intra- e inter-observador de las mediciones efectuadas.

CONCLUSIONES

Cuanto más sencillas son las escalas, más viables resultan en la práctica. La concordancia entre ellas en pacientes individuales es manifiestamente mejorable, lo que compromete su intercambiabilidad. Nos proponemos estudiar a medio plazo la utilidad predictiva de las diferentes escalas sobre la tolerancia al tratamiento estándar, así como confirmar su eventual impacto pronóstico sobre la supervivencia global.

BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN Guidelines (Version 1.2019). Older Adult Oncology.
2. Bonanad S, et al. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(5):353-61.
3. Cruz-Jentoft AJ, et al. *J Geriatr Oncol*. 2017;8(3):211-15.
4. Lee SJ, et al. *JAMA*. 2006;295(7):801-8.
5. Ramos F, et al. *Am J Hematol*. 2017;92(9):E534-E541.
6. Gonzalez P, et al. *SIOG. Amsterdam, 2018*. P066.
7. Engert A, et al. *Haematologica*. 2016;101(2):115-208.

COMUNICACIONES SELECCIONADAS

XXXVII

REUNIÓN ANUAL

de la Sociedad Castellano
Leonesa de Hematología
y Hemoterapia (SCLHH)

Hospedería Fonseca, Salamanca.

5 y 6 de abril de 2019
www.sclhh.org





CASO CLÍNICO

**DISFAGIA PERSISTENTE EN PACIENTE CON LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL
EN REMISIÓN COMPLETA TRAS PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO.
A PROPÓSITO DE UN CASO**

ACEVEDO GARCÍA, R.M.¹ GÓMEZ GARCÍA, L.M.¹ DE LA FUENTE GRACIANI, I.¹ BOURGEOIS GARCÍA, M.¹ PÉREZ GONZÁLEZ, S.¹ GARCÍA DE COCA, A.¹ CUELLO GARCÍA, R.¹ CABALLERO BERROCAL, J.C.¹ CEBEIRA MORO, M.J.¹ BOMBÍN CANAL, C.¹ GOLVANO GUERRERO, E.M.¹ PÉREZ MARTÍNEZ, C.¹ GARCÍA BACELAR, A.¹ MARTÍNEZ GARCÍA, G.² PEÑARRUBIA PONCE, M.J.¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN

La actinomicosis es una infección bacteriana rara, que puede ser tanto aguda como crónica, habitualmente localizada y que tiende a formar abscesos y fístulas.

El *Actinomyces* es una bacteria anaerobia, gram positiva, que es comensal en la cavidad oral, en el tubo digestivo y en el tracto urinario. Cuando se produce una lesión en la integridad de la mucosa, puede invadir estructuras locales y volverse patógena.

La enfermedad puede afectar a diferentes órganos, siendo más frecuente la zona cervicofacial en la mitad de los casos (40-60%), la región abdominal en aproximadamente el 20-30% de pacientes, así como la región torácica en el 10-20% de los pacientes.

Hay más de 30 especies, siendo el *Actinomyces israelii* el patógeno más común en el ser humano.

CASO CLÍNICO**Motivo de consulta:**

Disfagia y epigastralgia.

Antecedentes personales:

Mujer de 73 años, sin alergias medicamentosas.

Como antecedentes hematológicos, es diagnosticada de un Linfoma de la zona marginal Estadio IV en Septiembre de 2017. Recibe 6 ciclos de Rituximab-Bendamustina, estando en remisión completa actualmente.

Durante los ciclos ha presentado diversas complicaciones infecciosas debido a neutropenias febriles, que han precisado de ingreso en nuestro servicio.

En Septiembre de 2018, presenta necrosis aguda retiniana en el ojo derecho por virus Varicela Zoster, que precisa de vitrectomía y tratamiento con Famciclovir.

Como otros antecedentes médicos, es hipertensa.



Enfermedad actual:

La paciente acude por epigastralgia de tres semanas de evolución asociada a pirosis y odinofagia tanto para ingesta de sólidos como de líquidos. Ha perdido 3 kg de peso. Presenta náuseas sin vómitos. No presenta fiebre termometrada.

En cuanto a la exploración física, la paciente presenta palidez mucocutánea, así como múltiples lesiones con ulceración central diseminadas por todo el cuerpo (Imagen 1). La boca no presenta lesiones visibles. La auscultación cardiopulmonar es normal. No tiene edemas en miembros inferiores.

Exploraciones complementarias:

Analítica al ingreso 03/08/2018:

- Hemograma: Hb 8.0 g/dl, leucocitos $1.08 \times 10^3/\mu\text{l}$ (N $0.46 \times 10^3/\mu\text{l}$, L $0.22 \times 10^3/\mu\text{l}$), plaquetas $145 \times 10^3/\mu\text{l}$.
- Bioquímica: Glucosa 92 mg/dl, urea 31 mg/dl, creatinina 0.64 mg/dl, sodio 138 mEq/l, potasio 4.1 mEq/l, PT 5 g/dl, albumina 3.40 g/dl, calcio 8.98 mg/dl, fosforo 3.4 mg/dl, PCR 20.7 mg/l.

Gastroscoopia 04/07/2018: En tercio inferior esofágico, se visualiza una placa blanquecina sobre mucosa ulcerada, friable. Presenta otras tres placas blanquecinas de unos 3-4 mm sobre mucosa eritematosa, de las que se toman biopsias. (Imagen 2).

Anatomía patológica: Mucosa esofágica ulcerada con inflamación aguda, necrosis y presencia de colonias de *Actinomyces* (PAS positivos). Esofagitis aguda ulcerada con *Actinomyces*. (Imagen 3 y 4).

Juicio Diagnóstico:

ACTINOMYCOSIS ESOFÁGICA EN PACIENTE INMUNODEPRIMIDA.

EVOLUCIÓN

La paciente ingresa con el diagnóstico de actinomicosis esofágica, se comienza con tratamiento antibiótico con Ceftriaxona 2 g cada 24 horas IV, completando 1 semana de tratamiento antibiótico intravenoso con buena tolerancia al mismo y mejoría del dolor a la ingesta de sólidos y líquidos. Recibe dosis de G-CSF 30 MUI cada 72 horas.

La paciente presenta lesiones con ulceración central y halo violáceo con cierta infiltración en la piel, diseminadas por todo el cuerpo, por lo que se realiza interconsulta a Servicio de Dermatología, que le realiza biopsia de dichas lesiones, cuyo resultado no evidencia infiltración por *Actinomyces*.

Con motivo de la buena evolución, la mejoría clínica y analítica de la paciente, se decide dar el alta con Hospitalización a domicilio, hasta completar dos semanas de tratamiento con Ceftriaxona intravenosa. Posteriormente debe continuar durante 6 meses con tratamiento con Amoxicilina/Ácido clavulánico vía oral.

DISCUSIÓN

La actinomicosis esofágica es una entidad infrecuente en inmunocompetentes. Presenta un curso subagudo y suele responder mal a antibióticos, siendo frecuente el desarrollo de complicaciones locales, como la fístula endotraqueal.

Esta enfermedad puede afectar globalmente a todo tipo de poblaciones, siendo más frecuente en regiones rurales o grupos de bajo nivel socioeconómico, donde hay menor acceso a sistemas de higiene dental.

La actinomicosis es más frecuente en comunidades rurales con respecto a áreas urbanas, más frecuente en hombres que en mujeres (con la excepción de la forma pélvica que es más frecuente en mujeres que poseen un DIU), así como en adultos de mediana edad en comparación con otros grupos de edad.



La actinomicosis depende de un diagnóstico y un tratamiento precoz, ya que la mortalidad varía entre un 0 y un 28%.

El diagnóstico puede ser realmente difícil y se retrasa frecuentemente, debido a la poca especificidad de los signos y síntomas. Hay numerosos artículos acerca de casos de actinomicosis que inicialmente se han diagnosticado como tumores.

Es característica la presencia de los llamados gránulos de azufre, que son gránulos amarillentos de menos de un milímetro, que representan microcolonias de *Actinomyces*. Estos gránulos no son específicos de actinomicosis y también pueden encontrarse en otras infecciones, como *Nocardia brasiliensis* y *Streptomyces madurae*.

La clave en el tratamiento de la actinomicosis es una terapia con altas dosis de antibióticos por un período prolongado de tiempo.

La Penicilina G es el fármaco de elección para el tratamiento de actinomicosis, 12-14 MUI al día, desde 2 a 6 semanas de forma intravenosa, seguida por Penicilina V o Amoxicilina vía oral, durante al menos de 6 a 12 meses.

Otros regímenes de tratamiento intravenoso incluyen Amoxicilina o Ampicilina, seguida de Amoxicilina vía oral. Otras alternativas son Amoxicilina/Ácido clavulánico, Imipenem y Ceftriaxona. Para pacientes alérgicos a Penicilina, se optaría por Tetraciclinas, Eritromicina o Clindamicina. La terapia de manera prolongada es necesaria para tratar la infección y prevenir recaídas.

La terapia antibiótica se puede combinar con terapia quirúrgica en casos más severos.

En el caso de nuestra paciente, se comentó con la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital y fue instaurado tratamiento con Ceftriaxona intravenosa durante dos semanas consecutivas, la paciente continuó tratamiento vía oral con Amoxicilina/Ácido clavulánico en domicilio.

Se realizó control endoscópico de la paciente mediante gastroscopia, en el que se evidencia ausencia de lesiones blanquecinas ulceradas en esófago, con reepitelización completa de la mucosa y la desaparición de las colonias de *Actinomyces*. (Imagen 5).

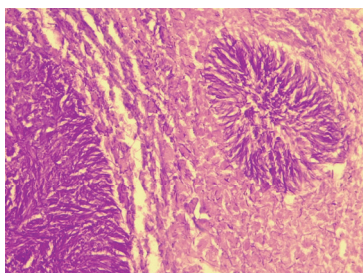
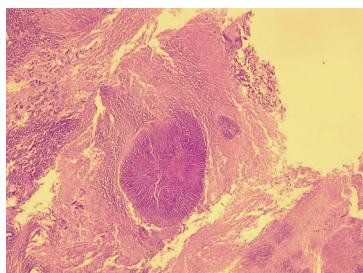
IMÁGENES



Imagen 1.
Lesión ulcerada en MI.



Imagen 2. Placas blanquecinas sobre mucosa ulcerada esofágica (Gastroscopia).



Imágenes 3 y 4. Drusas por *Actinomyces*. Tinción PAS x 10.
PAS x 63.

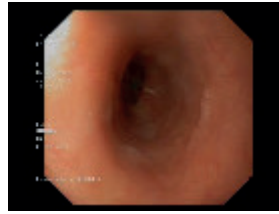


Imagen 5. Gastroscoopia posterior al tratamiento con Ceftriaxona IV.

BIBLIOGRAFÍA

- Boyanova L, Kolarov R, Mateva L, Markovska R, Mitov I. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. *Future Microbiology*. (2015) 10(4), 613-628.
- Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis. *BMJ* 2011; 343:d6099.
- UpToDate [Internet]. Wong Kee Song LM, Marcon NE. Abdominal actinomycosis. Jan 2019.



CASO CLÍNICO

ERITROBLASTOPENIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA

CAMPANO GARCÍA, A¹, REYES RODRIGUEZ V¹, ANDRÉS HERNÁNDEZ N¹, GÓMEZ-CORNEJO DÍAZ F¹, CANTALAPIEDRA DIEZ A¹, ANGOMÁS JIMÉNEZ EB¹, GUTIÉRREZ PÉREZ O¹, BONIS IZQUIERDO E¹, CIDONCHA MORCILLO B¹, FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ E¹, FERNÁNDEZ FONTECHA E¹, POZAS MAÑAS MA¹, PÉREZ GUTIÉRREZ E², AREFI M¹, DIEZ MONGE N², AGUILAR JAR P², GINESA SÁNCHEZ-MORENO M², GARCÍA-FRADE URÍA LJ¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

²Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

MOTIVO DE CONSULTA

Paciente varón de dos años y dos meses de edad con astenia, palidez e hiporexia de aproximadamente un mes de evolución.

ANTECEDENTES, ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Sus antecedentes personales y familiares eran irrelevantes, presentado un adecuado desarrollo psicomotor y estatoponderal, así como un óptimo estado nutricional. Vacunación completa. Cabe destacar que el mes previo al ingreso había tenido dos episodios de infección respiratoria leves, sin exantema u otra clínica asociada.

Ante el cuadro larvado de astenia y palidez se realizó control analítico en el que se objetiva anemia grave, por lo que ingresa para estudio y seguimiento.

A la exploración física destacaba únicamente una intensa palidez mucocutánea y taquicardia de 118 lpm; paciente afebril, sin ictericia, dismorfias, adenomegalias u organomegalias palpables, así como ausencia de signos sugestivos de proceso infeccioso en curso. No presentaba trabajo respiratorio ni evidencia alguna de sangrado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hemograma: Hb: 4.2 g/dL, hematocrito: 11.2%, VCM y CHCM normales, leucocitos: 5.400/uL con fórmula normal, plaquetas: 258.000/uL y reticulocitos: 0%.
- Bioquímica: iones, parámetros de función renal y hepática, LDH, haptoglobina y PCR sin alteraciones significativas.
- Ferritina, vitamina B12 y ácido fólico normales. Sideremia: 240 ug/dL, IST: 96.91%.
- Grupo A, Rh negativo, Coombs directo negativo.
- Electroforesis de hemoglobinas normal.
- Análisis de orina normal.
- Determinación de inmunoglobulinas normal.
- El frotis de sangre periférica sólo revelaba una anisocitosis leve.



- En la ecografía abdominal se identificó una imagen redondeada de 10 mm a nivel del hilio espléndido cuya ecogenicidad era similar a la del parénquima hepático, en probable relación con pequeño bazo accesorio.
- El aspirado de médula ósea reveló una buena densidad celular, con relación mieloeritroide desplazada a favor de la primera dada la *práctica ausencia de precursores eritroides*. Maduración mieloide y megacariocítica normales. No se observaron sideroblastos por ausencia de eritroblastos, presencia de siderocitos y hierro libre.
- Citometría de flujo: 16% linfocitos T maduros, 21% linfocitos B maduros, 7% monocitos. 0.84% progenitores B Cd34+, cTDT+, CD19+. 1.26% progenitores mieloides CD34+. No se detectan blastos en frecuencia > 0.01%.
- Las serologías para los virus de hepatitis A, B C, VIH, CMV, VHS y VEB fueron negativas, al igual que las serologías para Parvovirus B19. Se objetivó positividad para IgM e IgG para el virus de la rubéola pero no se demostró infección activa ya que la PCR de rubéola fue negativa.

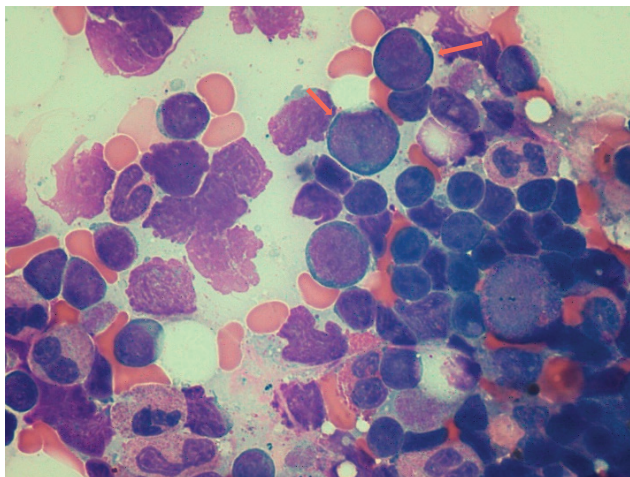


Figura 1. Hipoplasia marcada de la serie roja. Proeritroblastos (flechas rojas). Ausencia de estadios madurativos posteriores.

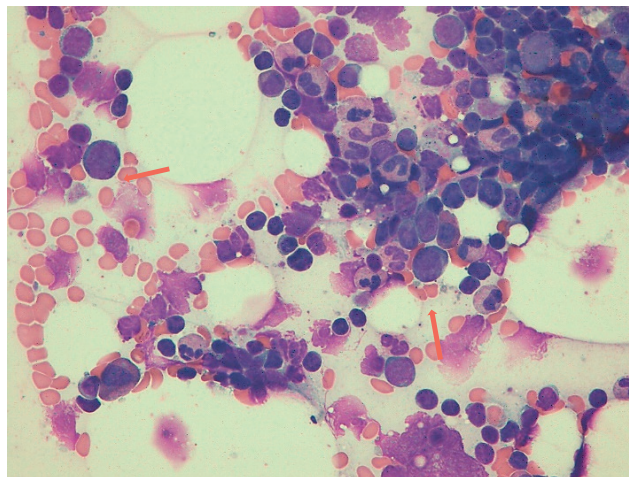


Figura 2. Proeritroblastos (flechas rojas)

DIAGNÓSTICO

Eritroblastopenia transitoria de la infancia. Si bien el tiempo y la observación serían suficientes para hacer el diagnóstico de ETI, la espera no se justifica en caso de tratarse de algún otro cuadro de peor pronóstico y el estudio medular resulta obligado para descartar procesos infiltrativos o mielopatía. Una vez confirmada que la falla está confinada a la eritropoiesis el diagnóstico diferencial se circunscribe fundamentalmente a la anemia hipoplásica congénita o anemia de Blackfan-Diamond. En nuestro caso, la edad del niño, la ausencia de dismorfia y la evolución subaguda favorecían la hipótesis de una situación adquirida.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Al segundo día de ingreso, dada la anemia grave, se efectuó una transfusión de hematíes (5 mL/Kg). La evolución fue favorable siendo dado de alta hospitalaria al séptimo día de ingreso. Posteriormente, ha sido seguido con una frecuencia quincenal de forma ambulatoria y a los 31 días se detectó reticulocitosis, acompañada de un incremento de la cifra de hemoglobina (10.9 g/dL). Dos meses después, se normalizó el hemograma y, desde entonces, el paciente permanece clínica y analítica estable salvo por una infección respiratoria aguda con documentación de VRS en el período invernal.



DISCUSIÓN

La aplasia pura de células rojas (APCR) es un síndrome raro, definido por anemia normocítica normocrómica, arregenerativa y marcada disminución o ausencia de precursores eritroides en la médula ósea, siendo la celularidad en lo que respecta a las otras series hematopoyéticas normal. En otras palabras, es una aplasia limitada exclusivamente a la serie roja.

La eritroblastopenia puede ser de origen congénito o adquirido. A su vez, en su forma adquirida, puede ser tanto primaria (considerada una enfermedad autoinmune frecuentemente mediada por anticuerpos) como secundaria a un posible desencadenante tales como otra patología subyacente, exposición a fármacos y químicos, etc.

La eritroblastopenia transitoria de la infancia (ETI) es una variante de eritroblastopenia adquirida primaria¹.

Es una enfermedad infrecuente, autolimitada y benigna. Habitualmente afecta a niños mayores de un año, con un rango de edad desde los tres meses a los cuatro años, siendo la edad media al diagnóstico de veintitrés meses para ambos sexos. Es la forma más frecuente de APCR en los niños inmunocompetentes.

Tal y como se ilustra en el caso, la clínica es inespecífica, generalmente sin más sintomatología que la propia del síndrome anémico. Además, como se trata de una anemia genuinamente hipoproliferativa, la anemización es gradual y permite cierto grado de adaptación, de forma que la sintomatología expresada será menor de la esperada para el grado de anemia. Así, es probable que la mayoría de los casos sean subclínicos y, por tanto, que la incidencia real de esta enfermedad, estimada en un estudio sueco en 4.3 casos por 100 000 niños², subestimada porque muchos de los casos no se diagnostican³.

Así, la ETI debe sospecharse en un niño por lo demás sano que presenta anemia y reticulocitopenia. Los pacientes tienen generalmente unos valores medios de hemoglobina al diagnóstico de 4.8 a 6.8 g/dL y una cifra de reticulocitos invariablemente inferior a 10.000/uL (<1%) e incluso menor (hasta el punto de que el diagnóstico de APCR sería cuestionable con una cifra reticulocitaria más elevada). El VCM es normal al diagnóstico, si bien puede aumentar ligeramente en la fase de recuperación por la reticulocitosis. Las cifras previas de Hb a la presentación de la ETI serían normales. El recuento leucocitario suele ser normal aunque se describe leve neutropenia en hasta un 25-50% de los casos. La cifra de plaquetas puede estar normal o elevada. Una vez que en la médula ósea se detiene la eritropoyesis, cesa la transferencia del hierro plasmático a la médula ósea, causando aumento de la sideremia, con saturación de la transferrina que puede alcanzar el 100%. Como no existe en la APCR eritropoyesis ineficaz ni anemia hemolítica, los niveles de bilirrubina total e indirecta, haptoglobina y lactato deshidrogenasa son normales y el test de Coombs directo es negativo.

La evaluación analítica debe perseguir la búsqueda de patología asociada.

El diagnóstico requiere un estudio de médula ósea para demostrar que el elemento hematopoyético que falta es la serie roja. La celularidad global suele ser normal o está algo disminuida, las series granulopoyética y megacariocítica no presentan alteraciones cuantitativas ni cualitativas y dada la abolición o detención de la maduración de la serie eritroide, el porcentaje de eritroblastos no excede el 5% de la celularidad y no se observarán elementos de esta serie en sus formas maduras. Es típica aunque poco frecuente la presencia de proeritroblastos gigantes de aspecto poliploide, incapaces de progresar en su maduración, que no deben confundirse con células tumores o elementos inmaduros de la serie megacariocítica⁴.

La etiología se desconoce; posibles causas serían viriasis, inhibidores séricos contra las células progenitoras eritroides y supresión de la eritropoyesis mediada por células. En aproximadamente la mitad de los casos los niños tienen historia de enfermedad viral en los dos o tres meses precedentes, sin un claro predominio estacional. Se han asociado al desarrollo de ET infecciones por eco-virus 11, herpes virus humano 6⁵, virus de Epstein-Barr⁶, virus de la hepatitis A, B y C, VIH y parvovirus, particularmente el se-



rotipo 19. Sin embargo, en la revisión bibliográfica efectuada no se ha encontrado ninguna referencia a la asociación entre infección por virus de la rubéola y eritroblastopenia transitoria de la infancia.

El tratamiento, debido a la resolución espontánea del cuadro, es la observación. En el momento de la presentación, un 5-10% de los pacientes está en fase de recuperación, mientras que el 80% se recuperará dentro del primer mes de evolución y el resto lo harán en el plazo de dos meses. En los excepcionales casos en los que la anemia produzca repercusión sistémica, se debe transfundir hemoderivados. Se han utilizado esteroides en algunos pacientes con ETI pero no existe evidencia de que acorten el plazo de recuperación. Esto, sumado a sus potenciales efectos adversos, hace su uso controvertido.

Dado que la supresión de la eritropoyesis es temporal, el pronóstico es bueno, con recuperación completa y prácticamente sin recurrencias. La ETI es poco frecuente y, por ende, la literatura publicada escasa; consideramos interesante estar familiarizado con esta rara patología para evitar la realización de pruebas diagnósticas y acciones terapéuticas innecesarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arrizabalaga B, González FA, Remacha AF. Eritropatología. Primera edición. España: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas.
2. Skeppner G, Wranne L: Transient erythroblastopenia of childhood in Sweden: incidence and findings at the time of diagnosis. *Acta Paediatr* 1992; 82: 574-8.
3. Machiel van den Akker, Yigal Dror, Isaac Odame. Transient erythroblastopenia of childhood is an under diagnosed and self-limiting disease. *Acta Paediatr* 2014; 103:288-294.
4. Woessner Casas S, Florensa Brichs L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. Quinta edición. España: Acción médica, S.A. y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.
5. Akira Ogawa, Ryu Yanagisawa. Deformation of erythorblasts in transient erythroblastopenia of childhood caused by HHV-6. *Blood* 2016; 127: 2776.
6. Sameiro Barreirinho M, Lopes Guerra M, Sousa Costa E, Manuel Couceiro A, Rodrigues Neves E y Morais Barbot J. Eritroblastopenia transitoria en el contexto de infección por el virus de Epstein-Barr. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 459-461.



CASO CLÍNICO

SÍNDROME NEFRÍTICO Y ESPLENOMEGALIA MASIVA

REY, B¹. AZIBEIRO, R₁. FONSECA, M¹. MARTÍN, AA¹. MARTÍN, ML¹. RODRÍGUEZ, A². SOBEJANO, E¹.
HIGUERO, V¹. PRESA, D¹. LÓPEZ, F¹. GONZÁLEZ-CALLE, V¹. YEGUAS, A¹. CHINCHILLA, LM³. NAVARRO, A¹.
GUTIÉRREZ, NC¹

¹Departamento de Hematología, ²Departamento de Nefrología, ³Departamento de Anatomía Patológica,
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca.

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrítico puede ser la manifestación de una glomerulonefritis (GN) aguda. Existen múltiples variedades de GN aguda así como distintas etiologías, desde autoinmunes o infecciosas, hasta tumorales.

Cualquier enfermedad neoplásica, entre ellas los linfomas, puede ser causa de insuficiencia renal aguda, bien por infiltración o por daño renal secundario a glomerulonefritis.

En este trabajo se presenta un caso de un paciente con síndrome nefrítico y esplenomegalia masiva.

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales

Paciente varón de 62 años que como únicos antecedentes presentaba hipercolesterolemia, hiperplasia benigna de próstata, hipotiroidismo primario y calcificación del tendón supraespinoso izquierdo intervenido (2008). Como antecedentes familiares su padre había padecido cáncer de colon, y su madre y su hermana cáncer de mama.

Motivo de consulta

En Diciembre de 2018 el paciente acudió al Servicio de Urgencias por deposiciones líquidas así como orina hematúrica de 4 días de evolución, sin disminución de la diuresis. Como antecedente había ingerido setas hacía 7 días (su mujer también, pero permanecía asintomática). Sin otra clínica de interés.

Exploración física

En la exploración física destacaba una esplenomegalia de 7 cm por debajo del reborde costal y adenopatías periféricas (submandibular izquierda de 2x2 cm, supraclaviculares bilaterales de 2x1 cm e inguinales bilaterales de 1 cm). El resto de la exploración no mostraba hallazgos patológicos.

Pruebas complementarias iniciales

A su llegada se realizaron los siguientes estudios: hemograma, coagulación, bioquímica y un análisis sistemático de orina con sedimento. Se observó una insuficiencia renal aguda (IRA) con **Creatinina**



de **4.21 mg/dL** y filtrado glomerular estimado (FGE) de 14 mL/min, así como anemia arregenerativa leve de 12.1 g/dL y una **trombopenia de 47.000 plaquetas/mm³**. Se realizó un frotis de sangre periférica donde no se observaron alteraciones morfológicas, sin datos de microangiopatía trombótica ni presencia de linfocitos atípicos en ese momento. En el sistemático de orina presentaba proteinuria y hematuria (**Proteínas 500 mg/dL, Hematíes 5+**).

Se realizó además una ecografía abdominal que mostró una importante **esplenomegalia de 25 cm**, así como adenopatías en hilio hepático y cadenas ilíacas.

Tratamiento y evolución

Inicialmente, ante la presencia de insuficiencia renal aguda (IRA) y sospecha de GN aguda se decidió su ingreso en el Servicio de Nefrología. Se inició tratamiento de la GN aguda con 3 pulsos de metilprednisolona de 500 mg. Se realizó un despistaje de procesos infecciosos y autoinmunes, que resultó negativo. También se solicitó una determinación de inmunoglobulinas y complemento, que mostró una distribución normal del proteinograma pero con **disminución del complemento** (C3 y C4 disminuidos: 70,20 mg/dL y <1.50 mg/dL, respectivamente); La cuantificación de la proteinuria de 24 horas fue inferior a 3 g/dL, lo que concordaba con síndrome nefrítico. Presentó, así mismo, hipertensión arterial (HTA), que requirió tratamiento.

Dado el hallazgo de esplenomegalia y presencia de adenopatías palpables, y ante la sospecha de síndrome linfoproliferativo, se solicitó, además de biopsia renal, TAC toraco-abdominal, biopsia de médula ósea y de una adenopatía inguinal derecha.

Tras el inicio de los esteroides se observó rápida disminución de la esplenomegalia con linfocitosis progresiva en sangre periférica (hasta 9.000 linfocitos/ μ L). Se realizó un **nuevo frotis** de sangre periférica, donde se observaron **linfocitos atípicos (23%)** con cromatina laxa, alta relación núcleo/citoplasma y algunos de ellos nucleados.

El TAC tóraco-abdomino-pélvico mostró **múltiples adenopatías** (axilares bilaterales, máxima de 2x1 cm derecha; mediastínicas subcentimétricas, paraesofágicas derechas, retrocrurales, mesentéricas, retroperitoneales e inguinales bilaterales), así como **esplenomegalia de 17 cm** (tras 3 pulsos de 500 mg de metilprednisolona).

En la biopsia renal se observó **infiltración intersticial renal por linfoma** con el siguiente perfil inmunohistoquímico: CD20(+), PAX-5(+), **CD5(+), CiclinaD1(+)**, BCL2(+), CD3(-), **CD23(-), CD10(-)**, y **glomerulonefritis membranoproliferativa** (mesangiocapilar) con proliferación extracapilar (5% de semilunas celulares, con **depósitos gruesos mesangiales y subendoteliales** de IgA(+++), IgG(+++), C1q(+++), C3(+++), C4(++), IgM(+) en la inmunofluorescencia). Dos de los diez glomérulos identificados mostraban esclerosis global.

En la biopsia de la adenopatía inguinal se estableció el diagnóstico de **linfoma de células del manto (LCM)**, con una inmunohistoquímica similar a la presente en la biopsia renal. El inmunofenotipo evaluado mediante citometría de flujo fue compatible con LCM y finalmente, la presencia de la **t(11;14)** en un 93 % de las células en el estudio de FISH confirmó el diagnóstico. El análisis de PCR no detectó la traslocación, si bien hay que tener en cuenta que esta metodología solo detecta las traslocaciones cuyo punto de corte está situado en la región MTC ("major translocation cluster"), lo cual sucede en un 30-40% de los LCM. Se observó también infiltración medular, con el mismo patrón que el encontrado en la adenopatía.

Tras el diagnóstico de LCM se decidió traslado a nuestro servicio. Ante la insuficiencia renal severa con mejoría tras pulsos de esteroides, se continuó con tratamiento esteroideo a dosis de 1 mg/kg/24 h de metilprednisolona como prefase y posteriormente se administró tratamiento quimioterápico según el esquema R-CHOP ajustado a la función renal. Se decidió continuar tratamiento alternando R-CHOP/DHAP (sin cisplatino).



El paciente presentó una respuesta clínica inicial muy favorable al tratamiento, con mejoría de la función renal, así como disminución adenopática y de la esplenomegalia. Sin embargo, actualmente persiste deterioro renal con creatinina de 1,52 mg/dL y FGE en torno a 40 mL/min.

Diagnóstico

- LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO, t (11;14), ESTADIO IVA, MIPI 6.5
- FRACASO RENAL AGUDO SECUNDARIO A INFILTRACIÓN INTERSTICIAL RENAL POR LCM y GN MEMBRANOPROLIFERATIVA CON PROLIFERACIÓN EXTRACAPILAR

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) representan el 90% de todos los linfomas. Dentro de los LNH, el LCM es un subtipo infrecuente, suponiendo tan solo un 3-7% de todos los LNH.

La alteración de la función renal en los linfomas puede deberse a tres causas: directa (obstruictiva o infiltración), indirecta (paraneoplásica) o relacionada con el tratamiento (nefrotoxicidad, síndrome de lisis tumoral).

La causa más frecuente de forma global, así como dentro de las causas directas, es la obstruictiva. Sin embargo, la infiltración renal por linfoma es excepcional (1% aproximadamente), y suele corresponder a linfomas de la zona marginal, especialmente a linfomas MALT.

Dentro de las causas indirectas, la forma más frecuente de presentación es la GN aguda, la cual puede provocar fracaso renal agudo (FRA). La GN membranoproliferativa, tipo I es el tipo de GN que se más se relaciona con los LNH, como es el caso de nuestro paciente. Esta entidad puede cursar con FRA, hematuria, proteinuria e hipertensión; en la histología se observan depósitos mesangiales y subendoteliales de inmunocomplejos; y presenta además disminución del complemento (vía clásica). Puede, además, evolucionar a enfermedad renal crónica en más del 50% de los casos. Los estudios histológicos demostraron que en nuestro paciente coexistían ambos diagnósticos: infiltración renal por el linfoma que es un hallazgo infrecuente y GN aguda de etiología paraneoplásica. En la actualidad, persiste aún deterioro de la función renal a pesar del tratamiento.

En resumen, los linfomas pueden producir daño renal indirecto, en forma de GN aguda paraneoplásica. El correcto diagnóstico de esta entidad mediante una biopsia renal con un estudio histológico adecuado, es importante de cara al tratamiento y a la repercusión pronóstica en la función renal a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Alchi, B, Jayne, D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:1409-1418
- Alshayeb H, Wall BM. Non-Hodgkin's lymphoma associated membranoproliferative glomerulonephritis: rare case of long term remission with chemotherapy: a case report. *Cases J*. 2009;2:7201
- Da N, Polliack A, Cohen Y, Amir G, Darmon D, Kleinman Y. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol*. 2001;67(3):158-64.
- Li S-J, Chen H-P, Chen Y-H, Zhang L-H, Tu Y-M, Liu Z-H. Renal involvement in non-Hodgkin lymphoma: proven by renal biopsy. *PLoS One*. 2014;9(4), e95190.
- Lubas A, Mróz A, Smoszna J, Niemczyk S. Membranoproliferative glomerulonephritis, mantle cell lymphoma infiltration, and acute kidney injury. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(5):1489-94
- Rault R, Holley JL, Banner BF, El-Shahawy M. Glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma: a report of two cases and review of the literature. *AmJ Med*. 1992;20:84-89



CASO CITOLÓGICO

ERITROFAGOCITOSIS EN UNA LEUCEMIA AGUDA DE FENOTIPO MIXTO

DÍAZ VALDÉS, J.R.; OLIVIER CORNACCHIA, C.; ZATO HERNÁNDEZ, E.; GARCÍA MATEO, A.; VALENCIA, S.L.; MARCELLINI ANTONIO, S.; LORENZO JAMBRILLO, A.; CASTILLO ROSAS J.C.; TORRES, A. QUEIZÁN HERNÁNDEZ, J.A.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario de Segovia

INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas de fenotipo mixto se caracterizan por presentar blastos que expresan antígenos de más de una línea celular en grado suficiente para que no puedan ser adjudicados a ninguna estirpe en concreto.

Este tipo de leucemias son raras, pero todavía lo son más las leucemias de fenotipo mixto con translocación del cromosoma t(9;22) (q34;q11.2) que expresan reordenamiento de BCR/ABL [minor], representando menos del 1% del total de leucemias agudas.

En nuestro caso presentamos una Leucemia Aguda Bifenotípica Filadelfia (BCR/ABL) positiva con además dos subpoblaciones que presenta fenómenos sugerentes de eritrofagocitosis.

ANTECEDENTES PERSONALES

Paciente varón de 74 años de edad exfumador hace 20 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica con angina inestable en 2001 que requirió colocación de stent en arteria coronaria derecha, hipertrofia benigna de próstata, liposarcoma bien diferenciado en cara interna del muslo derecho en 2010 que requirió cirugía más 30 sesiones de radioterapia posterior.

Fue diagnosticado en agosto de 2015 en nuestro servicio de Leucemia Aguda Bifenotípica Filadelfia (BCR/ABL) positiva con además dos subpoblaciones, la primera con predominio de antígenos mieloides y la segunda con predominio de antígenos linfocitos B (Inmunofenotipo por CMF: cMPO+d, CD79a+, TdT+, CD34+, HLA DR+, CD117+, CD13+, CD33+, CD123+, CD16-, CD11B-, CD15-, CD14-, CD64-, CD36-, CD61-, CD19+, CD7-, CD45+d, CD56-, CD71-, CD105+, CD38++, CD66+, CD58+, CD81, CD3S-, CIREM2-, CD42-, CD61-, CD203-, CDclgM-, slg-, CD9-, CD4-, CD20-, CD24-, CD21-. <> SUBPOBLACIÓN 1: CD117++, CD10-, CD13+d, CD64-, CD35-, CD14-, CD33-, CD22-, CD123+d. <> SUBPOBLACIÓN 2: CD117+, CD10+, CD13+d, CD64-, CD14+, CD35+d, CD33-, CD22+, CD123+d).

Recibió tratamiento poliquimioterápico tipo FLUGA (Protocolo PETHEMA 2014 LMA > o = de 65 años) + ITK (Imatinib 400mg al día) y alcanzando la situación de respuesta citológica completa tras el primer ciclo aunque con enfermedad mínima residual por citometría de flujo positiva (0,06%) de solo una de las subpoblaciones, normalizando Cariotipo y HIS. A partir enero de 2015 inició tratamiento de mantenimiento con mini-FLUGA recibiendo un total de 23 ciclos manteniendo en todo momento la remisión completa citológica aunque con enfermedad mínima residual por citometría de flujo positiva (0,04%).

En noviembre de 2018 en su control rutinario se detecta en sangre periférica t(9;22) BCR/ABL [minor]: 5.517%(porcentaje que se ha elevado en tres meses del 0,009% → 5,517%), sin Mutaciones de ABL, motivo por el cual se decide reevaluar al enfermo incluyendo nuevo aspirado de médula ósea.



ANAMNESIS y EXPLORACIÓN FÍSICA

El paciente refiere encontrarse subjetivamente muy bien, sin incidencias relevantes a destacar desde el punto de vista hematológico.

Toda la exploración física es rigurosamente normal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

– ANALÍTICA DE SANGRE:

- Hemograma: Hgb: 10.5 g/dl, Hcto: 33.5 %, VCM: 112.7 fl, HCM: 35.4 pg, Leucocitos 3610 (F.L.: 49.8% N, 40.3% L, 2% M, 6.1% Eo, 0.6% B); Plaquetas 240000 /mm³.
- Test de Coombs Directo negativo. Coagulación normal con leve hiperfibrinogenemia.

Perfil bioquímico sin elevación de reactantes de fase aguda, con función renal y función hepática intactas. Ferrocínica: con valor sérico de hierro normal con discreta elevación de la Ferritina hasta 361 ng/ml y Transferrina levemente disminuida en 156 mg/dl. Vitamina B12, Ac. Fólico y Hormonas Tiroideas normales. β 2-microglobulina en ascenso (2.93 mg/L).

– ASPIRADO ESTERIL DE MEDULA ÓSEA:

Medulograma: Médula hiper celular con infiltración importante por blastos de aspecto linfocítico de mediano y gran tamaño, con una alta relación núcleo citoplasmática, núcleo de aspecto redondeado con algunas circunvoluciones, cromatina inmadura con uno o más nucléolos y citoplasma escaso y basófilo sin granulación. A destacar la observación de numerosas imágenes de inclusiones redondeadas de tamaño mediano que no tiñen con las técnicas de citología de Hierro y PAS, pero que presentan en algunos casos “reacción pseudo peroxidasa” compatibles con fenómenos de eritrofagocitosis. El recuento de blastos del 58%. Compatible con Recaída.

Citometría de Flujo en M.O.: El 56.5% de las células analizadas de M.O. son células blásticas (CD34+, CD19+, CD117-, CD33+, CD10++, DR+, CD45+ débil, CD15-, CD38+ débil, CD105+, CD13-/+). COINCIDENTE CON LA POBLACIÓN PERSISTENTE EN LOS ESTUDIOS DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL.

Biología Molecular en M.O. Mutaciones en NPM-1: No mutado. Expresión del gen WT1: Positivo. FLT-3-ITD: No mutado. FLT-3-TKD: No mutado. Mutaciones en IDH-1: No mutado. Mutaciones en IDH-2: No mutado.

H.I.S. en M.O.: El estudio HIS con las sondas específicas para las regiones cromosómicas 5q33, 7q35 y centromérica 8, y para el reordenamiento del gen MLL, no muestra la presencia de células con alteración de las citadas regiones cromosómicas ni del citado gen. El estudio FISH con la sonda específica para la translocación t(9;22) (q34;q11) / BCR-ABL muestra la presencia de un 35% de células positivas para la citada translocación. Destaca la presencia de un pequeño porcentaje de células con 3 señales de fusión lo que puede asociarse a doble Philadelphia.

DIAGNÓSTICO

LEUCEMIA AGUDA DE FENOTIPO MIXTO CON DOS SUBPOBLACIONES AL DIAGNÓSTICO CON t(9;22) (q34.1;q11.2) y REORDENAMIENTO DE BCR/ABL1 EN RECAIDA A EXPENSAS UNA SOLA SUBPOBLACIÓN.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se inició tratamiento según esquema Hyper-C.V.A.D. en diciembre de 2018, habiendo recibido hasta el momento 2 ciclos sin incidencias relevantes, habiendo entrado en RC citológica tras el primer ciclo, con profilaxis de triple terapia intratecal como profilaxis de S.N.C. Muestra de LCR sin presencia de precursores B aberrantes. Ante la reaparición de la clona Ph+ se cambia de ITK de Imatinib a Dasatinib.



DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La eritrofagocitosis es un hallazgo extremadamente raro y su confirmación citológica directa se reserva a técnicas caras y disponibles en muy pocos centros. El método de elección es de la detección de Glicoforina A mediante inmunohistoquímica.

De manera indirecta podemos deducir que al tratarse de células inmaduras que no expresan inmunoglobulinas no existe la posibilidad de que las contengan en vacuolas. Aunque la confirmación histológica se obtiene de la tinción de rojo al aceite, el aspecto morfológico no coincide con el habitual en las inclusiones lipídicas.

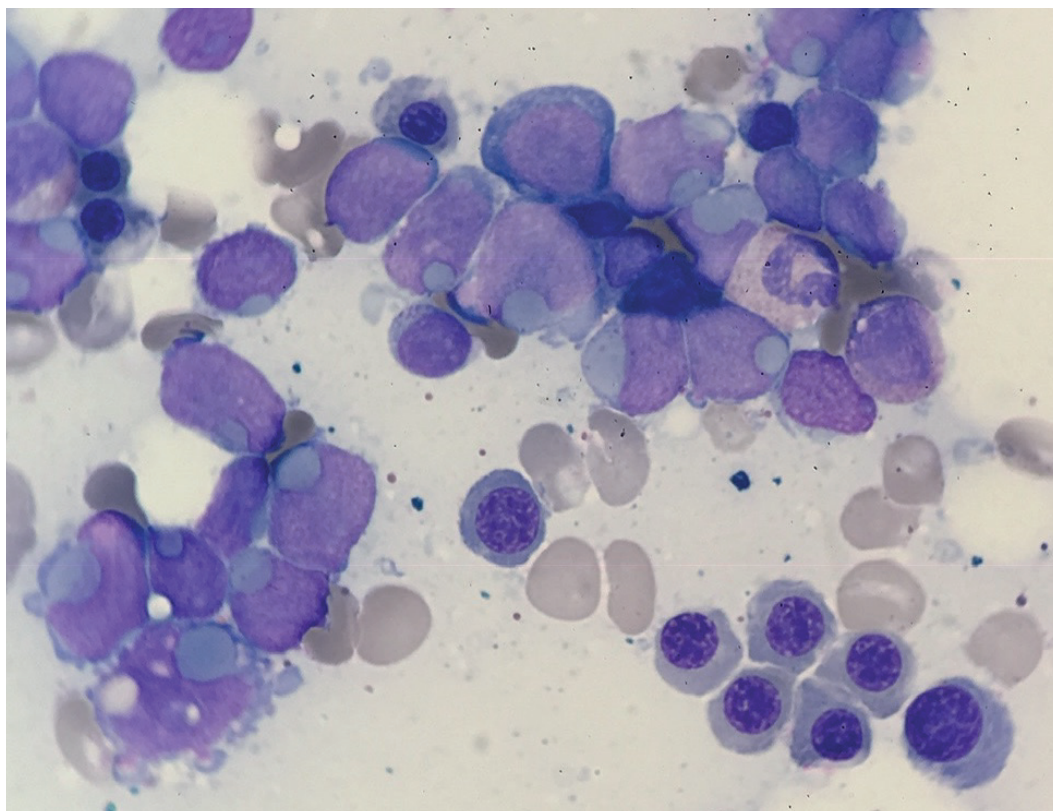
Podemos confirmar que el tamaño y morfología que adquieren las inclusiones, aunque variable, es muy similar al de los eritrocitos adyacentes, de la misma manera que los fenómenos de "reacción pseudo peroxidasa" que observamos en el citoplasma de los eritroblastos es muy similar en el interior de algunas inclusiones.

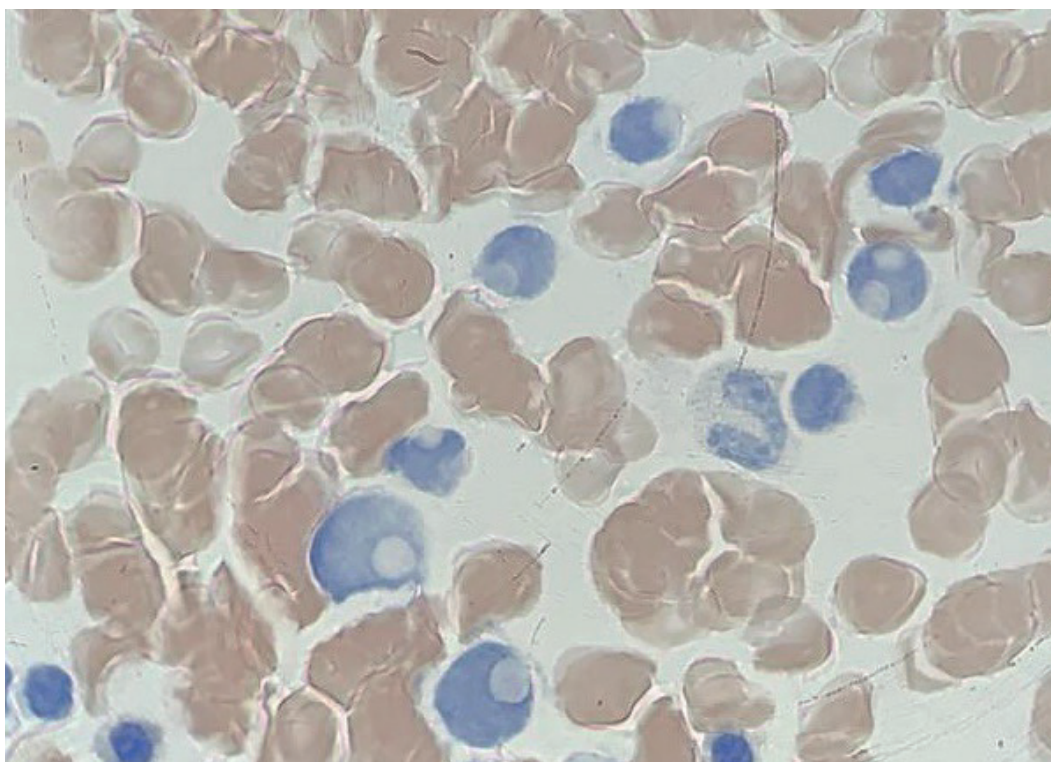
Por todo ello podemos decir que las imágenes son compatibles con eritrofagocitosis.

Se ha relacionado con mieloblásticas agudas, sobre todo con los subtipos M4 y M5 (según la clasificación de la FAB). En dichos subtipos, se ha asociado con alteraciones que implican al gen C-MOZ, localizado en el cromosoma (8)(p11), siendo la alteración más frecuente la t(8;16)(p11;13). También se ha descrito en menor frecuencia en los subtipos de la FAB M0, M1, M2 y M7, y asociada a t(16;21)(p11;q22), t(10;17)(p13;p12) y deleción del brazo largo del cromosoma 20 (20q-). Esta última alteración se halló también en los pocos casos descritos de leucemia linfoblástica aguda con eritrofagocitosis.

El mecanismo fisiopatológico por el que las células blásticas fagocitan a los eritrocitos no es bien conocido. En algunos artículos se ha relacionado con la expresión prematura aberrante de receptores del complemento por parte de los blastos.

En cualquier caso la asociación del fenómeno de eritrofagocitosis con la t(9;22) es excepcional y ha sido descrito solamente en casos aislados de leucemia mieloide crónica en crisis blástica así como en otro caso de leucemia aguda de fenotipo mixto doble cromosoma Philadelphia positivo.





BIBLIOGRAFÍA

1. Martin Cernan, Tomas Szotkowski and Zuzana Pikalova, Mixed-phenotype acute leukemia: state-of-the-art of the diagnosis, classification and treatment, Biomedical Papers, (2017).
2. Seok Jae Huh, Sung-Hyun Kim, Hyo-Jin Kim, Jin Yeong Han, Hyeonho Lim and Ji Hyun Lee, Philadelphia-positive mixed phenotype acute leukemia presenting with PML-RAR α fusion transcript without t(15;17) on cytogenetic studies, Blood Research, 10.5045/br.2018.53.3.256, 53, 3, (256), (2018).
3. BOROWITZ, MJ; BENE,MC; HARRIS, NL; et al. Acute leukemias of ambiguous linaje. WHO Classification 2016.



CASO CITOLÓGICO

REVISIÓN COMPARATIVA DE CASOS CITOLÓGICOS DE LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA (M6). NUEVOS CRITERIOS DEFINITORIOS

PÉREZ MARTÍNEZ, C.¹, BOURGEOIS GARCÍA, M.¹, GOLVANO GUERRERO, E.M.¹, CUELLO GARCÍA, R.¹, GARCÍA DE COCA, A.¹, DE LA FUENTE GRACIANI, I.¹, GÓMEZ GARCÍA, L.M.¹, CABALLERO BERROCAL, J.C.¹, BOMBÍN CANAL, C.¹, CEBEIRA MORO, M.J.¹, PÉREZ GONZÁLEZ, S.¹, ACEVEDO GARCÍA, R.¹, GARCÍA BACELAR, A.¹, PEÑARRUBIA PONCE, M.J.¹

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

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Eritroide Aguda (LEA) es poco frecuente (2-5%) y consiste en una expansión de precursores eritroides inmaduros con bloqueo madurativo (proeritroblastos u otros precursores inmaduros). Predomina en el sexo masculino, y habitualmente deriva de una mielodisplasia preexistente, aunque puede aparecer de novo. Típicamente la médula ósea de estos pacientes es hipercelular, con presencia de células grandes, núcleos redondos con cromatina laxa y uno o más nucléolos irregulares, con citoplasma intensamente basófilo y agranular. Esto suele acompañarse de rasgos dishematopoyéticos. Es característica la positividad del citoplasma de las células eritroides a la tinción de PAS.

La clasificación de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) ha ido incorporando nuevos conceptos en cada revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Recientemente ha sido revisada la última versión de la clasificación de la OMS que databa de 2008 en comparación con la nueva versión de 2016, siendo la LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA una de las entidades que ha sufrido notables cambios.

Se ha eliminado la subcategoría de **LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA (LEA) TIPO ERITROIDE / MIELOIDE** definida anteriormente como >50% de precursores eritroides en la médula ósea y $\geq 20\%$ de mieloblastos entre las células no eritroides.

En la nueva clasificación de la OMS de 2016 la LEA tipo ERITROIDE / MIELOIDE se clasificaría como:

- **SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON EXCESO DE BLASTOS (SMD-EB)** si los mieloblastos suponen $< 20\%$ del total de los blastos de la médula ósea.
- **LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON CAMBIOS RELACIONADOS CON MIELODISPLASIA (LMA-MRC)** si los mieloblastos suponen $\geq 20\%$ del total de blastos de la médula ósea y $\geq 50\%$ de precursores eritroides en la médula ósea.

La **LEUCEMIA ERITROIDE PURA** se mantiene como subtipo de LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA sin especificar y es el único tipo de LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA.

OBJETIVOS

- Establecer un análisis comparativo entre los casos de LMA-M6 diagnosticados en nuestro centro.



- Verificar si mantendríamos el mismo diagnóstico comparando la clasificación de la OMS de 2008 y la nueva revisión de 2016.
- Determinar si las opciones terapéuticas habrían sido diferentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de los casos citológicos de LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA (LMA-M6) diagnosticados en nuestro centro desde enero de 2013 hasta diciembre de 2018.

Análisis comparativo en cuanto a entidad clínica y plan terapéutico.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 4 casos de los cuales excluimos 1 paciente (**PACIENTE 1**) diagnosticado en el 2018 que siguiendo la clasificación de la OMS de 2016 formaría parte del subtipo de LMA con alteraciones genéticas recurrentes: LMA con NPM1 mutado y sin mutación de FLT3, con un pronóstico favorable. Sin embargo, considerando la clasificación de LMA de la OMS de 2008 este paciente sería catalogado como uno de los subtipos de LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA TIPO ERITROLEUCEMIA.

Por lo tanto, los pacientes incluidos en nuestra revisión serían 3, con una media de edad al diagnóstico de 63 años y siendo todos ellos varones. La forma de debut de la enfermedad ha sido similar en los tres casos tras un cuadro de deterioro progresivo del estado general o un cuadro infeccioso, objetivándose en un control analítico pancitopenia en 2 casos y bicitopenia en 1 de ellos. Ningún caso debutó con coagulopatía.

Tras realizar el análisis comparativo entre la clasificación de la OMS de 2008 y 2016 objetivamos que 2 de los pacientes que debutaron con LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA con anterioridad a la revisión de la OMS de 2016, por lo que siguiendo la clasificación de la OMS de 2008 fueron catalogados dentro del subtipo de LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA tipo ERITROLEUCEMIA al presentar >50% de precursores eritroides en la médula ósea y $\geq 20\%$ de mieloblastos entre las células no eritroides. Sin embargo, teniendo en cuenta la nueva clasificación de la OMS de 2016 ambos pacientes formarían parte de la entidad de SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON EXCESO DE BLASTOS presentando un IPSS-R de alto riesgo. En cuanto al tratamiento, uno de los pacientes (**PACIENTE 2**) recibió tratamiento intensivo hasta alcanzar RC con EMR negativa tras la primera consolidación y planteándose TPH alogénico pero que recae antes de la realización de este y fallece; mientras que el otro paciente (**PACIENTE 3**) debido a la edad avanzada habría recibido un tratamiento no intensivo que no se llegó a iniciar al fallecer.

El último paciente a estudio (**PACIENTE 4**) debutó en el año 2016 y fue tipificado según la clasificación de la OMS de 2016 como LEUCEMIA ERITROIDE PURA al presentar >80% de precursores eritroides inmaduros en médula ósea acompañándose de $\geq 30\%$ de eritroblastos. Siguiendo la clasificación de la OMS de 2008 mantendría el diagnóstico de LEUCEMIA AGUDA ERITROIDE, pero en este caso dentro del subtipo ERITROLEUCEMIA.



ANÁLISIS COMPARATIVO				
	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4
Edad al diagnóstico	62 años	36 años	84 años	69 años
OMS 2008	LEA tipo ERITROLEUCEMIA	LEA tipo ERITROLEUCEMIA	LEA tipo ERITROLEUCEMIA	LEA tipo ERITROLEUCEMIA
OMS 2016	LMA NPM1+ (LMA CON ALTERACIÓN GENÉTICA RECURRENTE)	SMD-EB	SMD-EB	LEUCEMIA ERITROIDE PURA
Tratamiento	Quimioterapia intensiva	Quimioterapia intensiva	—	Quimioterapia intensiva
Respuesta	RC con EMR - recibiendo segunda consolidación según esquema PETHEMA LMA NPM1 + ≤65 años	Recaída previa a AloTPH y exitus	Exitus al diagnóstico	Recaída tras primera consolidación

CONCLUSIONES

En vista a los resultados de la presente revisión podemos concluir que existe un cambio importante en los criterios diagnósticos para las neoplasias mieloides con predominio eritroide (precursores eritroides).

De ello se deduce que la mayoría de los casos previamente diagnosticados como subtipo ERITROLEUCEMIA de la LEUCEMIA ERITROIDE AGUDA se encuentran clasificados en la actualidad como SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON EXCESO DE BLASTOS y de esto derivaría la administración de regímenes de tratamiento no intensivos en algunos de los casos.

Según los datos recogidos, los 2 pacientes tipificados en la actualidad como SMD-EB no habrían cambiado su actitud terapéutica al ser estratificados como IPSS de alto riesgo, uno de ellos un paciente joven menor de 65 años en el que la primera opción terapéutica continuaría siendo una quimioterapia intensiva y el paciente mayor de 65 años mantendría la misma actitud planteándose un régimen de tratamiento no intensivo con tratamiento hipometilante. Sin embargo, la dificultad se plantearía en aquellos pacientes mayores de 65 años no clasificados como de alto riesgo y en cuyo caso la terapéutica cambiaría a tratamientos menos intensivos que podrían a su vez derivar en mayor tasa de recaídas y supervivencia libre de tratamiento más cortas.



IMÁGENES COMPLEMENTARIAS

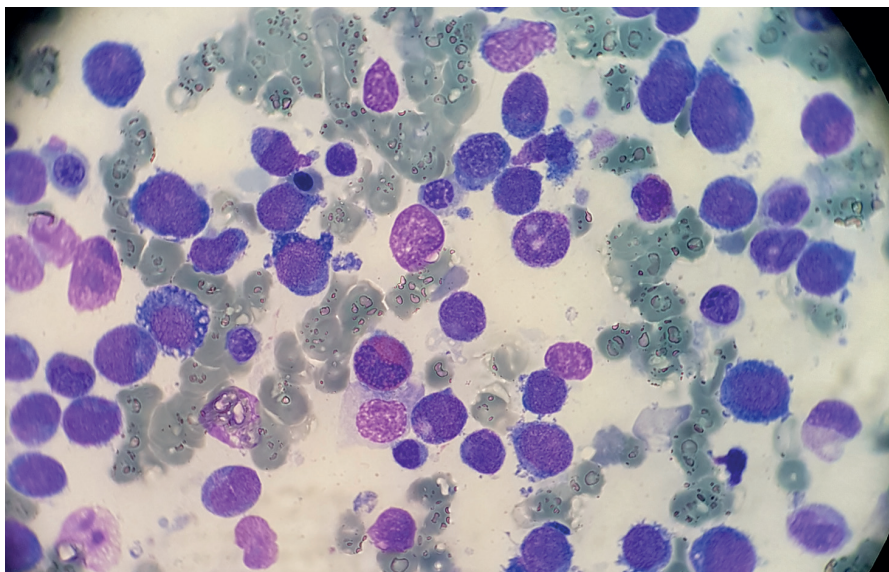


Imagen 1. *Detalle citológico donde se observan blastos eritroides de tamaño mediano a grande, con núcleos redondos, cromatina fina y 1-2 nucléolos, citoplasma intensamente basófilo (tinción de May Grünwald-Giemsa 100X)*

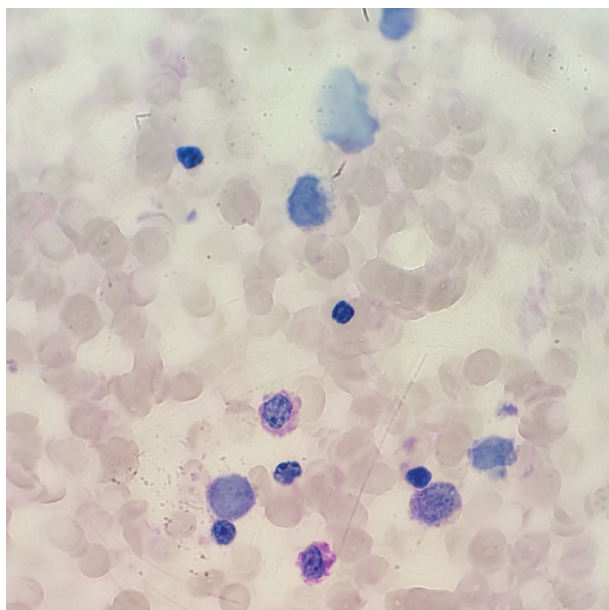


Imagen 2. *Detalle citológico donde se observa técnica de PAS positivo con aspecto granular en los eritroblastos (tinción PAS 100X)*

BIBLIOGRAFÍA

1. Tamamyan G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;110:20-34.
2. Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Rev Lab Clínico* 2010:139-147.
3. American Cancer Society. ¿Cómo se clasifica la leucemia mieloide aguda? 2016.



COMUNICACIÓN ORAL

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR TRATADOS CON ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA (ACODS) EN EL HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA EN EL PERIODO DE SEPTIEMBRE 2013 – OCTUBRE 2018

CASTILLO ROSA, J.C.; MARCELLINI ANTONIO, S.; DÍAZ VALDÉS, J.; TORRES TIENZA, A.; GARCÍA MATEO, A.;
OLIVIER CORNACCHIA M^a.C.; VALENCIA CASTILLO, S.L.; ZATO HERNÁNDEZ, E.; LORENZO JAMBRINA A.;
QUEIZÁN HERNÁNDEZ J.A.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Segovia.

Correo Electrónico: jcastillor@saludcastillayleon.es

La indicación de anticoagulación oral en pacientes que presentan Fibrilación Auricular (FA) viene respaldada por el hecho de que el riesgo de ictus en estos pacientes es de 5 a 7 veces superior que el de la población similar sin esta arritmia¹.

Los ACODs están indicados en la prevención de ICTUS y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), así también como tratamiento del tromboembolismo venoso². Este grupo de anticoagulantes los componen el Dabigatran, un potente inhibidor directo y reversible de la trombina, y el Rivaroxaba, Apixaban y Endoxabán, que actúan como inhibidores directo del factor Xa³.

A diferencia de los antagonistas de la vitamina K, los ACODs son administrados en dosis fija y no requieren monitorizaciones rutinarias del laboratorio⁴. Esto es debido al alto perfil de seguridad que presentan este grupo anticoagulantes.

OBJETIVO

El objetivo principal de nuestro estudio es describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados de FANV en tratamiento con ACODs en el área de salud del Hospital General de Segovia.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal donde se incluyeron 51 pacientes en tratamiento con ACODs, registrados en el programa informático de anticoagulación de nuestro Hospital (GOTA®), durante el periodo Septiembre 2013 - Octubre del 2018.

Se recogieron variables sociodemográficas (edad y género), datos relacionados con la FA (tipo de FA y combinación de ACODs con antiagregantes), situación clínica basal (estudio coagulación basal, función renal y hepática), tipo de ACOD y eventos clínicos durante el tratamiento (trombóticos o hemorrágicos).

Se determinó la insuficiencia hepática como los datos bioquímicos indicativos de deterioro hepático (elevación de Bilirrubina y transaminasas por encima de los valores de referencia) e insuficiencia renal como disminución del filtrado glomerular <60 mL/min. Para valorar la alteración basal de la coagulación durante el tratamiento se determinaron el la actividad del tiempo de protrombina <65% y el tiempo de Cefalina > 40s.



RESULTADOS

Las principales características basales de los pacientes anticoagulados con ACODs se recogen en la tabla 1. La mediana de edad fue de 78 años (55-96 años), el 60.78% eran varones y 39.22% mujeres. El diagnóstico principal por el cual se utilizó ACODs fueron los siguientes: FANV (92%), Flutter (7.9%) y Trombosis venosa profunda (1.9%); y siendo el Apixaban el ACOD más utilizado (52.9%) en nuestro medio, seguido de Rivaroxabán (23.5%), Dabigatrán (17.7%) y Edoxabán (5.9%). De estos pacientes la función renal, en el momento del inicio de ACODs, se encontraba alterada en un 31.4 % de los pacientes: MDRD 59-40 mL/min (29.5%) Y MDRD 39-20 mL/min (1.9%); y en un 68.6 % de los pacientes era normal (MDR >60 mL/min). En relación a la función hepática en el 76.5% de los pacientes era normal y en 23.5 % se encontraba alterada.

TABLA 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio:

	N: 51
Edad (mediana y rango)	78 (55-96)
Edad: < 69 años / >70, n (%)	11 (21.56 %) / 40 (78.44 %)
Sexo: Varón / Mujer, n (%)	31 (60.78%) / 20 (39.22%)
Diagnóstico: FANV / Flutter / TVP, n (%)	46 (90.2%) / 4 (7.9%) / 1 (1.9%)
Función renal: MDRD > 60 / MDRD 41-59 / MDRD 30-40, n (%)	35 (68.6%) / 41-59: 15 (29.5%) / 1 (1.9 %)
Función hepática: Normal / Alterada, n (%)	39 (76.5%) / 12 (23.5%)
Tipo ACODs: • Apixabán/ Rivaroxabán/ Dabigatrán/ Endoxabán n (%)	27 (52.9 %) / 12 (23.5%) / 9 (17.7%) / 3 (5.9 %)
Alteración coagulación basal durante tratamiento ACODs en el 1 ^{er} año Sí / No/ Sin controles, n (%).	12 (23.5%) / 20 (39.2%) / 19 (37.3%)
ACODs combinado con algún antiagregante, n (%)	3 (5.9%)

La distribución de las características de los pacientes en función de los eventos trombóticos y hemorrágicos se resume en la tabla 2. Un total de 6 pacientes (11.8 %) presentaron algún evento hemorrágico (2 epistaxis; 1 rectorragia; 1 hemorragia subaracnoidea; 1 hemotímpano y 1 hiposfagma) por lo cual tuvieron que asistir a la Urgencias de nuestro Hospital; de estos, 3 pacientes (50%) tenían una función renal alterada y 4 (66.6%) estaban tomando apixabán. En relación a eventos trombóticos, 4 pacientes (7.8%) tuvieron algún evento trombótico (3 pacientes con ACV y 1 con TVP), no encontrándose relación con el tipo de ACOD, ya que cada uno de los paciente tomaban un tipo distinto de ellos. Importante mencionar que ninguno de estos pacientes estaba tomando un antiagregante concomitantemente con el ACOD.

TABLA 2. Eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes anticoagulados con ACODs:

	N:51
No eventos trombo-hemorrágicos, n (%)	41 (80.4 %)
Eventos hemorrágicos, n (%)	6 (11.8%)
Eventos trombóticos, n (%)	4 (7.8%)

Además, se valoraron las analíticas de coagulación en pacientes con un periodo igual o más de un año en tratamiento con ACODs y que presentaban alteración renal o hepática. En los pacientes con alteración renal en un 16.6% no tuvieron ningún tipo de control de la coagulación, y en caso de los pacientes con alteración hepática un 18.2%.



TABLA 3. Perfiles de coagulación durante 1^{er} año de inicio de anticoagulación con ACODs en pacientes con alteración renal o hepática:

	Alteración renal (n:12)	Alteración hepática (n:11)
Control coagulación solo al inicio, n (%)	2 (16.6%)	2 (18.2%)
Control coagulación de los 6 meses, n (%)	3 (25%)	6 (54.5%)
Control > 12 meses, n (%)	7 (58.4)	3 (27.3%)

CONCLUSIONES

Los pacientes bajo tratamiento con ACODs no están exento de sufrir algún evento hemorrágico o trombótico, principalmente en los pacientes con alteración en la función renal. Como pudo observarse en nuestro trabajo un 50% de los pacientes con algún evento hemorrágico tenía una función renal alterada. Por este motivo, a los pacientes bajo tratamiento con ACODs, al igual que el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad⁵, recomendamos vigilar la función renal antes y durante el tratamiento. En un trabajo futuro analizaremos, la monitorización de la función renal y hepática en estos pacientes por su médico prescriptor.

Asimismo se pudo observar que en el 16.6% de los pacientes con alteración renal y en el 18.2% con alteración hepática que estaban bajo tratamiento con ACOD, no se realizaron ninguna analítica de coagulación con estudios específicos para cada ACOD, durante el primer año solicitado por su médico prescriptor. En el momento actual no existe ninguna guía donde se recomienden estos tipos de controles de forma rutinaria, pero sí es cierto, que algunos pacientes, principalmente aquellos con alteración renal o hepática de base podrían beneficiarse de estos controles con vista a reducir riesgos indeseados como son los eventos hemorrágicos.

Además pudimos contactar que el ACOD más frecuente prescrito en nuestra área de salud fue el Apixabán, a diferencia de otros estudios a nivel nacional e internacional, donde el Rivaroxabán es el más frecuentemente utilizado⁵⁻⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soldevila J, Martinez Ruiz M^a, Duran Robert I, et al. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2013; 13 (c):9-13.
2. Figuera M, Cinza S et al. Perfil clínico de los pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales de acción directa atendidos en atención primaria. Estudio SILVER-AP. Elsevier 2017: 50(6):359-367.
3. Cuke A, Deborah M, et al. Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. J of the American College of Cardiology 2014. Vol. 64. Un. 11.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.
5. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad .(2016). Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Recuperado de: www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.
6. Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S, Shrank WH, Brill G, Pezalla EJ, et al. Patterns of initiation of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation ---- quality and cost implications. Am J Med. 2014;127:1075---82.



COMUNICACIÓN ORAL

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL ESPECTRO ETIOLÓGICO Y SISTEMÁTICA
DIAGNÓSTICA DE LA HIPERFERRITINEMIA EN EL HOSPITAL SANTIAGO
APÓSTOL DE MIRANDA DE EBRO**

ALONSO MADRIGAL, C.; URBINA SOTO, L.; DE LA FUENTE ALONSO, P.; NAVARRO NAVARRO, E.;
GONZÁLEZ REDONDO, J.M.

Hospital Santiago Apóstol. Miranda de Ebro. Burgos

INTRODUCCIÓN

La ferritina sérica es el parámetro más solicitado en el estudio del metabolismo del hierro. La presencia de hiperferritinemia, además de una sobrecarga primaria de hierro, puede ser secundaria a una variedad de situaciones clínicas.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio fue evaluar el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con ferritina mayor o igual a 1000 µg/l, así como las patologías subyacentes asociadas. Además analizamos la sistemática diagnóstica-terapéutica realizada en nuestro hospital.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo-retrospectivo. Se obtuvieron datos del Laboratorio de Análisis Clínicos de nuestro hospital referentes a pacientes ambulatorios de consulta especializada (Atención Primaria, Hematología, Medicina Interna, Digestivo, Oncología, Urología) que presentaron valores de ferritina mayor o igual a 1000 entre Enero y Diciembre de 2018. Nuestra población de referencia cuenta con 65.000 habitantes. Se excluyeron los pacientes hospitalizados para eliminar la ferritina como reactante de fase aguda. Hemos elaborado un protocolo incluyendo datos epidemiológicos, antecedentes personales, pruebas diagnósticas y tratamiento pautado.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 15.348 determinaciones de ferritina en el año 2018; de éstas, 14.737 fueron solicitadas por Atención Primaria y Especializada, el resto correspondieron a pacientes hospitalizados. 137 valores de ferritina (correspondientes a 84 pacientes) fueron mayores o igual a 1000. Prácticamente la mitad de las peticiones procedían de Atención Primaria, y la otra mitad de Consultas Externas. El 69% fueron varones, con una edad media de 69 años. Se encontró IST > 45% en el 35%.

Respecto a las causas de hiperferritinemia, el 92% fueron secundarias: consumo excesivo de alcohol (33%), síndrome metabólico (31%)-definición de consenso de síndrome metabólico de la International Diabetes Federation-, enfermedades hepáticas 23% (alcohólica 17%, viral 11%, NASH (esteatosis hepática no alcohólica) 11%), síndromes inflamatorios (infecciones un 11%, tumores sólidos un 23%).



Un 12% presentaron neoplasia hematológica: síndrome mielodisplásico/LMA (9%), anemia hemolítica (1%), anemia diseritropoyética (1%) y mieloma múltiple (1%). Algunos pacientes tenían más de una causa de hiperferritinemia. En el 35% de los pacientes se solicitó estudio de hemocromatosis hereditaria, de los cuales 6 casos (8%) fueron C282Y homocigoto (C282Y/C282Y). La prueba de imagen más solicitada fue la ecografía abdominal (66%), documentando esteatosis hepática (35%), cirrosis hepática (5%) y lesión tumoral hepática (5%). Sólo se realizó resonancia magnética (RM) hepática en el 7%, documentando sobrecarga férrica hepática en el 3%. Se sometieron a biopsia hepática un 4% de los casos (esteatohepatitis un 3%, hepatocarcinoma un 1%). Se indicaron flebotomías en el 4%.

DISCUSIÓN

El síndrome metabólico es la principal causa de hiperferritinemia en los países desarrollados. En nuestro estudio la presencia de sobrecarga férrica con dismetabolismo representa un 31%, siendo junto con el consumo de alcohol las causas secundarias más frecuentes.

El genotipo homocigoto para el C282Y es el de mayor penetrancia y causa sobrecarga en el 90% de los afectados.

La mutación heterocigota de C282Y, los H63D tanto homocigoto como heterocigoto, y los heterocigotos compuestos (C282Y/H63D) (C282Y/S65C) no suelen cursar con hemocromatosis, pero se han asociado a una penetrancia elevada de alteraciones bioquímicas leves del metabolismo férrico cuando están en asociación con otros factores (alcoholismo, cirrosis, síndrome metabólico, ciertas infecciones víricas y anemias crónicas). En nuestro estudio 10 pacientes presentaron mutaciones distintas a homocigosis C282Y, y sólo uno tenía además síndrome metabólico, pero sabemos que no en todos los pacientes de síndrome metabólico se solicitó estudio del gen HFE.

En general, hay un 20% de hemocromatosis no asociadas a los fenotipos C282Y y H63D que escaparían del diagnóstico genético. Su diagnóstico se basaría en la biopsia hepática y en estudio de otros genes (mutaciones del receptor de la transferrina, de la hemojuvelina, ferroportina, hepcidina).

La presencia de hiperferritinemia mayor o igual a 1000 µg/l con un índice de saturación de la transferrina (IST) elevado, no siempre implican una sobrecarga de hierro hepático, por lo que se requiere de una secuencia de pasos que incluye una historia clínica, una exploración física, medición de la tensión arterial, el perímetro abdominal y el índice de masa corporal; unas pruebas complementarias bioquímicas (perfil férrico, metabolismo de lípidos y metabolismo hepático), radiológicas (inicialmente la ecografía abdominal, y por otro lado, la RM hepática como prueba de elección en la estimación de la sobrecarga férrica). En caso de obtenerse un IST elevado en dos determinaciones, el siguiente paso será el estudio molecular de los polimorfismos del gen HFE (C282Y y H63D). La prueba histológica (biopsia hepática) la solicitamos en contadas ocasiones, cuando se demuestra sobrecarga hepática moderada o grave y nos puede aportar información diagnóstica y pronóstica.

La medición del hierro hepático por RM es una buena guía para medir la sobrecarga real de hierro, mientras que la ferritina es una medida indirecta. En nuestro estudio, a ninguno de los homocigotos C282Y se realizó ni resonancia magnética ni biopsia hepática, por lo que no se ha podido constatar sobrecarga férrica orgánica en estos pacientes; esto podría ser así porque en muchos casos la hiperferritinemia podía explicarse por causas específicas (dismetabolismo, consumo excesivo de alcohol, hepatopatía). De los dos pacientes en los que constató sobrecarga férrica hepática por resonancia magnética, uno fue negativo para mutaciones del gen HFE y en el otro no fue solicitado el estudio genético.

El tratamiento de elección en hemocromatosis hereditaria es la flebotomía de acuerdo con las guías europeas (European Association for the Study of Liver –EASL–) hasta normalizar la ferritina (50-100 ng/ml). Deben iniciarse cuando los niveles de ferritina superan 300 ng/ml en el hombre y 200 ng/ml en las mujeres. En los pacientes con hiperferritinemia por síndrome metabólico la modificación de la dieta y los hábitos de vida sigue siendo la primera intervención terapéutica aunque en casos en los que se constata sobrecarga férrica moderada o grave puede ser recomendable realizar flebotomías.



CONCLUSIONES

- En todos los pacientes con hiperferritinemia se deben valorar primero las causas secundarias más comunes. Muy a menudo se da la asociación de varias de ellas.
- Definir el mapa de las patologías remitidas más prevalentes y conocer el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con sobrecarga férrica nos permite realizar una estadística real de nuestra práctica diaria.
- La RM hepática y/o biopsia hepática en pacientes con ferritina mayor o igual a 1000 puede confirmar o descartar la sobrecarga de hierro si las características clínicas y/o las pruebas complementarias básicas no han encontrado causa subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pietrangelo A. European Association for the Study of the liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol. 2010;53(1): 3-22.
2. Wood JC. Use of magnetic resonance imaging to monitor iron overload. Hematol Oncol Clin North Am. 2014;28(4):747-764.
3. Lainé F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V, Bonnet F, Calès P et al. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: a randomized controlled study in 274 patients. Hepatology. 2017;65(2):465-474.
4. Mesa Latorrea JM, García Díaz JD, Corps Fernández D, Valbuena Parra AR. Protocolo diagnóstico de la hiperferritinemia. Medicine. 2016;12(19):1111-5.



COMUNICACIÓN ORAL

REACCIONES INFUSIONALES CON RITUXIMAB: ¿HAY DIFERENCIA ENTRE EL EMPLEO DEL FÁRMACO ORIGINAL Y DE BIOSIMILARES?

PADILLA CONEJO I, GONZÁLEZ GONZÁLEZ MA¹, RODRÍGUEZ GARCÍA JA, YACOUBI S, GONZÁLEZ CARMONA P,
FERNÁNDEZ FERRERO S, VIDAL MANCENIDO MJ, ÁLVAREZ DEL CAMPO C, CALZADO MAYO EM,
ESCALANTE BARRIGÓN F, DE LAS HERAS RODRÍGUEZ N, BLANCO CABIELLES A, ÁLVAREZ RICHARTE G,
CASTELLANOS ALONSO M, LADO CIVES T, RAMOS ORTEGA F

*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Servicio de Farmacia¹.
Hospital Universitario de León*

INTRODUCCIÓN

La concurrencia de varias reacciones infusionales en un breve periodo de tiempo tras comenzar a administrar Rituximab biosimilar nos llevó a analizar retrospectivamente la experiencia en nuestro centro a fin de valorar la incidencia con ambos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos analizado la aparición de algún tipo de efecto adverso durante la infusión de la primera dosis de Rituximab en los últimos dos años. Se comparan los hallazgos entre la administración de Rituximab original (Mabthera®, Roche) y el biosimilar (Truxima®, Kern Pharma).

Todas las infusiones se realizaron a un ritmo inicial de 25 mL/h con incrementos de 25 mL/h cada 30 minutos hasta un máximo de 125 mL/h (pauta lenta) o de 200 mL/h (pauta rápida).

Se analizaron las potenciales diferencias en función de la edad del paciente, del sexo y del tipo de patología.

RESULTADOS

En el periodo 2017-2018 se han realizado 188 primeras infusiones de Rituximab en nuestra planta de hospitalización. De ellas, 119 (63,3%) fueron del fármaco original frente a 69 (36,7%) del biosimilar. La edad de los pacientes (rango: 23-94 años, mediana: 70 años) fue similar en ambos grupos, así como la ratio M/F: 1,07.

Mientras que todas las administraciones de Mabthera® se realizaron con pauta de infusión rápida, se distinguen dos periodos en la administración de Truxima®: los 15 primeros meses desde su introducción se realizaron en pauta de infusión rápida (55 pacientes), mientras que la pauta lenta fue la empleada en los últimos 3 meses (14 pacientes).

Los linfomas de bajo grado fueron el diagnóstico más frecuente (47,3%), representando los linfomas de alto grado un 41% y otras patologías el 11,7%; sin que se apreciaran tampoco diferencias significativas en cuanto al empleo de ambos fármacos en cada caso.



En 47 casos (25%) se observó algún tipo de reacción adversa durante la primera infusión o en las 6 primeras horas tras la misma, siendo ligeramente más frecuentes con la administración de Rituximab original (26,1% vs. 23,2%), aunque sin apreciarse diferencias significativas. La administración del biosimilar en pauta lenta mostró una discreta menor incidencia de reacciones frente a la pauta rápida (21,4% vs. 23,6%).

El 12,8% de las reacciones se consideraron graves, lo que representa el 3,2% del total de las infusiones- y similar con ambos fármacos (12,9% vs. 12,5%). No se objetivó ninguna reacción severa durante la administración del biosimilar en pauta lenta. En ningún caso fueron precisas mediadas de soporte vital o ingreso en UCI.

Se apreciaron diferencias relevantes en cuanto al tipo de reacción: mientras que con el empleo de Mabthera® predominaron las de tipo alérgico (48,4%) frente a las de afectación del estado general (41,9%) y las febriles (9,7%), con el empleo de Truxima® las reacciones alérgicas representaron únicamente un 12,5%, frente al 25% de tipo febril y el 62,4% de afectación del estado general.

Sin embargo, el hecho que más condicionó la incidencia de reacciones infusionales fue la edad. Aunque únicamente se observaron en el 14% de los pacientes de más de 80 años, el porcentaje se elevó al 38,3% entre los de edad inferior a 60 años. Entre los más jóvenes predominaron las de tipo alérgico y de menor severidad, mientras que la afectación del estado general fue la reacción más frecuentemente observada en los mayores de 60 años.

Al estratificar a la población en tres grupos de edad (<60 años, 60-80 años y >80 años), la diferencia en la aparición de reacciones entre ambos fármacos fue clara. Mientras que con Truxima® se mantuvo relativamente estable en todos ellos (18,8%, 28,1% y 19% respectivamente), las diferencias observadas con Mabthera® fueron significativas (48,4%, 21,2% y 9,1% respectivamente), sin que encontremos una clara justificación a este hallazgo.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de algún tipo de reacción adversa durante la primera infusión de Rituximab es alta (25%), pero inferior a lo descrito en la literatura.
2. En conjunto no se observaron diferencias significativas ni en la incidencia ni en la severidad de las reacciones adversas entre la administración de Rituximab original y biosimilar, aunque parece apreciarse una ligera menor incidencia de reacciones graves con la administración de los fármacos en pauta lenta, algo que precisa aún confirmación.
3. Mientras que las de tipo alérgico fueron las más frecuentes con la administración del fármaco original, con el biosimilar predominaron las febriles y de afectación del estado general.
4. La edad fue indudablemente el factor más condicionante de la aparición de reacciones adversas, siendo éstas significativamente más frecuentes ($p < 0,05$) entre los menores de 60 años.
5. A la vista de los resultados, la administración preferente de Truxima® entre los menores de 60 años y de Mabthera® entre los de más de 80 años parece ser la elección más aconsejable, si bien será preciso confirmar estos datos en estudios prospectivos más amplios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prakash G, Malhotra P, Khadwal A, et al. Infusion related hypersensitivity reactions with bio-similar anti CD-20 monoclonal antibody Rituximab in Indian patients: a retrospective study. Indian J Hematol Blood Transfus. 2018; 34: 273-277.
2. Ficha técnica de Mabthera. Accessible en: http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf.
3. Ficha técnica de Truxima. Accesible en: http://www.ema.europa.eu/documents/overview/truxima-epar-summary-public_es.pdf.



4. Lee KH, Lee J, Bae JS, et al. Analytical similarity assessment of Rituximab biosimilar CT-P20 to reference medicinal product. *MAbs*. 2018; 10:380-396.
5. Kim SJ, Kim KW, Shin YK, et al. In-use stability of the Rituximab biosimilar CT-P10 (Truxima®) Following Preparation for Intravenous Infusion and Storage. *BioDrugs*. 201
6. Xu Y, Xie L, Zhang E, et al. Physicochemical and functional assessments demonstrating analytical similarity between rituximab biosimilar HLX01 and the MabThera®. *MAbs*. 2019; 22: 1-15.

PÓSTERES

XXXVII

REUNIÓN ANUAL

de la Sociedad Castellano
Leonesa de Hematología
y Hemoterapia (SCLHH)

Hospedería Fonseca, Salamanca.

5 y 6 de abril de 2019
www.sclhh.org





CASO CLÍNICO

¿ESPLENOMEGALIA?

ZATO HERNÁNDEZ E¹, DÍAZ VALDÉS J¹, GARCIA MATEO A¹, CASTILLO ROSA JC¹, TORRES TIENZA A¹,
VALENCIA CASTILLO V¹, MARCELLINI ANTONIO S¹, LORENZO JAMBRINA A¹, OLIVIER CORNACCHIA C¹,
MOYA VILLALVILLA I², QUEIZÁN HERNÁNDEZ JA¹. H.GENERAL SEGOVIA

¹Servicio Hematología. ²Servicio Urología

INTRODUCCIÓN

Uno de los motivos de consulta más frecuentes en nuestro medio es la poliglobulia, que en una gran parte de casos, resulta ser secundaria a otra patología. El interés del caso radica en la causa etiológica de la poliglobulia en nuestro paciente y a que un hallazgo en la exploración física dio la clave que permitió llegar al diagnóstico.

MOTIVO DE CONSULTA

Paciente derivado a la consulta por poliglobulia progresiva detectada en controles realizados por su médico de atención primaria. Previamente a la primera consulta el paciente tenía una hemoglobina de 19.2 gr/dL y un hematocrito de 59.2%, con el resto del hemograma normal. Revisado el historial analítico, el paciente presentaba cifra normal de hematocrito previamente al 2010 que posteriormente había ido aumentando, hasta alcanzar los valores mencionados.

HISTORIA CLÍNICA. ANTECEDENTES Y ENFERMEDAD ACTUAL

Varón de 56 años exfumador desde hacía más de 30 años, sin otros hábitos tóxicos. Residente en la ciudad de Segovia. Parado, previamente había trabajado en una empresa de limpieza y como electricista. No tiene chimenea en casa.

Como únicos antecedentes relevantes presentaba una obesidad de predominio troncular, dislipemia en tratamiento dietético e hipertensión arterial en tratamiento con Atenolol 50mg/24horas con malos controles en las revisiones de su centro de salud. Nunca había sido operado. Sin antecedentes trombóticos ni hemorrágicos. Su médico había añadido Adiro 100mg/24h al tratamiento hasta ser valorado en consulta.

En la anamnesis por aparatos el paciente refería estar asintomático. No dolor torácico ni dolor abdominal, no presentaba fatiga, ni cefalea, no había tenido visión borrosa ni parestesias, y tampoco presentaba bradipsiquia. No tos ni hipersomnolencia y, ni el paciente ni su mujer, referían que presentase problemas respiratorios durante el sueño (apneas, ronquidos, etc).

A la exploración física, y como único hallazgo, el paciente presentaba una aparente esplenomegalia de unos 3-4 cm por debajo del reborde costal, aunque se valoraba con dificultad por obesidad abdominal. La auscultación pulmonar era completamente normal y no presentaba adenopatías.

Inicialmente, y dados los datos que existían en la primera consulta (poliglobulia y probable esplenomegalia, sin otros factores que hicieran sospechar causa secundaria), se solicitaron estudios complemen-



tarios para filiar el cuadro. Además dada la cifra de hematocrito que presentaba, se solicitó eritroaféresis, hasta completar estudio, de cara a mejorar las cifras analíticas, que se realizó sin incidencias.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- **Hemograma:** hb: 19.5 gr/dL, hto: 61.6%, VCM: 96 fl, HCM: 30.4 pg, leucocitos: $9.73 \times 10^3/\mu\text{L}$ (fórmula normal), plaquetas: $241 \times 10^3/\mu\text{L}$. VSG: 2 mm/hora.
- **Bioquímica:** creatinina: 1.2 mg/dL (0,7 - 1,2), ac. Úrico: 8.2 mg/dL (3,5 - 7,2), colesterol: 242 mg/dL. Función hepática, iones, ferrocínica, hormonas tiroideas, inmunoglobulinas y proteinograma: normales.
- **EPO:** 11.6 mU/mL (4,3 - 29,0 mU/mL).
- **JAK 2 (Val617F):** No mutado.
- **Radiografía de tórax:** sin alteraciones.
- **Espirometría:** dentro de la normalidad.
- **Gasometría arterial:** en límites normales.
- **Ecografía abdominal:** imagen **quística avascular polilobulada y tabicada de unos 24x7x9 cm, probablemente situada en retroperitoneo**. No se logra visualizar el riñón izquierdo. Riñón derecho sin alteraciones valorables. Hígado no valorable por abundante gas intestinal. Vesícula sin contenido aparente, de difícil valoración. **Bazo de 10cm**, difícilmente accesible a la exploración por localización intercostal. Vejiga normal. Aorta abdominal de calibre normal.
- **TAC abdominal:** **riñón en herradura con doble sistema. El izquierdo presenta importantísima hidronefrosis (grado IV; correspondiente a la imagen quística de 25 cm visible en la ecografía) con uréter de calibre normal, sugerente de estenosis de la unión pielo-ureteral. El parénquima del sistema izquierdo está muy atrófico, es de morfología laminar, aunque conserva en nefrograma.** Todo ello ejerce efecto masa, desplazando anteriormente el colon, comprimiendo cava en región inferior y rechazando los vasos mesentéricos y las asas hacia la derecha. En riñón derecho presenta sistema pielocalicial de calibre normal, parénquima de grosor adecuado con pequeños quistes corticales y algún tracto hipoecogénico y doble irrigación a cargo de la arteria renal procedente de la aorta y otra más caudal que penetra a través de un pseudohilio. Resto de estructural pélvicas y abdominales sin hallazgos relevantes.

DIAGNÓSTICO

- Riñón en herradura con hidronefrosis grado IV en el hemirriñón izquierdo sugerente de estenosis de la unión pielo-ureteral.
- Poliglobulia probablemente secundaria a alteración renal congénita.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Con estos hallazgos, y con la sospecha de poliglobulia secundaria a la hidronefrosis producida por la malformación renal, se derivó al paciente al servicio de Urología, donde tras valoración, fue propuesto para nefrectomía laparoscópica izquierda. Se realizó dicha intervención sin complicaciones durante la misma, aunque resultó un procedimiento dificultoso por el volumen de la masa renal y por las adherencias que presentaba al meso intestinal y al colon. No existieron complicaciones durante el postoperatorio y no se observaron eventos hemorrágicos ni trombóticos.

El paciente presentó una completa normalización de cifras analíticas en el postoperatorio inmediato que se han mantenido hasta la fecha, motivo por el que el paciente ha sido dado de alta en nuestra consulta.



FECHA	HEMATOCRITO	PROCEDIMIENTO
10/04/2018	61.6%	1º CONSULTA
18/05/2018	51.5%	POST-ERITROAFÉRESIS
02/10/2018	57.2%	PREOPERATORIO
22/10/2018	47.1%	POSTOPERATORIO INMEDIATO
26/10/2018	45.9%	+4 DÍAS CIRUGÍA (NEFRECTOMÍA)
14/01/2019	44.6%	+3 MESES CIRUGÍA (NEFRECTOMÍA)

DISCUSIÓN

En nuestro entorno, uno de los motivos de consulta más habituales es la poliglobulia. En la mayoría de los casos no diagnosticamos una causa primaria y concluimos que se trata de elevaciones de hemoglobina y hematocrito secundarios a otras condiciones (tabaquismo, altura, patología respiratoria, etc). En este caso, la sospecha inicial fue de síndrome mieloproliferativo crónico, ya que el paciente aparentemente no presentaba una causa que explicase la importante elevación de hematocrito y porque la exploración física sugería la existencia de una esplenomegalia.

El hallazgo radiológico de riñón en herradura que condicionaba una importante hidronefrosis podría dar una explicación a la poliglobulia de nuestro paciente pese a que las cifras de eritropoyetina eran normales. En nuestro caso, la nefrectomía llevó a una completa reversión de la poliglobulia, por lo que concluimos que esta alteración era la causa de la misma.

Durante la revisión de la literatura, está descrita la asociación de poliglobulia a alteraciones renales como estenosis de arteria renal, poliquistosis, hidronefrosis o adenoa renal, pero existen muy pocos casos descritos en los que se haya visto asociación con una malformación congénita como el riñón en herradura. En el contexto de enfermedades renales, se ha descrito además una producción aumentada de eritropoyetina, que en nuestro caso se encontraba en límites normales. En los casos publicados de riñón en herradura, existe discrepancia en los valores de eritropoyetina observados.

En la era de las pruebas de laboratorio y las técnicas de imagen, la exploración física continúa siendo una importante herramienta a la hora de orientar la sospecha diagnóstica que tenemos cuando los pacientes acuden a la consulta. Aunque en este caso, lo que inicialmente parecía una esplenomegalia, resultó ser una malformación renal congénita, el hallazgo de una alteración en la exploración física permitió llegar a un diagnóstico etiológico que ha permitido realizar un tratamiento adecuado para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Poliglobulia e hidronefrosis de riñón en herradura. A Gómez-Ferrer Lozano, J.A. Navarro Antón, M.J. Mola Arizo, A.C. Polo i Peris. Actas Urológicas españolas 2005;29(4):414-415.
- Poliglobulia e hidronefrosis en riñón en herradura. Valero Puerta JA, Jimenez Gonzalo FJ, Medina Perez M, Valpuesta Fernandez I, Sanchez Gonzalez M, Lopez Rodriguez L. Arch Esp Urol 1999;52(8):890-892.
- Reversible erythrocytosis in a patient with hydronephrotic horseshoe kidney. Nephron 1995; 70:104-105.
- Manual de recomendaciones en neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia Negativas (2º Edición 2016). GEMFIM.



CASO CLÍNICO

**A PROPÓSITO DE UN CASO DE LAL:
EL DELICADO EQUILIBRIO HEMOSTÁTICO**

GARCÍA BACELAR, A., BOMBÍN CANAL, C., CUELLO GARCÍA, R., PÉREZ MARTÍNEZ, C., CEBEIRA MORO, M.J.,
GARCÍA DE COCA, A., DE LA FUENTE GRACIANI, I., GÓMEZ GARCÍA, L.M., BOURGEOIS GARCÍA, M.,
GOLVANO GUERRERO, E.M., CABALLERO BERROCAL, J.C., PÉREZ GONZÁLEZ, S., ACEVEDO GARCÍA, R.M.,
PEÑARRUBIA PONCE, M.J.

*Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid*

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es una neoplasia de células precursoras de estirpe linfoide, con presencia de >20% de linfoblastos en la médula ósea (OMS). Tiene una incidencia máxima entre los 25-30 años con predominio en los varones. El 75% son de estirpe B.

En la última década se han efectuado avances en el tratamiento de la LAL que han determinado un incremento moderado en la probabilidad de la supervivencia. Entre ellos la utilización de algunos fármacos que han añadido mayor eficacia o menor toxicidad, como es el caso de PEG-asparaginasa y los anticuerpos monoclonales.

La Asparaginasa forma parte principal del protocolo de tratamiento PETHEMA LAL-AR/2011. Su función consiste en la hidrólisis de asparagina y glutamina a ácido aspártico y amonio. La importancia de su acción reside en que los blastos de LAL no pueden resintetizar asparagina ya que carecen de asparagina sintetasa y sufren proceso de apoptosis.

La depleción de asparagina resulta en una disminución global de la síntesis de proteínas. Entre los factores disminuidos destaca la antitrombina III, así como de la proteína C y S que son las reguladoras del sistema hemostático.

CASO CLÍNICO

Presentamos a un varón de 42 años, sin alergias medicamentosas, que acude al Servicio de Urgencias por dolor intenso en codo derecho con irradiación al resto de extremidad, sin antecedente traumático previo, acompañándose de calor local e inflamación. No otra sintomatología de interés.

Antecedentes Personales: No DM, no HTA, no dislipemia, obesidad (100kg), Fumador 1caj/día.

Colitis ulcerosa en tratamiento con Mesalazina. Hepatopatía crónica VHB. Trombosis venosa profunda ileo-femoro-poplíteica en 2008 en extremidad inferior derecha con TEP unilateral, tras un viaje en avión. Recibió tratamiento anticoagulante oral durante 9 meses con resolución completa de los émbolos y estudio de trombofilia normal.

Tras valoración del paciente se descarta patología traumatológica y vascular. En la analítica realizada en Urgencias se observa leucocitosis de 24.300/mm³ linfocitosis de 14.410/mm³ y monocitosis de



2.840/mm³ con una bioquímica sanguínea en la cual destaca LDH de 521 U/L y PCR de 22,9 mg/l. Ante estos hallazgos el paciente es valorado por el Servicio de Hematología que realiza un frotis de sangre periférica con visualización de blastos en sangre periférica de aspecto linfoide. Se decide ingreso para realización de aspirado de médula ósea, estudios complementarios e inicio de tratamiento según hallazgos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aspirado de médula ósea:

- Citomorfología: Médula ósea infiltrada por un 95% de blastos de aspecto linfoide. Relación núcleo-citoplasmática elevada. Citoquímica: Blastos PAS negativos, mieloperoxidasa negativa. Conclusión: leucemia linfoblástica aguda B.
- Inmunofenotipo (citometría de flujo): Fenotipo compatible con Leucemia Linfoblástica aguda B, 90% de blastos con marcadores CD34+, CD19+, CD10+, CD24+, CD45- y CD20 -/+. Subtipo LAL B fenotipo Común.
- Citogenética: FISH con sondas específicas observa en la mitad de las células analizadas pérdida de una copia del gen MLL. Cariotipo hipoploide asociado a pronóstico adverso.
- Biología molecular: traslocación t(9,22) BCR/ABL: negativo.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Tras la confirmación del diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda B BCR/ABL negativa fenotipo Común en paciente de alto riesgo, se inicia tratamiento quimioterápico de inducción-1 según esquema PETHEMA LAL-AR/2011.

Debido a la presencia de varios factores de riesgo protrombóticos como el tratamiento con Asparaginasa, el antecedente de episodio tromboembólico venoso y obesidad realizamos profilaxis antitrombótica con enoxaparina subcutánea (s.c) 60 mg/24 horas. Se realiza control de heparinemia en el día +4, obteniendo un nivel óptimo de antiXa de 0,31 UI.

Durante el proceso, se mantuvo la HBPM a pesar de trombopenia debido al uso concomitante de Asparaginasa, suspendiendo la profilaxis antitrombótica cuando el nivel de plaquetas descendió por debajo de 20.000/mm³ por riesgo hemorrágico.

Los niveles de fibrinógeno controlados diariamente en el estudio de coagulación mostraron un descenso el día +20, con un valor de 67 mg/dl; siendo precisa la administración de 1 gr IV de fibrinógeno. Paralelamente a las alteraciones en los estudios de coagulación, se observa elevación de GGT >5 veces por encima del límite superior de la normalidad, suspendiendo la Asparaginasa correspondiente al día +27. El paciente es dado de alta el día +33 con niveles de fibrinógeno 191 mg/dl, 69.000/mm³ plaquetas y con tratamiento domiciliario de HBPM.

En el estudio medular del día +28, presenta RC con enfermedad mínima residual positiva del 0,5% de células leucémicas (>0,1%). Siguiendo el protocolo PETHEMA se procede a inicio de tratamiento quimioterápico de reinducción según esquema FLAG-Ida (Fludarabina, Citarabina e Idarubicina) alcanzando la primera Remisión Completa con enfermedad mínima residual negativa por citometría de flujo.

El paciente es derivado a Centro Trasplantador, en el cual se realiza Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica de donante emparentado 10/10.

En el día + 110 post TPH alogénico, el paciente acude a Urgencias por edema en extremidad inferior izquierda y disnea de moderados esfuerzos, objetivando un Dímero D de 4000ng/dl.

Se realiza ecodoppler que confirma presencia de TVP de extremidad inferior y gammagrafía de ventilación perfusión con hallazgo de TEP bilateral, estando el paciente sin HBPM en ese momento debido a EICH digestivo grado I y trombopenia.



DISCUSIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes hospitalizados constituye un problema de gran importancia que en la mayoría de las ocasiones es evitable con trombopprofilaxis. La introducción de protocolos de prevención ha logrado una importante disminución en la incidencia de esta enfermedad. La incidencia de ETEV en pacientes con neoplasias hematológicas puede ser similar a la observada en pacientes con tumores sólidos. En un estudio de cohortes que incluyó alrededor de 8.000 pacientes con leucemia aguda, la incidencia acumulada total de ETEV a dos años fue de 5,2% en pacientes con LAM y de 4,5% en pacientes con LAL. Estas cifras son comparables a las reportadas en series de pacientes con cáncer de colon, esófago y riñón.

El riesgo de recurrencia de la ETEV después de completar 3-6 meses de anticoagulación varía según las circunstancias en las que ocurre el episodio. En una revisión sistemática reciente, la frecuencia de recurrencia tras suspender la anticoagulación fue del 7,4% anual en los pacientes con ETV «idiopática» (no asociada a factores de riesgo ni a cáncer).

El estado de hipercoagulabilidad inducido por Asparaginasa puede resultar en eventos trombóticos catastróficos en el territorio de vena cava inferior y seno sagital superior, así como trombosis venosas profundas. Dichos eventos trombóticos son una complicación reconocida debido reducción de anticoagulantes naturales como antitrombina III, proteína C y proteína S.

PETHEMA indica que en aquellos pacientes con coagulopatía asintomática se debe mantener el régimen de tratamiento con Asparaginasa, mientras que si existe coagulopatía sintomática se suspende hasta resolución del cuadro. En resultados analíticos dónde el fibrinógeno se encuentre <100mg/dl se recomienda administración de crioprecipitado, pero si el nivel es <50mg/dl se debe suspender L-ASA.

Es importante recordar que no se recomienda efectuar de forma sistemática profilaxis antitrombótica ni administración de concentrados de antitrombina III, ya que no hay estudios en adultos que hayan evaluado su eficacia de forma concluyente.

Sin embargo en un paciente con ETEV de base, el manejo deber ser más adaptado al riesgo trombótico.

CONCLUSIÓN

- La exposición de este caso pretende mostrar la dificultad de manejo de LAL con riesgo trombótico al ser tratada con esquema PETHEMA que incluye Asparaginasa. Consideramos mantener tratamiento con enoxaparina s.c profiláctica por el riesgo protrombótico del paciente a pesar del potencial hemorrágico de la hipofibrinogenemia y trombopenia.
- Una vez concluido el proceso de inducción y consolidación previos al trasplante se decide la retirada de profilaxis antitrombótica debido a la presencia de citopenias severas durante el régimen de acondicionamiento.

El riesgo de TVP asociado a LAL (5.2% a dos años) y el episodio previo suponen un factor de riesgo para el desarrollo de ETEV en el día +110 post TPH encontrándose en el momento del mismo sin profilaxis antitrombótica por trombopenia.

- El interés del caso clínico radica en el arte de llevar a cabo el principio *primum non nocere*, teniendo en cuenta la dualidad existente en el manejo terapéutico. La presencia de citopenias severas contraindica el uso de profilaxis antitrombótica por el elevado riesgo hemorrágico. En contrapartida, la presencia de trombosis previas, el tratamiento con Asparaginasa, la liberación de citocinas durante el EICH (capaces de producir daño en el endotelio vascular incrementando los niveles de factores procoagulantes) o la situación de inmovilización secundaria a miopatía esteroidea, inclinan la balanza hacia un estado protrombótico.



BIBLIOGRAFÍA

- Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Authors: Terzah M Horton, MD, PhD Philip Steuber, MD.
- Drug-induced thrombosis in patients with malignancy. Author: Kenneth A Bauer, MD.
- Antithrombin deficiency. Author: Kenneth A Bauer, MD.
- PETHEMA: sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAL/LAL_AR_2011version-5-7-2013.pdf.
- Riesgo de recurrencia en la enfermedad tromboembólica venosa tras suspender la anticoagulación. Autor: José María Calvo Romero.
- Riesgo de recurrencia en el tromboembolismo venoso idiopático. A.I. Franco-Moreno, C.L de Ancos-Aracil, M.J. Garcia-Navarro.
- <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/estudio-etv.pdf>.



CASO CLÍNICO

**ABORDAJE PEDIÁTRICO DE LA RECAÍDA EN LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLASTICA B COMÚN**

DR. GÓMEZ-CORNEJO DÍAZ, F.; ANDRÉS HERNÁNDEZ, N.; ANGOMÁS JIMÉNEZ, E.B.; BONÍS IZQUIERDO, E.;
CAMPANO GARCÍA, A.; CANTALAPIEDRA DÍEZ, A.; CIDONCHA MORCILLO, B.; FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, E.;
FERNÁNDEZ FONTECHA, E.; GUTIÉRREZ PÉREZ, ON; PÉREZ GUTIÉRREZ, E.; POZAS MAÑAS, M.A.;
REYES RODRÍGUEZ, V.; AREFI, M; GARCÍA FRADE URÍA, L.J.

CASO 1

Niño de 7 años de edad diagnosticado en diciembre de 2016 de leucémica aguda linfoblástica B común de riesgo intermedio tratado con esquema SEHOP/PETHEMA LAL RI 2013, con hepatotoxicidad que hizo necesaria la reducción de Mercaptopurina como única complicación reseñable. Alcanzó la remisión completa con EMR negativa a la inducción. Inició la terapia de mantenimiento a finales de 2017, con toxicidades hepáticas que marcaban el final del mismo para febrero del 2019. En el día +100 del mantenimiento moderada leucocitosis con linfocitosis y alteraciones en control medular por lo que ingresa ante sospecha de recaída.

Al ingreso presenta adenopatías laterocervicales bilaterales de aproximadamente 1 cm., con exploración cardiopulmonar sin alteraciones, esplenomegalia de 1 cm no dolorosa a la palpación y petequias en ambas extremidades inferiores sin signos edematosos o de mucositis. En analítica mostraba leucocitosis con linfocitosis y blastos en SP que se confirman en estudio medular compatible con LAL B común sin alteraciones citogenéticas ni moleculares.

Tras la confirmación de la recaída, se decide iniciar tratamiento de rescate de SEHOP/PETHEMA LAL Recaída 2015 de alto riesgo, tras prefase con corticoides. Se decide iniciar profilaxis de SNC2 al inicio de la inducción al objetivarse posible contaminación sin poderse descartar afectación central inicial no hallando datos de infiltración por citología ni citometría en siguientes controles. Se inicia Inducción, obteniendo al finalizarla Remisión Completa 1 (RC1) con enfermedad mínima residual negativa (EMR -). Tras primer ciclo de consolidación y previo al siguiente se objetiva EMR + en RC (0.11) presentando ligera hepatotoxicidad. Posteriormente, el paciente ingresa asintomático para valoración médular y terapia intratecal y según ello realizar consolidación según protocolo de alto riesgo de la o valorar inmunoterapia con Blinatumumab previo a TPH alogénico. Dado que de nuevo se objetiva EMR - tras finalizar 3 ciclos de consolidación y tras valoración con centro trasplantador, en situación de RC 2 EMR-, al no tener donante HLA familiar tras búsqueda se realiza en HCU Salamanca TPH alogénico no emparentado.

CASO 2

Niña de 14 años con antecedentes de tratamiento con retinoides por acné conglobata sin otros antecedentes significativos que acude por astenia y pancitopenia en enero de 2014, por lo que tras estudio medular se diagnostica de LAL B común sin alteraciones citogenéticas. Se realizó tratamiento según es-



quema SEHOP/PETHEMA LAL RI 2013 obteniendo RC1 EMR - tras inducción, realizando mantenimiento sin incidencias.

En marzo de 2018 (18 años) de nuevo se objetiva tras cuadro catarral, que se acompaña de dolor en costado derecho, pancitopenia moderada por lo que se realiza de nuevo estudio medular, objetivándose recaída tardía de LAL B común sin alteraciones citogenéticas (no realizado por imposibilidad en territorio nacional estudio Ph like). Dada recaída en paciente con edad pediátrica límite se decide en ese momento tratamiento de rescate con protocolo SEHOP/PETHEMA LAL Recaída 2015 (recaída tardía sin alteraciones genéticas nuevas y con solo afectación medular. Tras inducción se consigue RC2 EMR-. Posteriormente la paciente ha recibido consolidaciones y actualmente realiza tratamiento mantenimiento 2 sin datos de enfermedad. No presentaba donante familiar HLA compatible.

DISCUSIÓN

La LLA-B es una enfermedad caracterizada por la proliferación de clonas malignas de células progenitoras o precursores linfoides en distintos grados de diferenciación. Supone el 80% de los nuevos casos de leucemia aguda en niños, siendo el pico de incidencia más elevado entre los tres y los cinco años. Se considera que edades límite con la adolescencia (> 12 años y AYA) y niños en periodo infantil (infant leukemia) (> 1 año) tienen peor pronóstico.

El pronóstico ha mejorado ostensiblemente en los últimos tiempos lográndose la remisión completa en el 95% de casos aproximadamente con el uso de tratamientos adaptados al nivel de riesgo de los pacientes, aun así en torno a un 10% de los casos sufren recaída, la mayoría de estas suelen acaecer en los 3 primeros años, de estos pacientes en recaída aproximadamente logran un 80% la remisión completa con los tratamientos de rescate.

En pacientes adultos (> 19 años) tras lograr remisión a veces dificultosas la norma es la intensificación con TPH alogénico dado el alto riesgo de nuevas recidivas.

El abordaje en los niños, en las recaídas es un poco diferente y va a depender de factores asociados a la recaída (precoz, tardía, medular única o con componente extramedular y/o afectación de SNC). Presentamos dos casos con distinta evolución fundamentalmente asociados al tipo de enfermedad, edad, momento y modo de recaída.

El primer caso, con recaída muy precoz y dudosa afectación de SNC debe considerarse como paciente de muy alto riesgo, candidato prácticamente desde el inicio del tratamiento de rescate a TPH alogénico. En todo caso y previo a este debe considerarse el obtener una RC2 EMR- mantenida para lo cual puede ser de enorme utilidad en casos de difícil obtención o no mantenimiento de EMR previa al TPH, el uso de inmunoterapia con anticuerpos monoclonales frente a las células leucémicas como blinatumumab o inotuzumab ozogamicin.

El segundo caso se presenta en recaída tardía medular, con un componente que nos plantea dudas en su manejo, la edad fronteriza entre la pubertad y la edad madura que tiene implicaciones pronósticas. Puede ser útil valorar factores moleculares asociados a la edad adulta como el cromosoma Ph o más recientemente (hoy día aun no de práctica clínica habitual) alteraciones tipo Ph like.

En nuestro caso y tras descartar nuevas alteraciones moleculares, decidimos siguiendo la guía actual en estos casos (SEHOP/PETHEMA LAL Recaída 2015), ante la carencia de hermano HLA idéntico y de lo tardío de la recaída junto con la excelente respuesta al tratamiento mantener un esquema pediátrico de rescate con quimioterapia. Habrá que valorar la certeza de nuestra actitud en la evolución posterior de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. LAL SEHOP PETHEMA 2013 v2 9.14 "Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de nuevo diagnóstico en niños". Pp. 53-63.



2. SEHOP/PETHEMA LAL Recaída 2015 (v 1.06.2016).
3. Miguel A. Sanz, Enric Carreras (2015). "Manual Práctico de Hematología Clínica".
4. A Oriol et al. "Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials from the PETHEMA Study Group." *Haematologica* 2010; 95: 589-596.
5. PETHEMA Barba et al "Guía clínica para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica sin cromosoma filadelfia en adultos refractaria o en recaída" (PROTOCOLO LAL RECAIDA. V 9-5-17) (2017).
6. Hunger SP et al "Acute Lymphoblastic Leukemia in Children" *N Engl J Med* 2015;373:1541-52.
7. Locatelli et al "How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia" *Blood*. 2012;120(14):2807-2816).
8. Kartajan et al "Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia" *N Engl J Med* 2017;376:836-47.
9. Terzah M Horton, C Philip Steuber. "Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents" *UptoDate* Mar 2018.
10. Hiroaki Goto "Childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: Biology and recent treatment progress" *Pediatrics International* (2015) 57, 1059–1066.
11. Nitin Jain et al "Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults *Blood*". 2017;129(5):572-581.
12. Kathryn G. Roberts et al "Genomic and outcome analyses of Ph-like ALL in NCI standard-risk patients: a report from the Children's Oncology Group". *Blood*. 2018;132(8):815-824.
13. Kathryn G. Roberts "Genetics and prognosis of ALL in children vs adults." *ASH 2018 Educational book* 137-145.
14. Shira Dinner & Michaela Liedtke "Antibody-based therapies in patients with acute lymphoblastic leukemia." *ASH 2018 Educational book* 9-15.



CASO CLÍNICO

DÉFICIT ADQUIRIDO SEVERO DE IGA EN PACIENTE CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA BURKITT TRAS TRATAMIENTO CON RITUXIMAB

TORRES TIENZA, A.; DÍAZ VALDÉS, J.; CASTILLO ROSA, J.C.; ZATO HERNÁNDEZ, E.; GARCÍA MATEO, A.;
VALENCIA, S.; MARCELLINI ANTONIO, S.; OLIVIER CORNACCHIA, C.; LORENZO JAMBRINA, A.;
QUEIZÁN HERNÁNDEZ, J.A.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario de Segovia

INTRODUCCIÓN

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 empleado en una gran diversidad de patologías entre las cuales destacan las oncohematológicas y reumatológicas. Su mecanismo de acción es la citotoxicidad celular produciendo depleción de los Linfocitos B, y como consecuencia, déficit de Inmunoglobulinas, estimándose una duración de dicho déficit de 6-9 meses en tratamiento con Rituximab en monoterapia y de 7 a 18 meses si empleamos Rituximab en combinación con tratamiento quimioterápico¹. Esta situación hace que los pacientes en tratamiento con Rituximab presente un elevado riesgo de infecciones, algunas de ellas severas o incluso mortales.

El caso clínico que presentamos hace referencia a la situación mantenida de déficit severo de IgA adquirido a los 10 años de finalización de tratamiento con esquema inmunoquimioterápico, entre los cuales incluía Rituximab.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 25 años de edad, con diagnóstico hematológico en Enero de 2009 de Leucemia Aguda Linfoblástica tipo L3 (FAB), con fenotipo B maduro/Burkitt (IGH/c-myc positivo), que fue sometido a tratamiento quimioterápico según esquema PETHEMA/BURKIMAB/2008 habiendo conseguido Remisión Completa, con negativización molecular tras completar las fases de preinducción y consolidación en Junio de 2009.

En los controles analíticos se observa un déficit progresivo de IgG y, pero fundamentalmente, un déficit severo IgA adquirido, de tal forma que, con niveles de IgA basales normales, a los seis meses de iniciar tratamiento presenta unos niveles de IgA de 41,6 mg/dl, (V.N: 82-453) con descenso progresivo hasta mantenerse por debajo de 6,67 mg/dl durante 9 años desde la finalización del tratamiento. Así mismo, el paciente presenta inicialmente déficit de IgM con unos niveles de 30,7 mg/dl (V.N: 46-304) a los seis meses de inicio de tratamiento, que a los dos años (2011), se observa un aumento compensatorio de IgM con unos niveles en torno a 700mg/dl desde hace 5 años.

Durante la evolución y seguimiento, el paciente se mantiene en Remisión Completa de su patología hematológica (última revisión Enero de 2019) y con un déficit adquirido severo de IgA que se han mantenido durante 10 años y sin haber sintomatología relevante a destacar.



DISCUSIÓN

La hipogammaglobulinemia secundaria a Rituximab constituye un elevado riesgo de infecciones, obligando en muchos casos en la administración de Inmunoglobulinas como terapia de reemplazo.

Los primeros ensayos clínicos sugerían que la hipogammaglobulinemia secundaria a Rituximab era transitoria y no estaba asociada a infecciones graves en la mayoría de los pacientes.

Estudios posteriores describieron la aparición de Hipogammaglobulinemia prolongada asociada a infecciones graves con requerimiento de Inmunoglobulinas en varios casos^{1,3,4}.

Sara Barmettler y cols. analizan a una amplia muestra de 8633 pacientes en tratamiento con Rituximab por diversas patologías durante 10 años, se observó un aumento en las infecciones graves después de su uso, con un aumento de la mortalidad asociado a la edad, sexo masculino y complicaciones infecciosas graves en los 6 meses previos a inicio con Rituximab, y observó que administrando terapia de reemplazo con Inmunoglobulinas al 4.5% de los pacientes, se consiguió una reducción de infecciones graves en relación con la dosis acumulativa de Inmunoglobulinas.

Otro estudio de 211 pacientes con Linfoma No Hodgkin que recibieron tratamiento con Rituximab, determinó los niveles de IgG previos con un 85% de los pacientes con niveles normales, demostrándose posteriormente, hipogammaglobulinemia en el 38,5 % de los pacientes con niveles previos normales, siendo sintomática en el 6.6 % de los pacientes, requiriendo terapia de reemplazo de Inmunoglobulinas.

Nuestro caso clínico presenta la peculiaridad en cuanto a la ausencia de infecciones en un paciente con un déficit severo adquirido de IgA mantenidos durante 10 años tras tratamiento con Rituximab.

CONCLUSIONES

La Hipogammaglobulinemia secundaria a tratamiento con Rituximab es una entidad frecuente, con elevado riesgo de infecciones y aumento de la mortalidad.

Es importante, por tanto, antes de iniciar tratamiento con Rituximab, determinar los niveles de Inmunoglobulinas con el fin de valorar estado previo inmunológico del paciente y riesgo de infección durante la terapia.

La terapia de reemplazo de con Inmunoglobulinas ha demostrado disminución de infecciones graves en pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sara Barmettler, MD; Mei-Sing Ong, PhD; Jocelyn R. Farmer, MD, PhD; Hyon Choi, MD, DrPH; Jolan Walter, MD, PhD. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *Jama Network*. 2018;1(7):e184169.
2. Compagno N, Giacomo M, Cinetto F, Agostini C. Inmunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Frontiers in Immunology*. Diciembre 2014. Vol 5; Article 626.
3. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A, et al. Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:594.
4. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13:106.
5. Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, et al. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *QJM* 2014; 107:821.



CASO CLÍNICO

DIAGNÓSTICO DE TRES NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS
EN EL MISMO PACIENTE

AZIBEIRO, R¹. FONSECA, M¹. REY, B¹. GONZALEZ, V¹. MARTIN, ML¹. BLANCO, O². FRANCO, Y². ANTÓN, A³.
BALANZATEGUI, A³. ALCOCEBA, M³. GARCÍA, M³. GARCÍA R¹.

¹Departamento de Hematología, ²Departamento de Anatomía Patológica, ³Departamento de Hematología,
sección BM/HLA, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca

INTRODUCCIÓN

Existe la posibilidad de que varios diagnósticos histológicos de linfoma coexistan en el mismo paciente, en especial por la frecuencia de transformación entre subtipos histológicos (generalmente entre linfomas indolentes y agresivos) o a la presencia de rasgos histológicos propios de linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin en la misma neoplasia (linfomas “*composite*”)[1]. Sin embargo, la existencia, en el mismo paciente, de tres neoplasias linfoproliferativas no relacionadas es extremadamente rara.

Presentamos un paciente que a los 36 años ha presentado tres neoplasias linfoides diferentes desde el punto clínico, histológico y molecular.

HISTORIA CLÍNICA

Varón de 36 años que acude a Urgencias por astenia y cefalea. En la anamnesis cuenta que se trata de un cuadro similar a otro que tuvo en 2014, que fue diagnosticado de anemia hemolítica autoinmune.

El paciente fue diagnosticado en 2005, a los 22 años, de Linfoma de Hodgkin Clásico, subtipo esclerosis nodular, con adenopatías mediastínicas y supraclaviculares izquierdas en 2005. Recibió tratamiento con ocho ciclos ABVD, alcanzando respuesta completa (TC y Galio negativos). Dos años más tarde, en 2007, presentó un crecimiento adenopático cervical rápido, con masa que llegó a ser Bulky, con intensa captación de ⁶⁷Ga y sin extensión fuera del cuello. La biopsia demostró hiperplasia linfoide folicular con intensa diferenciación plasmocitaria con restricción lambda. El cuadro fue catalogado como Enfermedad de Castleman, variante plasmocelular unicéntrica. Fue tratada con exéresis quirúrgica y observación clínica, sin nueva evidencia de recaída hasta la actualidad.

En 2014 presentó una anemia hemolítica autoinmune severa (Hb <7 g/dL), Coombs positiva por Ac IgG calientes. Recibió tratamiento con esteroides, 1 mg/Kg/día, x3 semanas, seguido de retirada estándar, con respuesta completa.

Trabaja en un laboratorio. No presenta otros antecedentes de interés.

ENFERMEDAD ACTUAL

En el episodio actual en urgencias, el paciente estaba consciente, orientado, con palidez evidente en piel y mucosas. No había síntomas B ni adenopatías periféricas palpables. La **hemoglobina fue de 9.4 g/dL**, MCV 98.5 fL, **Reticulocitos 434.10 x 10⁹/L**, Leucocitos 12.25 x 10³/μL, **Neutrófilos 7.41 x10³/μL**,



Linfocitos $3.68 \times 10^3/\mu\text{L}$, Monocitos $0.58 \times 10^3/\mu\text{L}$, **Plaquetas $110.0 \times 10^3/\mu\text{L}$** . En el FROTIS había algunos esferocitos y Linfocitos atípicos. **Compatible con anemia hemolítica**. La **Bilirrubina Total 2.31mg/dL (BI 1,9)**, **LDH 559 U/L** , y resto de bioquímica normal.

Coombs directo: **POSITIVO** para ANTI-IgG (+++++) y ANTI-C3b-C3d (++++), compatible con anemia hemolítica por autoanticuerpo IgG fijador de complemento.

En la *radiografía de tórax* donde había dos nódulos pulmonares derechos, no presentes en estudios previos, de $1,7 \times 1,3\text{cm}$ y $1,4 \times 1,3\text{cm}$, respectivamente.

Inició tratamiento con corticoides en dosis de 1mg/kg . y completó el estudio con serologías y TAC que confirmó la presencia de los nódulos detectados en la radiografía, aunque de menor tamaño, hecho atribuido al tratamiento corticoideo. Se programó estudio evolutivo 3 meses después.

La anemia hemolítica evolucionó favorablemente y el paciente completó el tratamiento esteroideo. Sin embargo, a los dos meses, cuando estaba a punto de concluir la retirada progresiva de los corticoides, el paciente acudió de nuevo a Urgencias por un cuadro similar al anterior, con reaparición de hemólisis y anemia, y con aumento de los nódulos pulmonares en la radiografía de tórax.

El tratamiento corticoideo se reinició en dosis plenas y se programó biopsia de los nódulos pulmonares mediante toracotomía. En ella se encontró una infiltración por células B, de aspecto fundamentalmente plasmocítico, con restricción de cadena lambda, que fue compatible con el diagnóstico histológico de linfoma marginal extranodal. Ante la similitud histológica con el cuadro de 2007 (plasmocitosis con restricción lambda), se revisaron retrospectivamente las biopsias de cada uno de los momentos desde un punto de vista histológico, inmunofenotípico y molecular.

La revisión histológica del caso confirmó que el diagnóstico de 2005 fue un Linfoma de Hodgkin, mientras que el de 2007 se cambió por el de linfoma marginal extranodal. Los datos inmunofenotípicos de los tres momentos, 2005, 2007 y 2019, fueron concordantes con los datos histológicos.

Con el fin de establecer si los tres linfomas que había tenido el paciente estaban clonalmente relacionados, se estudiaron por biología molecular los reordenamientos del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGH) en cada una de las muestras, usando los primers de consenso según el protocolo BIOMED-2[2]. Dicho análisis demostró una población B clonal, que reordena con VH3-30/DH3-10*02/JH6-02 en la muestra de 2007 y un reordenamiento diferente VH3-33*01/DH2-2*01/JH6*02 en la muestra de 2019, por último, en la muestra de 2005 se objetiva pico monoclonal con fondo policlonal acompañante y no se pudo identificar la secuencia VDJ. Esto indica que nos encontramos ante tres neoplasias linfoides sin relación clonal entre sí en el mismo paciente.

DISCUSIÓN

Se trata de un caso que resalta la importancia de buscar la presencia de neoplasias linfoproliferativas en pacientes con anemia hemolítica autoinmune. La frecuencia de los casos secundarios es superior a la de los idiopáticos, y sólo el control de la enfermedad de base podrá lograr una eficacia adecuada en el tratamiento de la anemia hemolítica [3]. Además, este caso también ilustra la existencia de una etiología oculta como causa de fracasos terapéuticos.

El caso también refuerza la utilidad de los estudios moleculares como apoyo del diagnóstico. De hecho, la monoclonalidad detectada en 2007 pudo haber cambiado el diagnóstico de enfermedad de Castleman, ya que la variante plasmocelular unicéntrica puede confundirse con un linfoma marginal: ambos pueden mostrar rasgos plasmocíticos y predominio de cadena lambda, pero el linfoma marginal se asocia a monoclonalidad e invasión folicular [4].

Pero lo que más llama la atención es el hecho de que un mismo individuo tenga tres linfomas distintos. La posibilidad de que a lo largo de su vida un individuo desarrolle tres neoplasias de baja frecuencia es sumamente excepcional. Eso se evidencia bien si tenemos en cuenta la incidencia del linfoma de Hodgkin ($2,9\text{ casos}/100.000\text{ personas/año}$) y el linfoma marginal ($1,3\text{ casos}/1000000\text{ personas/año}$,



respectivamente) [5]). Cualquier cálculo estadístico indica que es imposible que esto se pueda producir por azar. La mayoría de los casos publicados suelen ser linfomas con histología diferente pero derivados del mismo clon [6]

No obstante, la presencia de varios casos de linfoma en el mismo paciente ya ha sido documentada,[7] lo que permite varias hipótesis al respecto. Hasta ahora, la más importante se fundamenta en el aumento de neoplasias linfoproliferativas tras haber recibido quimioterapia, es decir, neoplasias inducidas por el tratamiento. Otras hipótesis involucran alteraciones en genes involucrados en la diferenciación linfoide B, en el caso del linfoma marginal en NOTCH2 o KLF2, genes claves en la diferenciación de la zona marginal del folículo[8]. También podría tener cabida la hipótesis de que el linfoma concreto tenga capacidad de variación intraclonal que afecte al reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas ("*ongoing mutation*"). [9]

Por último, la baja posibilidad de presentación esporádica de las tres neoplasias, nos obliga a especular con la posibilidad de una base genética germinal, esto es, la presencia de alguna anomalía en alguno de los genes implicados en la diferenciación B que favorezca el desarrollo de neoplasias linfoides.[10] Sin embargo, la ausencia de antecedentes familiares de otras neoplasias va en contra de esta posibilidad. Esta hipótesis podría ser evaluada mediante un estudio WES (*Whole Exome Sequencing*) de las células germinales del paciente para tratar de identificar esta potencial anomalía.

CONCLUSIONES

Este caso refleja la importancia de descartar de síndromes linfoproliferativos en pacientes diagnosticados de anemia hemolítica autoinmune.

La caracterización clínica, patológica y molecular de las neoplasias linfoproliferativas en este paciente permite esclarecer el diagnóstico de estas entidades.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] H. Elmahy, I. Hawley, and J. Beard, "Composite splenic marginal zone lymphoma and classic Hodgkin lymphoma - An unusual combination," *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 29, no. 6, pp. 461–463, 2007.
- [2] J. J. M. van Dongen et al., "Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936," *Leukemia*, vol. 17, no. 12, pp. 2257–317, Dec. 2003.
- [3] R. S. Go, J. L. Winters, and N. E. Kay, "How I Treat How I treat autoimmune hemolytic anemia," *vol. 129, no. 22*, pp. 2971–2980, 2019.
- [4] Y. Xie, B. Vallangeon, X. Liu, and A. Lagoo, "Plasmacytic or lymphoplasmacytic infiltrate in lymph nodes: Diagnostic approach and differential considerations," *Indian J. Pathol. Microbiol.*, vol. 59, no. 4, p. 446, 2016.
- [5] L. Liu, H. Wang, Y. Chen, L. Rustveld, G. Liu, and X. L. Du, "Splenic marginal zone lymphoma: a population-based study on the 2001-2008 incidence and survival in the United States.," *Leuk. Lymphoma*, vol. 54, no. 7, pp. 1380–6, Jul. 2013.
- [6] S. Alonso-Álvarez et al., "Risk of, and survival following, histological transformation in follicular lymphoma in the rituximab era. A retrospective multicentre study by the Spanish GELTAMO group," *Br. J. Haematol.*, vol. 178, no. 5, pp. 699–708, Sep. 2017.
- [7] M. Steinhoff, C. Assaf, I. Anagnostopoulos, C. C. Geilen, H. Stein, and M. Hummel, "Three coexisting lymphomas in one patient: genetically related or only a coincidence?," *J. Clin. Pathol.*, vol. 59, no. 12, pp. 1312–5, Dec. 2006.



- [8] F. Bertoni, D. Rossi, and E. Zucca, "Recent advances in understanding the biology of marginal zone lymphoma," *F1000Research*, vol. 7, p. 406, Mar. 2018.
- [9] D. González et al., "Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma," *Blood*, vol. 110, no. 9, pp. 3112–21, Nov. 2007.
- [10] M. J. García-Barchino et al., "Richter transformation driven by Epstein-Barr virus reactivation during therapy-related immunosuppression in chronic lymphocytic leukaemia," *J. Pathol.*, vol. 245, no. 1, pp. 61–73, May 2018.



CASO CLÍNICO

**ENDOCARDITIS INFECCIOSA Y AGRANULOCITOSIS.
REACCIÓN IDIOSINCRÁTICA RELACIONADA CON CEFALOSPORINAS**

GARCÍA BACELAR, A.¹, PEÑARRUBIA PONCE, M.J.¹, GALLEGU GIL, J.², BOURGEOIS GARCÍA, M.¹, GARCÍA DE COCA, A.¹, CUELLO GARCÍA, R.¹, BOMBÍN CANAL, C.¹, CEBEIRA MORO, M.J.¹, DE LA FUENTE GRACIANI, I.¹, GÓMEZ GARCÍA, L.M.¹, GOLVANO GUERRERO, E.M.¹, CABALLERO BERROCAL, J.C.¹, PÉREZ GONZÁLEZ, S.¹, PÉREZ MARTÍNEZ, C.¹, ACEVEDO GARCÍA, R.M.¹

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid¹

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Valladolid²

INTRODUCCIÓN

La neutropenia provocada por betalactámicos es un problema conocido desde que se utiliza la penicilina. Aparece por lo general tras tratamientos con más de 10 días con betalactámicos a dosis altas, aumentando su incidencia al incrementarse la dosis acumulativa del antibiótico. Con frecuencia está precedida de fiebre o exantema que sirven de señales de alarma. A diferencia de la neutropenia provocada por otros fármacos no quimioterápicos, la neutropenia por betalactámicos no suele durar más de 10 días, y excepcionalmente conlleva complicaciones infecciosas o muerte.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 67 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependiente, hiperuricemia, hígado graso en seguimiento por Digestivo, ingresa en el Servicio de Medicina Interna para estudio de 3 meses de evolución caracterizado por astenia progresiva que se ha hecho casi incapacitante, y síndrome constitucional con pérdida de unos 4 kg de peso aproximadamente en el último mes. No refiere dolor torácico pero sí molestias en hemitórax derecho en relación con determinadas posiciones. No sudoración nocturna ni síntomas B.

Durante el ingreso se detecta hemoglobina de 8.2 g/dl, Hto: 25.7%, VCM: 86 fl; leucocitos 1.860/mm³ (47S, 40L, 13M), plaquetas 81.000/mm³. Ante dichos hallazgos se realiza interconsulta al Servicio de Hematología, desde el cual recomendamos estudio serológico de toxoplasma ya que el paciente refiere contacto con gatos silvestres, quantiferon y hemocultivos si fiebre.

TAC abdominal presenta esplenomegalia de 17 cm de diámetro longitudinal e imagen triangular sugestiva de infarto.

Hemocultivos positivos para *S. salivaris*, debido a picos febriles vespertinos con una temperatura media de 38.3°C que respondían a paracetamol. Se inicia tratamiento antibiótico específico con ceftriaxona y gentamicina.

Ecocardiograma transtorácico y transesofágico (ETT Y ETE): endocarditis sobre válvula mitral y aórtica. Imagen de pseudoaneurisma a nivel de velo mitral con válvula normofuncionante e insuficiencia aórtica significativa. Ventrículo de tamaño normal. Función ventricular normal.



Debido a confirmación por parte de Cardiología con ETE de endocarditis se decide pase de servicio quedando el paciente a su cargo con posterior sustitución valvular realizada por la Unidad de Coronarias.

Tras 20 días de tratamiento antibiótico dirigido, se realiza nuevamente interconsulta al Servicio de Hematología por aparición analítica de 990/mm³ leucocitos (neutrófilos 170/mm³). Ante dichos hallazgos se establece diagnóstico de neutropenia por toxicidad farmacológica y se decide suspender ceftriaxona e iniciar cefepime asociando Filgrastim 300 ug/d.

Aspirado de médula ósea: compatible con agranulocitosis.

Tras suspensión de ceftriaxona el paciente presentó espectacular recuperación analítica, estando actualmente anticoagulado con sintrom y asintomático con excelente evolución postquirúrgica.

DISCUSIÓN

El término agranulocitosis descrito por Schultz en 1922, suele reservarse para la aparición brusca, tras la administración de algunos fármacos, de una neutropenia extrema con grave afectación del estado general, mialgias, fiebre y lesiones ulceronecróticas orofaríngeas.

Dos son los mecanismos principales propuestos para explicar la neutropenia provocada por fármacos, en caso de los betalactámicos son la toxicidad medular directa dependiente de dosis y la formación de anticuerpos que reaccionan contra los granulocitos, sus precursores o ambos; inhibiendo la maduración medular y explicando así el arresto madurativo detectado en los estudios de médula ósea de estos pacientes.

El desarrollo de agranulocitosis es impredecible, por lo que se considera una reacción idiosincrática frente a los fármacos con un pronóstico variable en función de la gravedad de la infección asociada y de su respuesta al tratamiento.

El desarrollo de una neutropenia severa ocurre entre el 5% y el 15% de los pacientes con betalactámicos en tratamiento por más de 10 días, dosis altas y con disfunción hepática grave. En nuestro caso clínico, el paciente estaba bajo seguimiento por hígado graso de largo tiempo de evolución.

En general la neutropenia relacionada con betalactámicos, aparece tras varias semanas de tratamiento y tiene relación tanto con la dosis acumulativa administrada como con la duración del tratamiento.

La alta incidencia de neutropenia en series con determinadas enfermedades como osteomielitis, endocarditis o pacientes en tratamientos ambulatorios parenterales probablemente se deba a que estas situaciones los tratamientos son prolongados y con dosis altas.

En la mayoría de los casos el cuadro se resuelve en 1 a 3 semanas. La aparición de promielocitos en la médula ósea y de monocitos en la sangre periférica es indicativa de recuperación precoz.

El tratamiento consiste en la identificación y retirada del agente causal. La mayor parte de los casos se recuperan espontáneamente aunque en ciertas situaciones se ha utilizado factor estimulante de colonias. La duración del episodio no suele superar los 4 días tras la suspensión del antibiótico y en los casos de agranulocitosis se suele prolongar hasta los 10 días. Muy raramente persiste meses después de la retirada del betalactámico.

Creemos que la alta sospecha diagnóstica de agranulocitosis fármaco-mediada justificaría la suspensión de ceftriaxona, observando una respuesta progresiva y exponencial en la cifra de neutrófilos de nuestro paciente tras su retirada.

Es importante resaltar, que la neutropenia asociada a betalactámicos sigue siendo un problema relevante en la actualidad, especialmente en procesos como la endocarditis infecciosa que precisan administración de antibioterapia por períodos prolongados. La medida más importante para evitar su aparición es la monitorización analítica, teniendo presente que la aparición de fiebre o exantema pueden ser señales de alarma.



BIBLIOGRAFÍA

1. Pregrado de Hematología, 4^a edición. J. M. Moraleda Jiménez Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia Catedrático de Medicina. Universidad de Murcia.
2. Neutropenia secundaria a betalactámicos. Una vieja compañera olvidada. Galo Peralta, María Blanca Sánchez-Santiago. Servicio de Medicina Interna. Hospital Sierrallana. Torrelavega. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.
3. Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: prevención y manejo. C. Marcela Palavecino.



CASO CLÍNICO

HEMATURIA AMENAZANTE EN PACIENTE CON GRIPE A

PEÑA-MUÑOZ F, MD^a, PARRAS-CASTAÑERA E, MD^b, PALOMINO-MENDOZA D, MD^a, ROMÁN-MOLANO L, MD^a, GUTIERREZ-SAMPEDRO N, MD^c, MARTÍN-ÁLVAREZ C, MD^c, GONZALEZ-PORRAS J, MD^a, BASTIDA JM, MD, PhD^a

^aDepartamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca

^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca

^cDepartamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A adquirida es un trastorno hemorrágico caracterizado por la presencia de anticuerpos, habitualmente IgG4 policlonales, contra el Factor VIII que impiden su unión con otros componentes de la coagulación¹. La incidencia es bifásica presentándose en pacientes de 20-30 años y ancianos². Su manifestación principal la hemorragia espontánea o tras procedimiento invasivo en paciente sin coagulopatía conocida previamente². Los sangrados subcutáneos son la presentación clínica más prevalente seguido por sangrados musculares, gastrointestinales y genitourinarios². El diagnóstico se realiza objetivando la alteración característica del laboratorio, que es la prolongación aislada del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), la disminución de los niveles de Factor VIII (FVIII: C) y la presencia demostrada de un inhibidor circulante mediante el método de Bethesda². Dentro de las causas más frecuentes se encuentran enfermedades autoinmunes, postoperatorios, postparto y enfermedades neoplásicas¹. El 50% de los casos reportados se consideran idiopáticos y existen algunos relacionados con infecciones virales, uso de medicamentos, enfermedades respiratorias, endocrinas y dermatológicas¹.

A continuación se presenta un caso de prolongación del tiempo de tromboplastina como manifestación inicial con posterior hematuria franca en paciente con infección por Gripe A y *Escherichia coli*.

MOTIVO DE CONSULTA

Disnea, tos con expectoración verde-amarilla, orina colúrica, temperatura de 38°C y deterioro de su clase funcional.

HISTORIA CLÍNICA. ANTECEDENTES Y ENFERMEDAD ACTUAL

Mujer de 85 años con antecedente de agenesia renal derecha, insuficiencia renal secundaria, artrosis, hipertensión arterial e insuficiencia venosa periférica que consulta por disnea y tos con expectoración verde-amarilla de 4 días de evolución asociado a orina colúrica, temperatura de 38°C y deterioro de su clase funcional. En días previos al ingreso presentó caída desde su propia altura y causando erosión en cara lateral rodilla izquierda para lo que venía recibiendo tratamiento con oxacilina. Adicionalmente en su medicación crónica recibía manejo con Omeprazol, Tapentadol, Pregabalina, Eprosartán, Hidroclorotiazida y Calcio.



EXPLORACIÓN FÍSICA

Equimosis en cara y extremidades secundarias a caída previa. Auscultación cardiaca con ruidos arrítmicos sin soplos agregados a 110lpm. La auscultación pulmonar evidencia roncus y crepitantes generalizados. Extremidades inferiores con lesiones por insuficiencia venosa crónica. Neurológicamente sin déficit aparente.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma: Leucocitos $13.24 \times 10^3/\mu\text{L}$, Neutrófilos $10.97 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hemoglobina 8.4g/dL, Plaquetas $377.0 \times 10^3/\mu\text{L}$. **Coagulación:** TP 13 seg, Actividad de Protrombina 84%, INR 1.12, TTPa 74.3seg, Fibrinógeno 613mg/dL. **Bioquímica:** Filtrado Glomerular 30 mL/min/1.73 m², Proteína C reactiva 22.79mg/dL, Procalcitonina 23.64ng/mL. Iones y función hepática dentro de parámetros normales. **Electrocardiograma:** Arritmia auricular multifocal. **Radiografía de tórax:** No evidencia de consolidación o lesiones pulmonares. Se toman urocultivo y hemocultivos. Se completa analítica de ingreso teniendo en cuenta temporada de gripe local. Se realiza test de virus respiratorios dando positivo para Influenza A.

Teniendo en cuenta el estado general de la paciente se escala tratamiento antibiótico a Piperacilina Tazobactam, ajustado a su función renal, con Oseltamivir para manejo de infección viral documentada y se decide ingreso hospitalario.

A las 12 horas de ingreso la paciente refiere hematuria. Se coloca sonda vesical. Se evidencia hematuria franca. Hemograma de control muestra anemización de 2gr requiriendo soporte transfusional. Recuento plaquetario normal. Se revisa analítica de ingreso encontrando TTPa 74. Se solicita nueva muestra y se confirma resultado con TTPa 94. Se observa aumento de tamaño de equimosis evidenciadas al ingreso. Permanece hemodinámicamente estable.

DIAGNÓSTICO

Se revisa historia clínica encontrando 1 dosis de Enoxaparina profiláctica durante la hospitalización. Analítica previa mostraba TTPa = 25 en Abril 2018. Se sospecha presencia de inhibidor circulante de los factores de coagulación. Se solicitan mezclas de TTPa obteniendo TTPa inicial 66.6seg, Mezcla inmediata 32seg y Mezcla tras 1 hora de incubación 42.6seg. Se confirma presencia de inhibidor. Nivel de FVIII:C 5%, Factor von Willebrand 200% y Factor IX 142.20%. Prueba Bethesda 13.65UB. Se confirma Hemofilia A Adquirida.

TRATAMIENTO

Se inicia tratamiento con Metilprednisolona 0,5mg/kg IV cada 24 horas, teniendo en cuenta proceso infeccioso subyacente, y Factor VII activado recombinante (aFVIIr) a dosis de 45mcg/kg IV cada 4 horas teniendo en cuenta edad de la paciente, estado general, función renal y riesgo de complicaciones trombóticas y genitourinarias. Persiste sangrado en las primeras 8 horas de tratamiento. Se aumenta aFVIIr a dosis plena (90mcg/kg IV cada 4 horas) logrando remisión de hematuria en las siguientes 8 horas. Se difiere inicio de Ciclofosfamida hasta completar esquema antibiótico y antiviral.

Con diagnóstico de Hemofilia A adquirida confirmado se realizan estudios adicionales para establecer etiología. TAC toracoabdominopélvico y marcadores tumorales negativos descartaron proceso neoplásico. Anticoagulante lúpico positivo (posible falso positivo por presencia de inhibidor circulante), Perfil de autoinmunidad negativo. Serologías HCV, HBV y VIH negativos. Se recibe informe de microbiología con urocultivo positivo para *E. coli* sensible a cefalosporinas.

Teniendo en cuenta manejo instaurado se decide completar esquema antibiótico sin modificación. Al terminar tratamiento microbiológico, en día +9 del ingreso, se inicia Ciclofosfamida 50mg VO cada 24 horas junto con profilaxis para infecciones fúngicas y por *Pneumocystis*.



Tolera tratamiento adecuadamente con recuperación de Niveles de Factor VIII, normalización del TTPa, erradicación del inhibidor y disminución significativa de hematomas previamente descritos. Se disminuye progresivamente aFVIIIr. Se suspende en día +13 sin evidencia de nuevo foco hemorrágico. Se da de alta y se continuará tratamiento inmunosupresor hasta completar 6 semanas.

DISCUSIÓN

La Hemofilia A adquirida es una enfermedad con una alta morbimortalidad asociada. Su incidencia reportada es de 1.48/millón de personas/año que aumenta en la población anciana hasta 14.7% en pacientes de 85 años con medicación y comorbilidades asociadas que dificultan su manejo³.

Hasta el 50% de los casos se consideran idiopáticos. Dentro de las patologías más frecuentes asociadas se encuentran neoplasias, enfermedades reumatológicas, uso de medicamentos y enfermedades virales como hepatitis y VIH⁴.

Presentamos el caso de una paciente con Hemofilia A Adquirida secundaria a infección por Gripe A y/o *Escherichia coli*. Al haberse diagnosticado y tratado simultáneamente se dificulta identificar claramente el agente causal. A nuestro conocimiento es el primer caso reportado en literatura, inglesa y española, asociado a cualquiera de las 2 infecciones hasta la fecha. Se considera secundaria a la infección teniendo en cuenta que los estudios adicionales realizados de microbiología, imágenes y autoinmunidad fueron negativos para las patologías más frecuentemente asociadas.

Paciente sin antecedente de coagulopatías ni eventos hemorrágicos previos que presenta hematuria franca. Los sangrados clínicamente significativos se presentan en el 96.2% de los pacientes con complicaciones severas en el 69.5%³. Nuestra paciente presentó anemia sin inestabilidad hemodinámica requiriendo soporte transfusional. Las manifestaciones a nivel genitourinario son las más frecuentes después de las mucocutáneas y musculares³.

La presencia aislada del TTPa prolongado es indicador para el enfoque diagnóstico³. En el caso de nuestra paciente se identificó desde la analítica de ingreso permitiendo un abordaje, diagnóstico y tratamiento oportuno reduciendo la probabilidad de complicaciones asociadas.

El tratamiento se debe dirigir a controlar y prevenir posibles focos hemorrágicos, suplir la función del factor comprometido, erradicar el inhibidor para restaurar la homeostasia y controlar el trastorno de base si es identificado¹. Se debe suspender todo medicamento con propiedades antiagregantes o anticoagulantes y limitar las punciones e intervenciones invasivas a lo estrictamente necesario¹. Los medicamentos de elección son agentes de cortocircuito o el Factor VIII porcino recombinante. En casos con títulos de inhibidor inferior a 5UB se podrá intentar tratamiento con desmopresina para aumentar los niveles endógenos de Factor VIII siempre y cuando esté disponible una monitorización estricta del paciente y sus posibles complicaciones¹. En nuestro caso se inició aFVIIIr logrando control del sangrado en las primeras 24 horas del tratamiento.

En busca de la erradicación del inhibidor se debe iniciar manejo inmunosupresor inmediatamente sea confirmado el diagnóstico. Las guías de manejo actual recomiendan el uso de corticoesteroides asociados a Ciclofosfamida en 1ra línea durante al menos 3-5 semanas¹. En nuestro caso se inició Metilprednisolona 0.5mg/kg/día teniendo en cuenta los procesos infecciosos de la paciente y se difirió el inicio de la Ciclofosfamida hasta terminar los esquemas antimicrobianos.

En caso de recaídas se recomienda Rituximab o medicamentos anti CD20 como segunda línea. Adicionalmente algunos fármacos menos comúnmente empleados como azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, cladribina o vincristina, han demostrado respuestas satisfactorias¹.

Para medir la respuesta a tratamiento y prevención de complicaciones asociadas, se recomienda realizar hemograma, TTPa, Niveles de Factor VIII e inhibidor cada 2 semanas hasta alcanzar remisión completa y luego cada 2-3 meses durante el primer año teniendo en cuenta que las recaídas pueden presentarse 7-9 meses después de suspender el tratamiento¹.



CONCLUSIÓN

La Hemofilia A Adquirida es una patología poco común que en pacientes ancianos polimedicados (ej. anticoagulantes, antiagregantes) y pluripatológicos no se sospecha. Sin embargo el diagnóstico es sencillo y el tratamiento precoz reduce la mortalidad relacionada con el sangrado. Hay que tener especial atención al manejo de las infecciones asociadas al tratamiento inmunosupresor. Hasta la fecha no conocemos otro caso clínico relacionando Hemofilia A adquirida con infección por Virus de Gripe A y/o *Escherichia coli*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mingot-Castellano ME, Núñez R, Rodríguez-Martorell FJ. Acquired haemophilia: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)* 2017 Apr 07; 148(7):314-322.
2. Bastida JM, Cano-Mozo MT, Lopez-Cadenas F, Vallejo VE, Merchán S, Santos-Montón C, et al. Medicine. *Medicine* 1922; 96(47).
3. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007 Mar 01; 109(5):1870-1877.
4. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009 Apr; 94(4):566-575.



CASO CLÍNICO

HEMOFILIA ADQUIRIDA EN UN PACIENTE DIAGNOSTICADO
DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL

PADILLA CONEJO I, ESCALANTE BARRIGÓN A, MELÓN FERNÁNDEZ A, YACoubi S, GONZÁLEZ CARMONA P,
FUERTES NÚÑEZ M, MARTÍNEZ ROBLES V, URRUTIA RODRÍGUEZ S, RAMOS ORTEGA F, RODRÍGUEZ GARCÍA JA

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de León

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A adquirida (HAA) es una enfermedad hemorrágica poco frecuente que se caracteriza por la aparición de autoanticuerpos contra el factor VIII (FVIII) circulante. Se ha descrito principalmente en dos grupos: mujeres en edad fértil, en periodo de embarazo y postparto, y, en sujetos mayores de 50 años. Se relaciona con un grupo muy heterogéneo de entidades que incluyen: fármacos, enfermedades autoinmunes o neoplásicas^{1,2}. Es rara su asociación con tumores sólidos (los casos descritos son principalmente adenocarcinomas de próstata y pulmón); dentro de las neoplasias hematológicas, la que más se ha relacionado es la leucemia linfocítica crónica³.

CASO CLÍNICO

Varón de 76 años que, entre otros antecedentes, presenta Gammapatía Monoclonal IgA lambda de significado incierto diagnosticada en 2012. Ingresa en el servicio de Hematología por cuadro de un mes de evolución de aparición de hematomas y síndrome anémico. En la exploración física, presentaba hematomas dispersos en toda la superficie corporal, especialmente en extremidades; con signos de sangrado profundo en miembro superior derecho e inferior izquierdo, que suponían limitación para la movilidad [Imagen 1].

Como pruebas complementarias se realizó bioquímica, que resultó normal (incluido creatinina y calcio); y hemograma, totalmente anodino, salvo una anemia con hemoglobina de 8.5 g/dL, normocítica y normocrómica, con factores madurativos normales. En el estudio de coagulación, destacaba un TTPA ratio de 2.8 y un FVIII:C de 0.7%. Presentaba título del inhibidor de 6.2 UB/ml.

Por otra parte, en el proteinograma se observó una triple banda monoclonal de 2.01 g/dL (con tres picos de 0.56, 1.08 y 0.37 g/dL), acompañado de una IgA de 1668 mg/dL (con descenso de IgG e IgM) y un cociente de cadenas ligeras libres en suero (lambda/kappa) de 21. En orina de 24 horas presentaba una proteinuria de 0.21 g (toda Bence-Jones lambda). El componente monoclonal había permanecido estable hasta seis meses antes del ingreso, cuando apareció un tercer pico de 0.43 g/dL (en este ingreso aumentó hasta 0.93 g/dL) [Tabla1]. También se realizó un TAC de cuerpo entero de baja dosis, que descartó lesiones líticas o tumores subyacentes.

Se inició tratamiento con Ciclofosfamida y Prednisona. La respuesta inicial fue buena, con reducción del inhibidor (5.6 UB), aumento de la dosificación de FVIII:C al 13% y recuperación de la anemia. Esto permitió la realización de aspirado de médula ósea, que resultó compatible con mieloma múltiple, con plasmocitosis del 13% con translocación (4;14).



La Ciclofosfamida se suspendió temporalmente por un cuadro infeccioso, momento en el que tenía un FVIII:C del 136% y una disminución del componente monoclonal.

Posteriormente, el FVIII:C descendió al 18% y el componente monoclonal ascendió a 1.2 g/dL (con tercer pico de 0.6 g/dL). Se reintrodujo la Ciclofosfamida y se volvió a aumentar la dosis de Prednisona. Actualmente, el paciente está asintomático, sin reaparición de la anemia, con FVIII:C del 90% y componente monoclonal de 1.5 g/dL; además el FLC ratio ha ascendido a 85. Sigue vigilancia estrecha en nuestras consultas.

DISCUSIÓN

La aparición repentina de grandes hematomas o equímosis extensas en un paciente adulto sin antecedente de trastorno hemorrágico, debe hacernos pensar en un inhibidor adquirido del FVIII.

El diagnóstico del déficit adquirido de FVIII debe basarse en las pruebas básicas de coagulación (TTPA alargado junto con TP normal), la corrección del tiempo en el Test de Mezclas, la dosificación del factor VIII y la realización de la Técnica Bethesda, que permite cuantificar el título del inhibidor.

El tratamiento de la HAA, debe consistir en primer lugar en el control del sangrado mediante Desmopresina, concentrados de FVIII, complejo protrombínico o FVIIa recombinante. Una vez controlada la hemorragia, el siguiente objetivo ha de ser la eliminación del inhibidor mediante inmunosupresores. Actualmente no hay datos de ensayos randomizados en los que se establezca la superioridad de un inmunosupresor respecto a otro, o qué régimen se debería escoger en función de los títulos de inhibidor. Sin embargo, en la escasa evidencia disponible, parece que los mejores resultados se obtienen con Prednisona (a dosis de 1 mg/kg/día) en combinación con la Ciclofosfamida (2 mg/kg/día)^{4,5}.

La asociación de la HAA y el mieloma es extremadamente rara, con sólo cinco casos publicados^{6,7,8,9,10}. En la mayor parte, el diagnóstico de ambas patologías se realizó de forma concomitante; y el tratamiento consistió, en primer lugar, en intentar controlar la clínica hemorrágica (mediante concentrados de FVIII o FVIIr), y, posteriormente el inicio del tratamiento dirigido al mieloma.

En el caso descrito, la sincronía temporal entre el desarrollo de la HAA y la aparición de un nuevo pico monoclonal, refuerza la hipótesis sobre el comportamiento de la paraproteína como inhibidor adquirido del factor VIII, y por lo tanto, como causante de la clínica presentada por el paciente [Tabla 2].

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia review and meta-analysis focused on therapy and prognosis factors. *Br J Haematol*. 2003; 121:21.
2. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012; 10:622.
3. Sallah S, Wan JY. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer*. 2001; 91:1067.
4. Green D, Rademaker AW, Briët E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost*. 1993; 70:753.
5. Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012; 120:47.
6. Muzaffar J, Katragadda L, Haider S, et al. Rituximab and intravenous immunoglobulin (IVIG) for the management of acquired factor VIII inhibitor in multiple myeloma: case report and review of literature. *Int J Hematol*. 2012;95:102–106.
7. Ross C, Kuriakose K, Aswath GS, Subramanian S. Management of acquired haemophilia bleed in the backdrop of multiple myeloma. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015;31:151–153.
8. Saburi M, Ohtsuka E, Itani K, et al. Development of acquired hemophilia A during treatment of multiple myeloma with lenalidomide. *Rinsho Ketsueki*. 2015;56:496–500.



9. Loftus L, Arnold W. Acquired Hemophilia in a patient with mieloma. West J Med. 1994; 160: 173-176.
10. Innao V, Allegra A, Morreale R, et al. Disappearance of acquired hemophilia A after complete remission in a Multiple Myeloma patient. Turk J Haematol. 2017; 34:184-485.

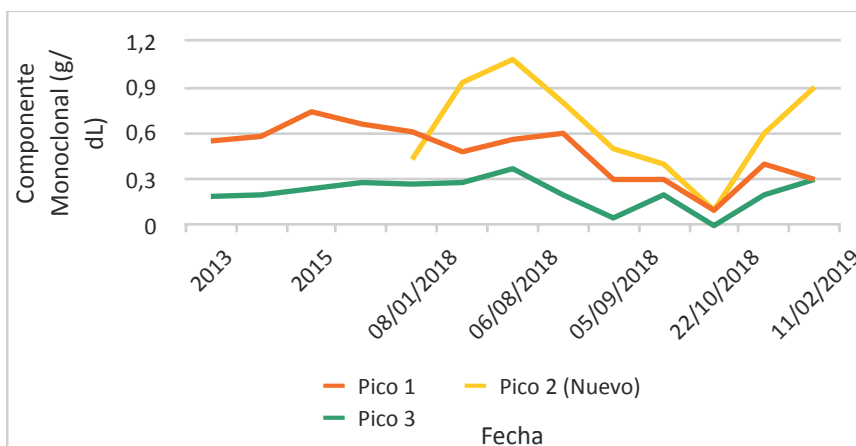


Tabla 1. Evolución del componente monoclonal IgA lambda.

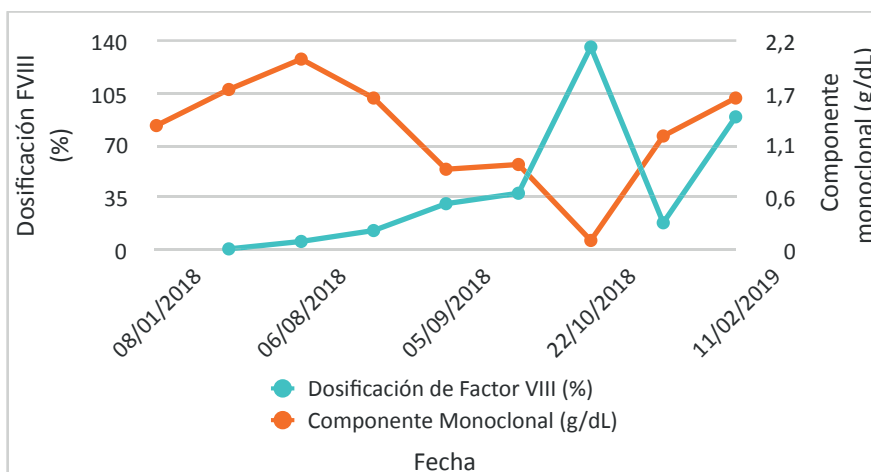


Tabla 2. Evolución de los niveles de FVIII en relación con el componente monoclonal.



Imagen 1. Hematoma en extremidad superior izquierda del paciente.



CASO CLÍNICO

**LESIÓN RECTAL ULCERADA Y ESTENOSANTE EN MUJER DE 81 AÑOS
EN TRATAMIENTO POR ARTRITIS REUMATOIDE DE LARGA EVOLUCIÓN**

ALONSO MADRIGAL, C.; ORTIZ BARREDO, E.; REYES, B.; URBINA SOTO, L.; PALACIOS, A.;
BALTAR, R.; NAVARRO NAVARRO, E.

H. Santiago Apóstol, Miranda de Ebro (Burgos)

Mujer de 81 años sin hábitos tóxicos. Antecedente de infecciones urinarias de repetición, artritis reumatoide (desde 1998), diverticulosis y un episodio de diverticulitis aguda (manejo conservador). Sin otros antecedentes de interés. En tratamiento con Metotrexato 10 mg/semanal desde hace una media de tres años, Deflazacort 6 mg/24h, Mesalazina 3 g/24h.

Presenta incontinencia fecal líquida y dolor abdominal que fracasa al manejo farmacológico. En la colono-TAC presenta engrosamiento mural de predominio en cara anterior, ulcerado y asimétrico, de unos 15 mm, próximo a la unión recto-sigma. Diverticulosis sigmoidea importante con fecalitos en el interior de los divertículos. No se observan divertículos, ni pólipos, ni estenosis ni masas en el resto del colon. No se observan adenopatías axilares, hiliares, mediastínicas, retroperitoneales, mesentéricas ni perirrectales. Ausencia de enfermedad metastásica a nivel torácico. Hígado y bazo sin alteraciones.

En la RMN pélvica se identifica a 9.5 cm del orificio anal interno, sobre una zona de diverticulosis, una estenosis rectal de unos 5 cm de longitud, afectando a todas las capas de la pared, y que impide el paso de contraste. Múltiples adenopatías en la grasa mesorrectal, la mayor de 7 mm de eje corto.

Paralelamente se suceden dos colonoscopias con el mismo resultado macroscópico: a 15 cm del margen anal, en recto superior, se identifica una estenosis circunferencial ulcerada de consistencia fibrosa a la biopsia y ausencia de visualización de la luz, que no es posible sobrepasarla, por la severidad de la estenosis (foto 1). Resto de la mucosa sin alteraciones. En ambas ocasiones se toman biopsias. Resultados de Anatomía Patológica:

- 1ª biopsia: material ulcerado y necrótico insatisfactorio para diagnóstico histológico.
- 2ª biopsia: material ulcerado y necrótico con presencia de células anaplásicas CD30 +.
- 3ª biopsia: colitis por CMV. PCR de CMV+.

Se decide intervención quirúrgica laparoscópica realizándose resección parcial de recto (zona estenosada), así como histerectomía y anexectomía izquierda dada la sospecha quirúrgica de infiltración de cara anterior del útero. Resultado de Anatomía Patológica:

- Recto-sigma: pared de intestino grueso con diverticulosis, algunos con signos de complicación (diverticulitis) acompañado de marcado componente inflamatorio agudo y crónico.

Destaca además, una zona de extensa ulceración/necrosis de la mucosa intestinal y compromiso total del espesor parietal por un componente linfoide con células plasmáticas, polimorfonuclea-



res neutrófilos y eosinófilos, identificándose la presencia de numerosas células atípicas, binucleadas y/o incluso alguna gigante multinucleada, de tipo Hodgkin y de tipo Reed-Sternberg (fotos 2 y 3). Ziehl-Neelsen y PAS negativas.

Inmunofenotipo de las células atípicas: CD45+, CD20+, CD30+ (foto 4), CD15- . LMP-1+ (EBER) (foto 5). CD3+, CD4+. Ki-67 elevado. Positividad nuclear para CMV en células aisladas y en algunas células endoteliales.

De la pieza quirúrgica se aíslan diez ganglios linfáticos. Nueve ganglios presentan cambios reactivos. Uno de ellos (próximo a pared intestinal), muestra cambios morfológicos e inmunohistoquímicos superponibles a la lesión rectal, por presencia de células grandes y atípicas CD30+ y LMP-1 +.

DIAGNÓSTICO A.P.

Proceso linfoproliferativo extranodal, Hodgkin-like, asociado a VEB, en pared rectal. Infección/colitis por CMV asociada. Diverticulosis/diverticulitis.

Histerectomía y anexectomía izquierda sin datos histológicos significativos.

DISCUSIÓN

En la paciente del caso clínico conviven dos factores de inmunodepresión: edad avanzada y tratamiento con Metotrexato por su artritis reumatoide de larga evolución; situación propicia para la reactivación del VEB, agente viral directamente implicado en el desarrollo de algunos procesos linfoproliferativos, asociando además una sobreinfección oportunista por CMV.

Lo especial de este caso es su forma de presentación como una masa extranodal, tumoral/pseudotumoral ulcerada y estenosante en pared de intestino grueso, en ausencia de enfermedad linfoproliferativa a otro nivel. Inicialmente, dada la morfología celular y la positividad del VEB, planteamos el diagnóstico diferencial con la inmunohistoquímica, en nuestro caso (CD30+ y CD15-), dato fundamental para establecer el diagnóstico diferencial con Linfoma de Hodgkin clásico (CD30+ y CD15+), cuyo manejo terapéutico es completamente distinto.

Estos procesos linfoproliferativos B VEB+ asociados a inmunodeficiencia iatrogénica, pueden presentarse con un espectro morfológico similar en diferentes entornos de inmunodeficiencia. Esta gama incluye hiperplasias de células B, trastornos linfoproliferativos polimórficos, linfomas B agresivos, procesos linfoproliferativos de tipo Hodgkin, linfoma de Hodgkin clásico, y raramente, linfomas indolentes.

Los trastornos linfoproliferativos B VEB- así como los de células T y NK son poco frecuentes y están peor caracterizados.

El VEB es un virus que puede detectarse en más del 95% de la población, encontrándose asintomáticos y en un estado de latencia (IgG +/IgM -). Sin embargo, en algunas poblaciones, el VEB ha estado involucrado en la aparición de diversos procesos linfoproliferativos B (linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin clásico), los asociados a inmunodeficiencia adquirida (iatrogénica y/o post-trasplante, VIH+, entre otros).

Los procesos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia iatrogénica son una entidad heterogénea de proliferación linfoplasmocitoide con características clínico-patológicas variadas, siendo la mayoría de casos descritos, secundarios a postrasplante de órgano sólido o de médula ósea, y menor número los relacionados con tratamiento inmunosupresor e inmunomodulador (Metotrexato, Fludarabina, Infliximab...).

Existe una asociación bien conocida entre el uso de Metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide, entre otras, y el desarrollo de procesos linfoproliferativos, siendo el 40% de éstos VEB+ y la mitad de los casos están descritos en localizaciones extranodales; tracto gastrointestinal (nuestro caso), piel, hígado, bazo, pulmón, riñón, tiroides, médula ósea y tejidos blandos.



De cara al manejo inicial del paciente, hay que establecer un correcto diagnóstico clínico-patológico, para lo cual es necesario hacer una revisión exhaustiva de su historia clínica: inmunodeficiencia subyacente, fármaco/s inmunosupresor/es, enfermedad reumatológica o autoinmune; historia personal o familiar sospechoso de una inmunodeficiencia primaria; e historia personal de procesos linfoproliferativos.

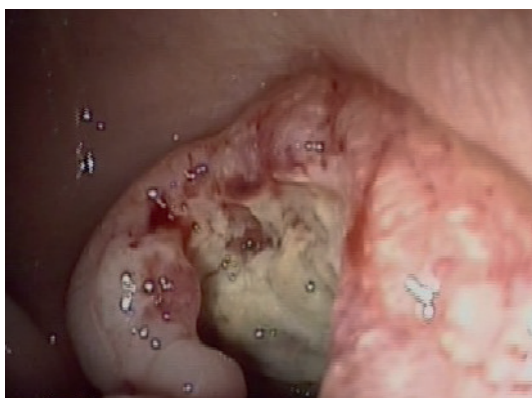
La mayoría de los procesos linfoproliferativos asociados a iatrogenia son potencialmente reversibles, y una reducción o cese de la inmunosupresión (siempre que sea posible), puede llevar a una regresión completa, como se describe en un tercio de los asociados a Metotrexato; en el resto se valorará tratamiento sistémico. En nuestro caso, una vez realizada la resección quirúrgica para resolver la estenosis, y con ella, obtener el diagnóstico, se planteó retirar Metotrexato y vigilancia clínica estrecha.

CONCLUSIONES

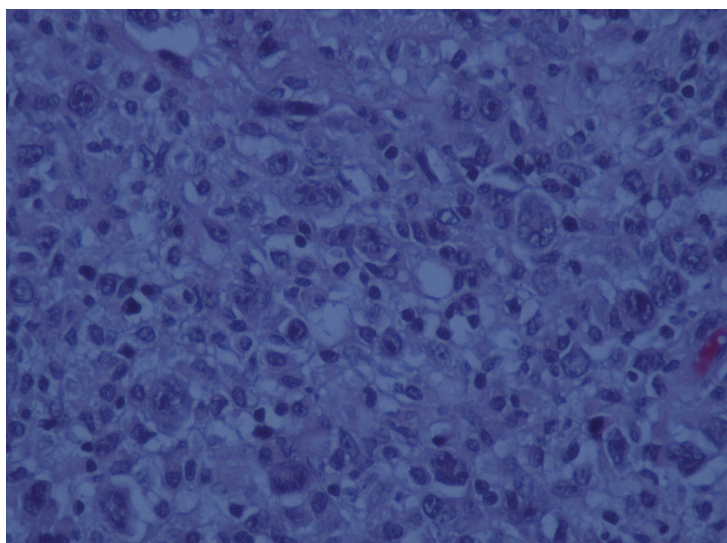
1. La clasificación de la OMS 2016 reconoce cuatro tipos de procesos linfoproliferativos asociados a iatrogenia de acuerdo con la clínica subyacente y los factores de riesgo, sin embargo, la senescencia inmune no está incluida en ninguno de ellos.
2. Los pacientes con enfermedad reumatológica u otra patología autoinmune presentan más riesgo de desarrollar procesos linfoproliferativos VEB+ debido al efecto combinado de la enfermedad y su tratamiento inmunosupresor, como el Metotrexato.
3. La importancia de reconocer la inmunodeficiencia subyacente y el contexto clínico es fundamental para establecer el diagnóstico correcto y la estrategia terapéutica.
4. Por último, saber que hay casos como el nuestro en los que se necesita biopsia amplia o incluso la pieza quirúrgica para poder establecer el diagnóstico definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

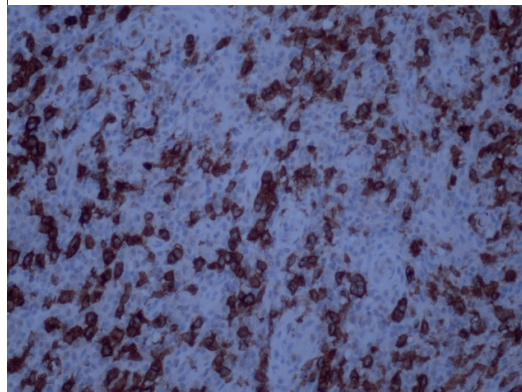
1. Natkunam Y, Gratzinger D, Chadburn A, Goodlad JR, Chan J, et al. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: time for reappraisal?. *Blood*. 2018;132(18):1871-1878.
2. Asano N, Yamamoto K, Tamaru J, Oyama T, Ishida F, et al. Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood*. 2009;113(12):2629-36.
3. Ishigaki S, Masaoka T, Kameyama H, Kawaida M, Kameyama K, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder of the stomach presumed to be mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Intern Med*. 2018;57(22):3249-3254.
4. Heslop H. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood*. 2009;114:4002-4008.



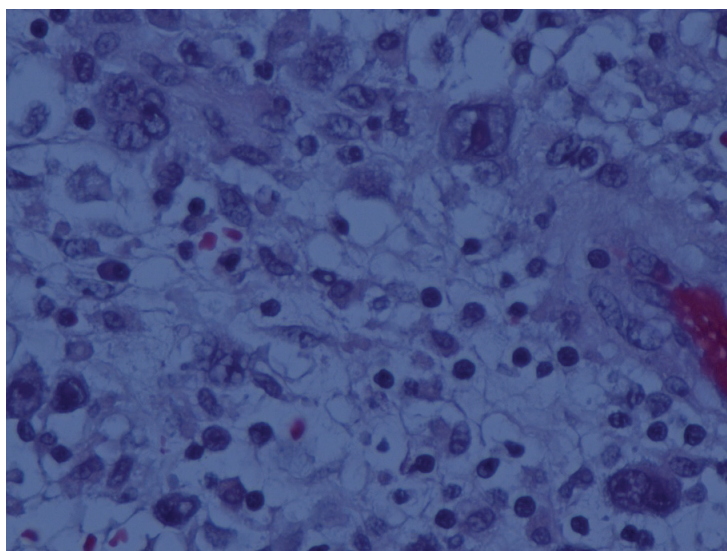
1. Colonoscopia. Lesión ulcerada y estenosante en pared rectal.



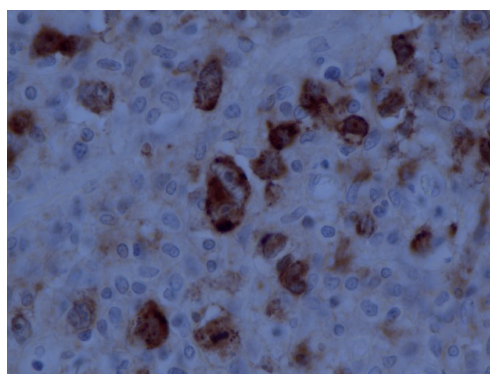
2. H-E 40x.



4. CD30+. 20x



3. H-E 60x.



5. LMP-1. 60x



CASO CLÍNICO

LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO

S YACOUBI, I PADILLA, P GONZÁLEZ, N DE LAS HERAS, F ESCALANTE, S FERNÁNDEZ, T LADO CIVES,
MJ VIDAL, F RAMOS*Hospital Universitario de León*

Paciente de 35 años derivado con el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin para estudio y tratamiento

ANTECEDENTES PERSONALES

- Paciente de 35 años con contagio de VHB, VHC y VIH en exanguinotransfusión perinatal, actualmente con el VHC erradicado tras IFN y Ribavirina y el VIH en tratamiento TARGA con carga viral indetectable.
- Trasplante renal en 2012 por nefropatía por VIH, en tratamiento inmunosupresor crónico con Micofenolato mofetil y tacrolimus, con función renal normal.
- Gota úrica desde 2015 con artritis migratoria de difícil control precisando tratamiento crónico con Dolquine y Prednisona a dosis bajas.
- Otros A.P: sinusitis de repetición, dermatitis herpetiforme.

HISTORIA HEMATOLÓGICA

Diagnosticado en Julio/2017 de L.Hodgkin clásico, tipo celularidad mixta, tras historia recortada de 1.5 meses de fiebre intermitente, sudoración profusa y anorexia sin pérdida significativa de peso.

Ecografía abdominal: esplenomegalia homogénea de 18 cm.

El estudio PET/TAC mostraba hipercaptación ganglionar LC-SC derechas y mediastínica no bulky y hepatoesplenomegalia ametabólicas.

Al ingreso en nuestro servicio el paciente tenía una astenia severa con ECOG-4, con fiebre persistente sin focalidad infecciosa clínica ni microbiológica e hipoTA ortostática.

En la analítica llamaba la atención: **pancitopenia** (Hb 8.7 gr/dL, Plaquetas 17.000/mm³, Leucocitos 2100/mm³ (240 Neutrófilos/mm³; CD4-127/mm³) con Fibrinógeno y coagulación normales; **insuficiencia renal aguda** (creat 2.29 mg/dL), **alteración de las pruebas de función hepática** (GOT 167, GPT 119, FA 173, GGT 189, Bilirrubina 7.3 mg/dL-B.dta 6.8), albúmina 2.17, **Triglicéridos** 246 mg/dL, **ferritina** 8090 ng/mL, **Receptor soluble de IL-2** (sCD25) 4940 UI/mL;

En la biopsia/aspirado de MO no se objetivaba infiltración por LH, pero sí fenómenos de hemofagocitosis moderados-frecuentes. Microbiología: Hemo y urocultivos negativos; VIH carga viral indetectable;

Se concluye diagnóstico de: **Linfoma de Hodgkin clásico**, estadio II/B supradiaphragmático con **síndrome hemofagocítico asociado**, iniciando tratamiento con Dexametasona y 1 dosis de Brentuximab a dosis ajustadas (1.2 mg/Kg), con buena tolerancia y rápida mejoría clínica, con desaparición de la fiebre, resolución de las citopenias, normalización de la función renal y recuperación parcial de la función hepática con descenso más lento de las enzimas de colestasis y descenso de la ferritina a 1900 ng/mL (VN<450)



A las 3 semanas de la 1º dosis de Brentuximab, reactivación ligera de algunos parámetros biológicos de hemofagocitosis (ferritina y bilirrubina), aunque clínicamente asintomático por lo que se decide asociar AVD a Brentuximab, administrando 3 ciclos mensuales. Tras el 2º ciclo de Bv-AVD (3º dosis de Bv), se realizó PET/TAC que se informó como RC metabólica.

Como complicaciones durante el tratamiento presentó neuropatía periférica en manos grado 2, un episodio de bacteriemia por E.Coli, 1 episodio de reactivación de CMV que se trató de forma anticipada con Valganciclovir y un episodio de reactivación de VEB a los 4 meses de finalizado el tratamiento que se trató de forma anticipada con Rituximab.

Actualmente se mantiene en Remisión Completa tras año y medio de finalizado el tratamiento, con función orgánica normalizada y hemograma normal.

CONCLUSIONES

El síndrome hemofagocítico asociado a linfoma es una situación grave con alta mortalidad precoz; Brentuximab vedotin en monoterapia es un fármaco bien tolerado y con buen perfil de seguridad en pacientes polimedicados y con afectación orgánica hepática y renal, que nos permitió controlar la enfermedad y síndrome hemofagocítico asociado y remontar el estado general de este paciente para poder tratarlo de forma más completa con inmuoquimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. C bigenwald y Col. "A comprehensive analysis of Lymphoma-associated haemophagocytic syndrome in a large French multicenter cohort detects some clues to improve prognosis". British Journal of Haematology, 2018. Doi: 10.1111/bjh.15506.
2. Sheila Weitzman. "Approach to Hemophagocytic Syndromes". Hematology, 2011. 178-183.
3. A Gupta y Col. "Single Agent Brentuximab As Bridging Therapy for Hodgkin Lymphoma Patients with Hepatic Impairment". Blood 2015 126:5105.
4. B Zhao y Col. "Brentuximab vedotin, an antibody–drug conjugate, in patients with CD30-positive haematologic malignancies and hepatic or renal impairment". Br J Clin Pharmacol (2016) 82 696–705.



CASO CLÍNICO

LINFOMA DE HODGKIN REFRACTARIO Y AFECTACIÓN EXTRANODAL EN PET

IRENE PADILLA, SAAD YACoubi, PAOLA GONZÁLEZ, P GONZÁLEZ, N DE LAS HERAS, F ESCALANTE,
S FERNÁNDEZ, T LADO CIVES, MJ VIDAL, F RAMOS*Hospital Universitario de León*

Lesiones óseas en paciente con linfoma de Hodgkin en respuesta ganglionar completa y captaciones hipermetabólicas en pulmón, sigma y óseas en PET.

ANTECEDENTES PERSONALES

Como antecedentes personales relevantes presentaba: antracosis/silicosis, insuficiencia renal crónica leve.

HISTORIA HEMATOLÓGICA

Varón de diagnosticado en 2013 a los 72 años de L.Hodgkin clásico-EN, estadio II/A supradiafragmático bulky.

El tratamiento inicial consistió en ABVD x6 ciclos, consiguiendo RC metabólica.

A los 21 meses de finalizado este tratamiento, recaída extensa IV/B con afectación ganglionar generalizada, afectación hepática y de M.O. (confirmadas por A.Patológica) y probable afectación de esqueleto axial y periférico, pulmonar y sigma. Presentaba cuadro constitucional, febrícula mantenida y prurito.

Se inició tratamiento de 2º línea con ESHAP: tras 3 ciclos progresión ganglionar por PET y reaparición de febrícula y prurito.

Tratamiento de 3º línea con Brentuximab-Bendamustina; en la PET tras 4 ciclos se objetiva persistencia de la captación pulmonar y adenopatías mediastínicas y captación de carácter inespecífico en sigma, con desaparición del resto de las adenopatías y afectación ósea. Tras broncoscopia y valoración neumológica las lesiones pulmonares/hiliares son compatibles con fibrosis masiva progresiva 2º a antracosis.

En Julio/2017, a los 6 meses de finalizado el tratamiento, se objetiva un aumento de las adenopatías mediastínicas con estabilidad de las lesiones pulmonares, persistencia de la captación en sigma que impresiona más de tumoral y aparición múltiples focos hipercaptantes vertebrales (T9, L1, L2, L5) que se corresponden con lesiones líticas sugestivas de infiltración por PET y RNM. El paciente no presentaba síndrome constitucional, febrícula-fiebre ni prurito.

La biopsia de sigma fue compatible con adenocarcinoma y la biopsia de lesión vertebral con Tuberculosis.

CONCLUSIONES

- Brentuximab –Bendamustina es un esquema efectivo y bien tolerado en Linfoma de Hodgkin refractario, sin embargo hay que prestar especial atención a la aparición de infecciones oportunistas, especialmente en pacientes mayores.



- La PET es la principal herramienta de valoración de respuesta en el L.Hodgkin por su gran valor predictivo negativo; sin embargo el valor predictivo positivo es bajo y la persistencia de positividad o aparición de nuevas positividads hace necesario la confirmación anatómo-patológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. S F Barrington. "Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group". J Clin Oncol, 2014; 32:3048-3058.
2. A LaCasce. " Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;132(1):40-48).
3. J W Friedberg. " Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged $\geq$ 60 years with HL" Blood. 2017;130(26):2829-2837).
4. RK Badyal. " Hodgkin Lymphoma Masquerading as Tuberculosis in a Young Chronic Smoker" Indian J Hematol Blood Transfus (Sept 2014) 30(Suppl 1):S428–S432



CASO CLÍNICO

MACROTROMBOCITOPENIA, ESTOMATOCITOSIS Y XANTELASMAS

ROMÁN LG, GONZÁLEZ-PORRAS JR, PALOMINO D, PEÑA F, BENITO R, JANUSZ K, DÍEZ-CAMPELO M, HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ JM, MARCELLINI S, GIRÓS M, RIVERA J, HORTAL A, LOZANO ML, HERNÁNDEZ-RIVAS JM, BASTIDA JM

*Filiación: *Department of Hematology, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL-USAL, Salamanca; †IBSAL, IBMCC, CIC, Universidad de Salamanca-CSIC, Salamanca; ‡Department of Hematology, Hospital General de Segovia, Segovia; §Servei de Bioquímica i Genètica Molecular Centre de Diagnòstic Biomèdic (CBD), Hospital Clínic Barcelona, Barcelona; Department of Hematology and Oncology, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CB15/00055-CIBERER, Murcia; and **Department of Pediatrics, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL-USAL, Salamanca, Spain*

INTRODUCCIÓN

La sitosterolemia (STSL) es un trastorno hereditario autosómico recesivo que se caracteriza por un aumento de los niveles de esteroides en plasma. Se produce como consecuencia de alteraciones moleculares en los genes *ABCG5* y *ABCG8*, que codifican para la esterolina-1 y la esterolina-2, respectivamente [1]. Estas proteínas regulan el mecanismo de absorción y excreción de sitosterol y colesterol. En los enterocitos, promueven el flujo de sitosterol hacia la luz intestinal y el hígado, y la excreción de sitosterol en la bilis [2].

Como otras trombocitopenias hereditarias, la prevalencia de sitosterolemia se desconoce. Las manifestaciones de esta enfermedad incluyen xantomas tendinosos y cutáneos, aterosclerosis coronaria prematura y sus complicaciones, artritis o artralgia [3]. Estas características son comunes con la hipercolesterolemia familiar, por lo que la sitosterolemia puede ser diagnosticada como una hipercolesterolemia familiar homocigota.

Entre las alteraciones hematológicas se encuentran la anemia hemolítica, anemia ferropénica, y en menor frecuencia la macrotrombocitopenia [4].

Hemos encontrado dos nuevas variantes patogénicas en el gen *ABCG5* causantes de macrotrombocitopenia en una paciente previamente diagnosticada de hipercolesterolemia familiar.

MOTIVO DE CONSULTA

Macrotrombocitopenia moderada de larga evolución.

HISTORIA CLÍNICA. ANTECEDENTES Y ENFERMEDAD ACTUAL

Se trata de una paciente mujer de 46 años con antecedente de varios episodios de artralgias y artritis, cirugías palpebrales por xantelasmas de repetición y hematomas ante mínimos traumatismos.

La paciente estaba diagnosticada de hipercolesterolemia familiar y fue remitida a la consulta por macrotrombocitopenia moderada de larga evolución.



EXPLORACIÓN FÍSICA

En la exploración física destacaba la presencia de xantelasmas.

A la palpación abdominal, no presentaba hepatoesplenomegalias. No adenopatías.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La clínica hemorrágica se evaluó con escalas de sangrado (ISTH-BAT). Para el estudio de la trombocitopenia se realizaron las siguientes pruebas: frotis de sangre periférica (SP), agregación plaquetaria por transmisión de luz (LTA) y citometría de flujo (CMF) para valorar las glucoproteínas (GP) de los complejos GPIb-V-IX y GPIIb/IIIa. La caracterización molecular se llevó cabo mediante el análisis de un panel de 72 genes por secuenciación masiva (NGS). La cuantificación de esteroides en plasma (EP) se realizó mediante cromatografía de gas-líquido.

DIAGNÓSTICO

La evaluación de la clínica hemorrágica con el ISTH-BAT reveló la ausencia de sangrado relevante. Los parámetros analíticos fueron: Hb, 13.3 g/dL; reticulocitos, 2%; plaquetas, $69.8 \times 10^3/\text{mm}^3$. El tamaño plaquetario (VPM) fue 15.5 fL. En el frotis de SP se observaron un 22% de estomatocitos y plaquetas gigantes. El test Coombs directo fue negativo y no había parámetros de hemólisis.

Ante la sospecha de STSL se realizó el análisis de 72 genes relacionados con los trastornos plaquetarios hereditarios mediante NGS identificando 2 nuevas variantes genéticas en el gen *ABCG5*: c.914C>G (p.T305R) que afecta al exón 7 y c.1890delT (p.F630L fs8X) del exón 13. Estos hallazgos genéticos se correlacionaron con niveles aumentados en plasma de esteroides: sitosterol, campesterol and β -colestanol, 498.6 $\mu\text{mol/L}$ (rango normal o RN < 10 $\mu\text{mol/L}$), 169.6 $\mu\text{mol/L}$ (RN < 3 $\mu\text{mol/L}$), 30.7 $\mu\text{mol/L}$ (RN: 2.2-12.6 $\mu\text{mol/L}$), respectivamente.

TRATAMIENTO

Tras confirmar el diagnóstico de la paciente se inicia tratamiento con un inhibidor selectivo de absorción de colesterol (Ezetimibe), consiguiendo una disminución de los niveles en plasma de colesterol total y de colesterol LDL. Este tratamiento permite mejorar la cifra de plaquetas en ratones *ABCG5*-knockout, pero estos hallazgos no han sido encontrados consistentemente en humanos. Después de 4 meses de tratamiento con ezetimibe los niveles de sitosterol se redujeron un 30%.

DISCUSIÓN

Se trata de una paciente diagnosticada de hipercolesterolemia familiar en la infancia debido a niveles de colesterol elevados y la presencia de xantelasmas y xantomas. Sin embargo, la paciente presentaba macrotrombocitopenia moderada de más de 25 años de evolución.

Al re-evaluar el caso, el frotis sanguíneo mostraba la presencia de estomatocitos y plaquetas gigantes que junto a la clínica de la paciente nos puso en sospecha de esta entidad tan rara. Esto es importante tenerlo en cuenta, ya que el frotis de sangre periférica es muy útil como aproximación diagnóstica en estos pacientes [3].

Por otra parte, la anemia hemolítica y/o la trombocitopenia son trastornos frecuentes en la práctica clínica diaria. La presencia de anemia hemolítica de causa no filiada, asociada con estomatocitos y/o macrotrombocitopenia, debería hacernos pensar en la posibilidad de una sitosterolemia. Sin embargo esta asociación, no es tenida en cuenta por muchos médicos, lo que hace que en muchas ocasiones, la sitosterolemia no sea diagnosticada hasta la edad adulta. Además, muchos pacientes pueden ser diagnosticados como una trombocitopenia inmune, un síndrome de Evans o una trombocitopenia inmune



secundaria a artritis (en relación con patología reumatológica), recibiendo de esta forma tratamientos innecesarios o incluso inapropiados (esplenectomía) [5].

El panel de genes y la secuenciación masiva nos ha permitido detectar nuevas variantes patogénicas (heterocigosis compuesta) que afectan al exón 7 y al exón 13 de *ABCG5* y por tanto confirmar el diagnóstico de sospecha. Además, estos hallazgos genéticos se correlacionaron con el fenotipo de laboratorio de nuestra paciente. Se empleó la técnica de cromatografía de gases-líquidos para determinar los niveles de colesterol y esteroides en plasma por separado [5]. Esta técnica mostró niveles altos de sitosterol correlacionando los hallazgos clínicos, parámetros de laboratorio y estudios genéticos.

El mecanismo por el que el acúmulo de sitosterol afecta negativamente a la estructura y función plaquetaria se desconoce. El mecanismo causante de las alteraciones hematológicas observadas en algunos pacientes se relaciona con el acúmulo de sitosteroides circulantes en la membrana de las células sanguíneas produciendo alteraciones en su morfología y en su función [6].

CONCLUSIÓN

Hemos descrito el primer caso de STSL en una familia española con macrotrombocitopenia. El diagnóstico correcto ha permitido iniciar el tratamiento específico con Ezetimibe. Este caso refuerza la importancia de la valoración adecuada del frotis de sangre periférica en el estudio de las trombocitopenias hereditarias. La secuenciación masiva mediante paneles de genes permite la confirmación diagnóstica de las trombocitopenias hereditarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hubacek JA, Berge KE, Cohen JC, Hobbs HH. Mutations in ATP-cassette binding proteins G5 (*ABCG5*) and G8 (*ABCG8*) causing sitosterolemia. *Hum Mutat* 2001; 18: 359–60.
2. Kidambi S, Patel SB. Sitosterolaemia: pathophysiology, clinical presentation and laboratory diagnosis. *J Clin Pathol* 2008; 61: 588–94.
3. Rees DC, Iolascon A, Carella M, O'Marcaigh AS, Kendra JR, Jowitt SN, Wales JK, Vora A, Makris M, Manning N, Nicolaou A, Fisher J, Mann A, Machin SJ, Clayton PT, Gasparini P, Stewart GW. Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia. *Br J Haematol* 2005; 130: 297–309.
4. Wang G, Cao L, Wang Z, Jiang M, Sun X, Bai X, Ruan C. Macrothrombocytopenia/stomatocytosis specially associated with phytosterolemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 582–7.
5. Wang Z, Cao L, Su Y, Wang G, Wang R, Yu Z, Bai X, Ruan C. Specific macrothrombocytopenia/hemolytic anemia associated with sitosterolemia. *Am J Hematol* 2014; 89: 320–4.
6. Kanaji T, Kanaji S, Montgomery RR, Patel SB, Newman PJ. Platelet hyperreactivity explains the bleeding abnormality and macrothrombocytopenia in a murine model of sitosterolemia. *Blood* 2013; 122: 2732–42.



CASO CLÍNICO

**MANEJO DE UN SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO
EN EL CONTEXTO DE UN PACIENTE CON LESIÓN DE DIEULAFOY**

HIGUERO-SAAVEDRA V¹, AVENDAÑO A¹, SOBEJANO E¹, PRESA D¹, CARILLO J¹, RIVERA D¹, AZIBEIRO R¹,
FONSECA M¹, REY B¹, PRIETO-MARCOS HM², GONZÁLEZ-PORRAS JR¹, BASTIDA JM¹

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Servicio de Aparato digestivo. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN

El síndrome de von Willebrand adquirido (aVWS) es un trastorno hemorrágico raro con las mismas características biológicas que las que encontramos en la enfermedad de von Willebrand hereditaria, pero secundaria a una enfermedad subyacente. La prevalencia es desconocida, porque está infradiagnosticada en individuos sin clínica hemorrágica (1,2). Describimos un caso de aVWS en un paciente con gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y lesión de Dieulafoy. Comentamos el abordaje terapéutico de la enfermedad de base y durante los episodios de sangrado.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 51 años que acude a urgencias por deposiciones melénicas. Refiere una historia de seis años de evolución de síndrome hemorrágico consistente en hemorragia digestiva y epistaxis frecuente. No presenta historia previa de alteraciones de la coagulación, ni historia familiar de sangrado. Había sido intervenida de cesárea en 2003 sin hemorragia relevante.

A su llegada a urgencias la analítica mostraba un TTPa alargado y anemia leve con patrón regenerativo como los únicos hallazgos significativos. El estudio endoscópico evidenció una lesión de Dieulafoy en mucosa gástrica con sangrado activo que fue tratado con hemoclip y cauterización.

Se realizaron más estudios debido al alargamiento de los tiempos de coagulación, que demostraron niveles anormalmente bajos de factor VIII:C (21%), factor von Willebrand antigénico (20%) y actividad von Willebrand (<15%). No hubo respuesta al test de desmopresina y los estudios genéticos de FVW y síndrome de Rendu-Osler fueron negativos.

Con la sospecha clínica de una enfermedad adquirida, basado en que la paciente había estado asintomática hasta ahora, se buscaron posibles causas desencadenantes que pueden originar aVWS. Se realizó un TC de cuerpo completo como despistaje de síndromes linfoproliferativo, siendo negativo. No se encontró ninguna causa autoinmune en los estudios analíticos. El estudio de proteínas, que incluyó proteinograma e inmunofijación, mostró un componente monoclonal IgG kappa de 0,3mg/dL, por lo que se realizó un aspirado de médula ósea que reveló infiltración por 1% de células plasmáticas, de las cuales el 73% presentaban un inmunofenotipo aberrante por citometría de flujo. Con estos hallazgos se diagnosticó a la paciente de GMSI, que es una causa descrita de aVWS. La fisiopatología es inmuno-mediada, debido a la producción de anticuerpos dirigidos contra el factor von Willebrand que confor-



man complejos que se eliminan de la circulación reduciendo los niveles séricos y la capacidad de activar la agregación plaquetaria (3).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

El manejo del aVWS depende de la causa subyacente y de las características de cada paciente. Hay estudios que demuestran la eficacia de la administración de inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) durante los episodios de sangrado; en caso de no respuesta, puede emplearse concentrados ricos en VWF o factor VIII recombinante como alternativas (4,5). En nuestro paciente, inicialmente se decidió tratamiento a demanda durante los episodios de sangrado; sin embargo, debido a la lesión de Dieulafoy, presentó varios episodios de hemorragia digestiva grave con anemización (Hb <4g/dL). Por eso se decidió establecer tratamiento mensual con IVIG para intentar prevenir los eventos. Con este abordaje se consigue disminuir el número de episodios de sangrado, lo que supuso una disminución en la necesidad de ingreso y una mejora en la calidad de vida. Sin embargo, la adherencia al tratamiento no fue óptima y la paciente se perdió la dosis mensual de IVIG en varias ocasiones, desencadenando nuevos episodios de sangrado grave.

CONCLUSIÓN

aVWS es un trastorno hemorrágico infradiagnosticado que puede ocurrir como consecuencia de diferentes enfermedades subyacentes. El diagnóstico es complejo porque es preciso realizar múltiples estudios analíticos. Además, el manejo depende de la causa desencadenante, aunque hay poca evidencia de grandes estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rick ME. Acquired von Willebrand syndrome. Up to Date. 2018.
2. Franchini M, Lippi G. Acquired von Willebrand Syndrome: An Update. Am J Hematol. 2007;82(10):368–375.
3. Shetty S, Kasatkar P, Ghosh K. Pathophysiology of acquired von Willebrand disease: A concise review. Eur J Haematol. 2011;87(2):99–106.
4. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat How I treat the acquired von Willebrand syndrome. Blood. 2011;117(25):29–31.
5. Mohri H. Acquired von Willebrand Syndrome: Features and Management. Am J Hematol. 2007;82(10):616–23.



CASO CLÍNICO

MASA GEMELAR EN PACIENTE CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA

ANDRÉS HERNÁNDEZ, N¹. CAMPANO GARCÍA, A¹. REYES RODRÍGUEZ, V¹. GÓMEZ-CORNEJO DÍAZ, F¹. GONZÁLEZ GONZÁLEZ, D². BONIS IZQUIERDO, E¹. CANTALAPIEDRA DÍEZ, A¹. ANGOMAS JIMÉNEZ, EB¹. CIDONCHA MORCILLO, B¹. FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, E¹. FERNÁNDEZ FONTECHA, E¹. GUTIÉRREZ PÉREZ, ON¹. POZAS MAÑAS, MA¹. AREFI, M¹. TORRES NIETO, MA². GARCÍA-FRADE URIA, LJ¹.

¹ Servicio de Hematología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

CASO CLÍNICO

Paciente de 70 años sin antecedentes personales de interés que es derivado al servicio de Hematología desde Atención Primaria para estudiar pico monoclonal documentado en controles analíticos de rutina. Se inicia estudio de posible gammapatía.

En consulta, el paciente refiere la aparición de múltiples nódulos a nivel del tronco y de extremidades. Una vez biopsiados algunos de estos nódulos, se establece el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin B plasmablastico, completando posteriormente el estudio con biopsia de médula ósea y TAC. Dadas las características del proceso se realiza tratamiento con esquema Bortezomib+CHOP, administrándose un total de 6 ciclos con necesidad de suspender bortezomib en el 5º debido a toxicidad. Tres meses después del último ciclo, se realiza TAC de control en el que se objetiva remisión completa de la enfermedad. El paciente continúa con revisiones cada tres meses.

En diciembre de 2018 acude a urgencias por edema y eritema de la extremidad inferior derecha. Una vez descartada patología trombotica por medio de EcoDoppler, se describe masa nodular en zona gemelar sugerente de malignidad. Se realiza biopsia de la lesión descrita por ecografía y de una lesión a nivel del marco ciliar izquierdo de nueva aparición, confirmándose recidiva de proceso linfomatoso de la misma estirpe.

Ante los resultados obtenidos se decide iniciar un tratamiento de rescate basado en lenalidomida y dexametasona. Actualmente el paciente recibe dicho tratamiento con una valoración tras el primer ciclo en el que se ha observado desaparición completa de la lesión a nivel del marco ciliar izquierdo y casi total de la masa gemelar derecha, a los 12 días de iniciar el tratamiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Proteinograma (14/07/17):** Proteínas totales: 6,8g/dL, Albúmina: 3,7g/dL. Gammapatía monoclonal IgA kappa 0,45g/dL.
- **Biopsia de nódulos subcutáneos de tronco y extremidades (05/10/17):** Estudio IHQ: CKAE1/3(-), MelanA(-), CD45(+/-), C-Kit(-), EMA (-), PLAP(-), Mieloperoxidasa(-). **CD20 (-), PAX5(-)**, CD79a intensamente positivo, **CD138(+), MUM1(+), kappa(+)**, lambda(-), CD10(+/-) irregular, bcl6(-), bcl2(-), CD30(-), ALK(-), CD43(-), c-myc(-), CD5(-), IgD e IgM (-), Ki67 80%,



EBER(-). Los linfocitos pequeños acompañantes son linfocitos T marcados con CD5. Diagnóstico: Infiltración de piel por Linfoma B plasmablástico.

- **TAC toracoabdominal (13/11/17):** Lesión lítica en húmero proximal izquierdo y en cuerpo del esternón (lateral superior derecho), hallazgos que asocian componente de tejidos blandos.
- **Biopsia de médula ósea (20/11/17):** Sin evidencia de infiltración.
- **PET-TAC (14/12/17):** Nódulos cutáneos y subcutáneos hipermetabólicos, así como captación patológica de FDG en musculatura en diversas localizaciones, que podría estar en relación con malignidad. Adenopatías inguinales derechas, en probable relación con malignidad. Focos hipermetabólicos en esqueleto óseo, sugerentes de malignidad.
- **PAAF de partes blandas (ceja izquierda) (02/01/19):** Atipia sospechosa de proceso linfoproliferativo. **BAG de partes blandas (masa gemelar derecha) (02/01/19):** infiltración por linfoma plasmablástico. IHQ: CD45 solo es positivo débil en células aisladas; CKAE1/3(-), CD3(-), **CD20 (-), PAX5(-), CD79 +, CD138(+), MUM1(+), kappa(+),** lambda(-), bcl6(-), ALK(-), c-myc(-), **p53 (-),** HHV8(-), cyclina D1(-), CD56(-), Ki67 70%.

JUICIO CLÍNICO

LINFOMA NO HODGKIN B PLASMABLÁSTICO con infiltración muscular gemelar al diagnóstico con recidiva precoz extraganglionar.

DISCUSIÓN

El linfoma plasmablástico (LPB) es un tipo de linfoma no Hodgkin de baja frecuencia y muy agresivo, más frecuentes en pacientes con VIH, aunque se ha observado pocos casos en pacientes con otros estados de inmunosupresión e incluso en inmunocompetentes. El LPB presenta una morfología e inmunofenotipo característicos. Es frecuente la presencia de infección por el virus Epstein-Barr (VEB), sobre todo en los casos con VIH, y reordenamientos del gen MYC. Se tratan de masas con un rápido crecimiento, afectando principalmente a mucosas y con efecto destructivo, que, en los casos con infección por VIH, se localiza habitualmente en la cavidad oral mientras que, en el resto, tienen un carácter más heterogéneo, pudiendo afectar al tubo digestivo, la piel y los tejidos blandos.

La mayoría de los casos, presenta sintomatología B y los análisis clínicos son anodinos, aunque pueden presentar niveles elevados de LDH.

Son varios los casos documentados con afectación del SNC por lo que en el diagnóstico inicial es recomendable realizar una punción lumbar para descartar infiltración meníngea por linfoma.

Con un diagnóstico diferencial complicado, es importante distinguir esta entidad con otros linfomas con diferenciación plasmablástica, como es el caso de linfoma B de células grandes ALK+ y con neoplasias de células plasmáticas, sobre todo con formas agresivas y poco diferenciadas de mieloma, dos entidades con tratamiento y pronóstico diferentes. En el caso de nuestro paciente, inicialmente acudía a consultas de Hematología por sospecha de gammapatía clonal. En TAC body se documenta lesiones líticas en húmero y clavícula; y en el examen anatomopatológico se observa patología con predominio de células plasmáticas. Es el examen inmunohistoquímico de la muestra de los nódulos subcutáneos el cuál aclara las dudas entre los posibles diagnósticos que se barajaban, entre los que se encontraba el mieloma.

Los pacientes con este linfoma presentan tasas de supervivencia muy bajas. Algunas de las características que pueden explicar este mal pronóstico son la negatividad de CD20 o reordenamientos del gen MYC.

Sin ningún esquema estándar para iniciar el tratamiento en este tipo de linfoma, se opta por regímenes de poliquimioterapia, con altas tasas de respuesta, pero éstas son transitorias y sin conseguir un aumento de la supervivencia en la mayoría de los casos.

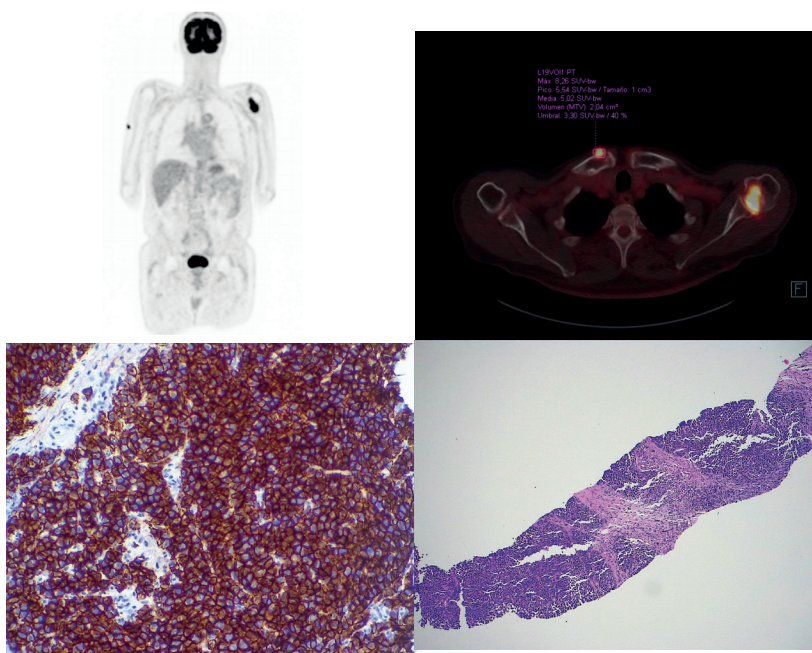


Tradicionalmente se ha utilizado CHOP y variantes, pero con pobres resultados, por lo también se han utilizado regímenes más intensos tipo EPOCH, CODOX-M/IVAC e Hyper-CVAD/MA, si bien parecen haber demostrado mejores tasas de respuesta o supervivencia.

Debido a las semejanzas en el inmunofenotipo que comparte con el mieloma, las nuevas líneas de investigación se orientan a valorar el efecto de tratamientos antimieloma en este tipo de linfomas. Existe experiencia clínica con el bortezomib, que en combinación con los regímenes utilizados habitualmente como son CHOP y EPOCH, se han obtenido respuestas precoces y remisiones duraderas con un efecto en la supervivencia de estos pacientes.

En nuestro caso, se optó por esta opción inicial con nuestro paciente debido a la falta de resultados con pautas de quimioterapias tradicionales. El paciente recibió cuatro ciclos completos con necesidad de suspender el bortezomib en los dos últimos por toxicidad. Con este tratamiento de inducción, finalizado en mayo de 2018, el paciente estuvo en remisión completa hasta finales de año, cuando se identificó infiltración por linfoma en músculo soleo derecho.

Tratamientos con inmunomoduladores como talidomida o lenalidomida han conseguido respuesta en casos aislados por lo que puede ser una opción terapéutica de rescate en los pacientes que vuelven a tener datos de enfermedad. En nuestro paciente, a los doce días de haber iniciado lenalidomida y dexametasona se ha observado una desaparición completa de la lesión del marco ciliar izquierdo y casi completa de la masa gemelar derecha.



BIBLIOGRAFÍA

1. Rubén Fernández-Álvarez, Juan-Manuel Sancho, Josep-María Ribera. "Linfoma plasmablastico". Med Clin (Barc). 2016;147(9):399–404
2. H. Stein, N. L. Harris, and E. Campo, "Plasmablastic lymphoma," in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris et al., Eds., pp. 321–322, IARC Press, Lyon, France, 4th Revised edition, 2017
3. J. J. Castillo and J. L. Reagan, "Plasmablastic lymphoma: a systematic review," *The Scientific World Journal*, vol. 11, pp. 687–696, 2011.



4. Kieron Dunleavy et al. "Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma". *Blood*. 2009;113:6069-6076
5. Montes-Moreno S, Gonzalez-Medina A-R, Rodriguez-Pinilla S-M, Maestre L, Sanchez- Verde L, Roncador G, Mollejo M, García JF, Menarguez J, Montalbán C, Ruiz-Marcellan M-C, Conde E, and Piris MA. Aggressive large B-cell lymphoma with plasma cell differentiation: immunohistochemical characterization of plasmablastic lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with partial plasmablastic phenotype . *Haematologica* 2010;95(8):1342-1349.
6. Arora N, Eule C, Gupta A, Li HC, Sadeghi N. "Clinicopathologic features, management, and outcomes of plasmablastic lymphoma: A 10-year experience". *Am J Hematol*. 2019 Feb 7. doi: 10.1002/ajh.25432. [Epub ahead of print].



CASO CLÍNICO

MASA MEDIASTÍNICA Y DERRAME PLEURAL.
A PROPÓSITO DE UN CASO

PÉREZ MARTÍNEZ, C.¹, DE LA FUENTE GRACIANI, I.¹, CABALLERO BERROCAL, J.C.¹, CUELLO GARCÍA, R.¹,
GARCÍA DE COCA, A.¹, GÓMEZ GARCÍA, L.M.¹, CEBEIRA MORO, M.J.¹, BOMBÍN CANAL, C.¹,
PÉREZ GONZÁLEZ, S.¹, BOURGEOIS GARCÍA, M.¹, GOLVANO GUERRERO, E.M.¹, ACEVEDO GARCÍA, R.¹,
GARCÍA BACELAR, A.¹, PEÑARRUBIA PONCE, M.J.¹

¹SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un paciente varón de 22 años fumador de 7 cigarrillos diarios, adenoi-dectomizado en la infancia y sin otros antecedentes médicos de interés.

Acude al Servicio de Urgencias tras objetivar desde 1 mes antes edema en aumento en cara anterior de tórax, cuello y cara, y dolor en extremidad superior derecha que no cede con analgesia de primer escalón. Refiere hiporexia, astenia y disnea en la última semana, sin haber presentado fiebre. En la exploración física llama la atención la presencia de tonos cardiacos apagados sin otros datos significativos.

Se realiza radiografía de tórax en el Servicio de Urgencias con hallazgo de masa de gran tamaño en mediastino anterior (**Imagen 1**). Se amplía estudio mediante TAC Body donde se visualiza la masa descrita con extensión a mediastino medio de 14 cm, con contacto con vasos, que engloba y condiciona la estenosis de la parte más caudal de la vena cava superior, acompañándose todo ello de derrame pericárdico moderado y derrame pleural de predominio izquierdo, hepatomegalia leve y bazo de tamaño en límite alto.

Mediante ecocardiograma se confirma la presencia de derrame pericárdico severo con función ventricular izquierda conservada y sin colapso de cavidades derechas. El paciente ingresa en la unidad coronaria para la realización de pericardiocentesis percutánea con buena evolución pasando posteriormente a Medicina Interna para estudio donde se inicia corticoterapia y anticoagulación con heparina de bajo peso molecular con motivo del síndrome de vena cava superior.

Los resultados anatomopatológicos correspondientes a la biopsia de aguja gruesa guiada por ecografía muestran un patrón difuso de células de estirpe linfóide de tamaño intermedio y grande, con núcleos redondeados o lobulados en grado variable, nucléolo poco llamativo, y citoplasmas en gran parte aclarados que presentan expresión de CD20, CD79a, Bcl-6, CD30, CD23, PAX-5, ligera para MUM-1 (5%) y C-MyC (20%), con un Ki-67 del 80% concordante con proceso linfoproliferativo tipo **LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B PRIMARIO MEDIASTÍNICO (TÍMICO)**. En el estudio medular no se observa infiltración de médula ósea.

Se completa estudio de extensión con PET/TAC objetivándose masa bulky mediastínica y compromiso ganglionar supradiaphragmático.

Se inicia tratamiento quimioterápico de primera línea según esquema R-Da-EPOCH. Previo a la administración del segundo ciclo de quimioterapia, se constata aumento del derrame pleural presente al ingreso, hasta ocasionar compresión del parénquima pulmonar subyacente (**Imagen 1**). Se realiza toracocentesis evacuadora con colocación de tubo de drenaje pleural y como complicación posterior al



procedimiento se objetiva neumotórax izquierdo (**Imagen 2**) que se resuelve tras conectar el tubo de tórax a aspiración.

El líquido pleural que se extrae presenta características bioquímicas compatibles con quilotórax (**Imagen 3**), motivo por el cual se realiza TAC de tórax para descartar como primera posibilidad la rotura del conducto torácico que finalmente no es posible valorar mediante TAC y se decide por tanto tratamiento conservador iniciándose nutrición parenteral y dieta exenta en lípidos y rica en triglicéridos de cadena media. La evolución del paciente resulta favorable con resolución de quilotórax en 10 días y retirada de drenaje endotorácico.

El paciente completó tratamiento quimioterápico hasta un total de 6 ciclos con buena tolerancia y sin complicaciones destacables. El estudio de PET-TAC de reevaluación final tras 6 ciclos de R-DA-EPOCH muestra una respuesta metabólica parcial con la presencia de masa mediastínica residual con SUV_{máx} de 3.19, puntuación 4 en la escala de Deauville (**Imagen 4**), por lo que se administró radioterapia en la masa residual mediastínica y encontrándose en la actualidad pendiente de realización de PET/TAC de reevaluación a los 3 meses de finalización de esta.

DISCUSIÓN

El quilotórax es una patología infrecuente producida por la extravasación del líquido linfático hacia la cavidad pleural. La etiología del quilotórax se puede dividir en traumática y no traumática, siendo la primera la más frecuente, alcanzando incluso el 50% de los casos. Los procesos neoplásicos son la causa más frecuente en los no traumáticos, predominando los linfomas. Los síntomas más frecuentes son tos, disnea y dolor torácico. Menos habitual es la fiebre ya que el quilo es un líquido no inflamatorio. El diagnóstico se fundamenta en la detección de triglicéridos o quilomicrones en líquido pleural. Concentraciones superiores a 110 mg/dl de triglicéridos o la detección de quilomicrones son diagnósticas de quilotórax. El tratamiento variará según la severidad y refractariedad. En derrames de bajo volumen se sustenta en una dieta sin lípidos, con ácidos grasos de cadena media. En casos más severos se recomienda dieta absoluta, nutrición total parenteral y drenaje pleural. El pronóstico depende de la causa subyacente y su presencia no sugiere un peor pronóstico al paciente.

Se expone el caso clínico de un paciente que presenta una gran masa mediastínica que engloba y comprime a la vena cava superior ocasionando un síndrome de vena cava superior, que dificulta el drenaje del conducto torácico generando fuga de quilo al espacio pleural y como consecuencia un quilotórax. Aunque suele ser infrecuente debemos tener en cuenta esta entidad en la práctica clínica diaria. El diagnóstico sólo podemos establecerlo mediante la medición de triglicéridos en líquido pleural que no se mide de manera rutinaria y que se solicita en aquellos casos de sospecha clínica en los que el líquido pleural tiene una apariencia lechosa. La pérdida continua de quilo induce un profundo deterioro del estado nutricional e inmunológico de los pacientes, que sólo puede evitarse mediante un soporte nutricional adecuado y precoz, por lo que es muy importante establecer un diagnóstico temprano.



IMÁGENES COMPLEMENTARIAS

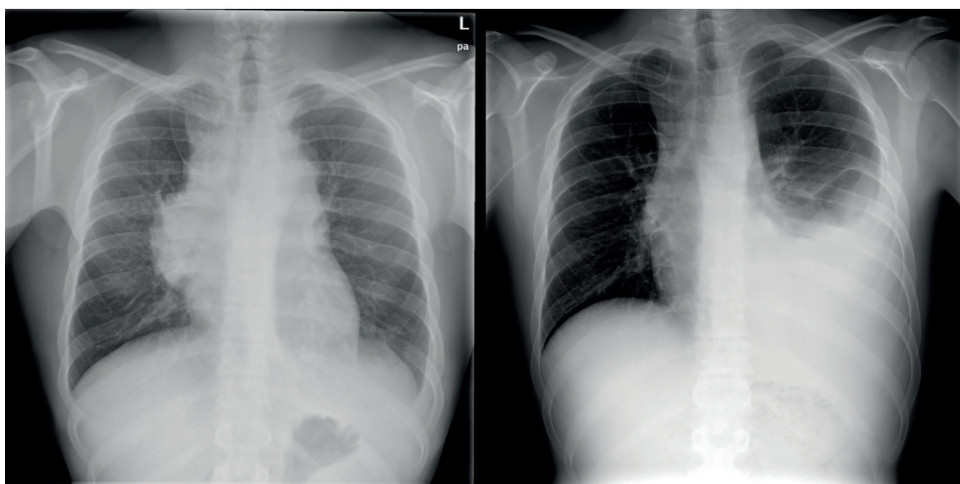


Imagen 1. Hallazgo de masa de gran tamaño en mediastino anterior (imagen izquierda) y derrame pleural en aumento previo al inicio del segundo ciclo de quimioterapia (imagen derecha).

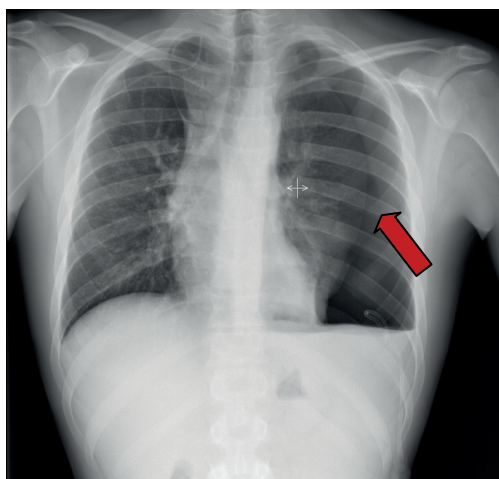


Imagen 2. Neumotórax izquierdo como complicación a la colocación de tubo de drenaje pleural (DET).



Imagen 3. Líquido de aspecto lechoso y opalescente que se corresponde con quilotórax.

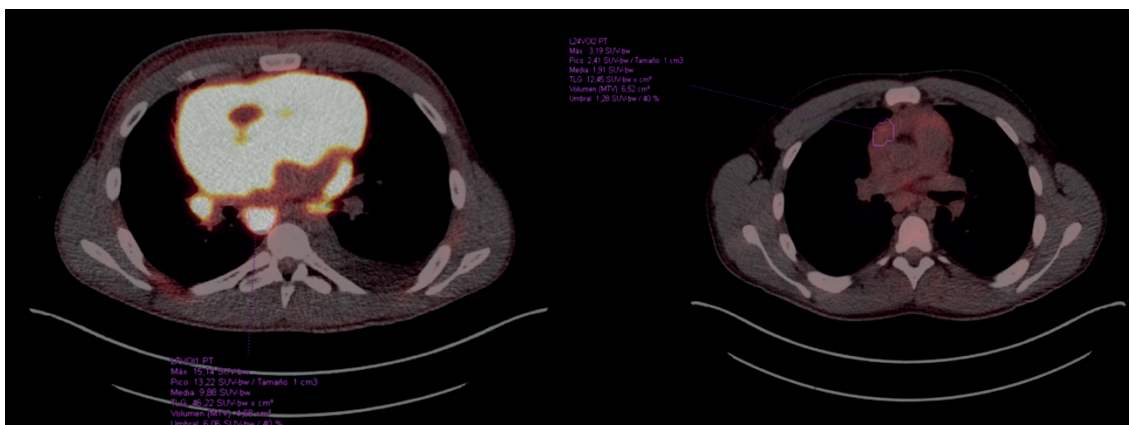


Imagen 4. Evolución de la masa mediastínica en PET-TAC al inicio (15x11x14.7cm / SUVmáx 17.88) y fin (6.5x3.4x5.1cm/SUVmáx 3.19) del tratamiento quimioterápico.

CONCLUSIONES

De este caso clínico se deduce que ante el hallazgo de un derrame pleural aparentemente sin transcendencia y concomitante a la aparición de una gran masa mediastínica que comprime estructuras, debemos pensar en la posibilidad de quilotórax.

Aunque se trata de una patología infrecuente, debe incluirse en la sospecha clínica para no incurrir en un infradiagnóstico de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maldonado F, Hawkins FJ, Daniels CE, Doerr CH, Decker PA, Ryu JH. Pleural fluid characteristics of chylothorax. Mayo Clin Proc. 2009;84:129–33.
2. McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. Respir Med. 2010;104:1–8.
3. Altun G, Pulathan Z, Kutani D, Hemsinli D, Erturk E, Civelek A. Conservative management of chylothorax. Tex Heart Inst J. 2015;42:148–51.
4. Bender B, Murthy V, Chamberlain RS. The changing management of chylothorax in the modern era. Eur J Cardiothorac Surg. 2015:1–7.



CASO CLÍNICO

**NUEVAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO:
A PROPÓSITO DE DOS CASOS**

PRESA MORALES, D., LÓPEZ CORRAL, L., CABALLERO M. D., BAILE GONZÁLEZ, M., CHINCHILLA TÁBORA, L. M.,
MURADAS MÚJICA, K., HIGUERO SAAVEDRA, V., SOBEJANO FUERTES, E., REY BÚA, B., FONSECA SANTOS, M.,
AZIBEIRO MELCHOR, R., CARRILLO CHECA, J., AVENDAÑO PITA, A., RIVERA, D., VÁZQUEZ LÓPEZ, L.

CASO 1: "Infartos múltiples en mujer joven con LNH"

Mujer de 24 años con diagnóstico en noviembre 2015 de Linfoma de la zona gris, estadio IV-B, con masa bulky mediastínica, refractario a varias líneas:

R-EPOCH x3: enfermedad estable. R-DHAP x3: progresión. IEV x1 ciclo + IGEV x3 ciclos + Brentuximab x 5 ciclos: respuesta parcial. TASPE (BEAM) en RP: progresión en el +2 meses post-TASPE. EC GOTEL x3 ciclos: progresión.

Nivolumab x11 ciclos: RC metabólica.

Se traslada a nuestro centro para realización de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, de donante haploidenteico (hermana) con acondicionamiento de intensidad reducida (Fludarabina-Busulfán-Ciclofosfamida), profilaxis EICH con Tacrólimus + MMF + Ciclofosfamida post infusión, isogrupo ABO, fecha de infusión el 09/10/2017, en situación de respuesta completa metabólica. Profilaxis infecciosa con Voriconazol, Aciclovir, Septrim hasta el día -2, Levofloxacino durante la neutropenia y G-CSF desde el día +6 hasta recuperación de cifras.

Como complicaciones precoces previas al alta presentó:

Neutropenia febril post trasplante

Cistitis hemorrágica por ciclofosfamida y por Poliomavirus, en resolución tras medidas sintomáticas.

Síndrome de injerto con buena respuesta a corticoides sistémicos a 2 mg/kg/día, con rápido descenso.

Microangiopatía trombótica por tacrólimus, resuelta tras suspensión del fármaco y cambio por mico-fenolato de mofetilo.

Alteración de perfil hepático de probable etiología tóxica, por lo que se sustituye voriconazol por micafungina y posteriormente Anfotericina B inhalada al alta. Buena recuperación de granulocitos con anemia y trombopenia al alta, el día +29.

Día +67: Ingresos por EICH cutáneo grado III, global grado II, corticodependiente y citólisis (posible EICH hepático vs toxicidad) que requiere corticoides a 2 mg/kg/día, fotoféresis extracorpórea y MMF 1g/8h iv.

Durante el ingreso, presenta sospecha de bronquiolitis obliterante por los hallazgos auscultatorios. Se solicita TACAR que la descarta, y se objetiva de forma incidental una lesión nodular en lóbulo inferior derecho compatible con infección bacteriana versus infección fúngica invasiva pulmonar más probable,



por los datos sugestivos de la misma: PCR dentro de la normalidad, afebril y antecedente de corticoterapia prolongada. Se inicia tratamiento empírico antibacteriano y antifúngico. Se realiza BAL sin encontrarse agente etiológico (bacterias, micobacterias, hongos, galactomanano, CMV, Pneumocystis y virus respiratorios negativos).

Día +87: Reingresa por gonalgia bilateral con mal control analgésico durante la pauta descendente de corticoides, sugerente de miopatía esteroidea, que se trata con metadona con buena evolución. A las 48 horas del ingreso la paciente presenta dolor abdominal y en fosa lumbar izquierda, muy intenso, además de elevación de reactantes de fase aguda (PCR 40) y LDH 900. Precisa fentanilo en PC + PCA y nutrición parenteral total.

TC toraco-abdomino-pélvico: Consolidación en base pulmonar derecha y adenopatía hilar ipsilateral, con aumento de densidad periférica en vidrio deslustrado. Ausencia de realce de la mitad superior del riñón izquierdo, con alteración de la densidad y estriación de la grasa del espacio perirrenal, engrosamiento de la fascia renal anterior, posterior y lateroconal homolateral en probable relación con lesión isquémica renal.

Ecografía abdominal con ecodoppler renal: Infarto renal en polo superior renal izquierdo.

PET-TC: Consolidación en base pulmonar derecha y adenopatía hilar ipsilateral, sugestiva de origen inflamatorio / infeccioso. Imagen ametabólica en polo superior renal izquierdo, sugerente de necrosis.

Se revisan imágenes con Radiología: la lesión pulmonar podría corresponderse también con un infarto pulmonar. Ante la sospecha de un proceso vasculítico (SAF catastrófico VS MAT con afectación orgánica) o infeccioso (más probable fúngico), se inicia tratamiento empírico con Rituximab + Igs + recambios plasmáticos, se añade caspofungina (mala tolerancia a anfotericina B liposomal) y se cambia voriconazol por isavuconazol. Los estudios de autoinmunidad son negativos.

Se realiza TC de reevaluación a las 2 semanas (día +103): Infarto pulmonar basal derecho e infarto de los 2/3 superiores del riñón izquierdo, y a las 4 semanas (día +119): Ausencia total de realce del riñón izquierdo (en el previo persistía realce en tercio inferior). Ausencia de realce de arteria renal izquierda. Ausencia de realce de cola pancreática y del tercio inferior de bazo en probable relación con infartos. TC craneal, TC de senos paranasales y ETE: Normales.

BAG pulmonar (día +110): Presencia de tejido necrótico. Negativa para células tumorales, microtrombos, depósito de C4d y estructuras micóticas. Se envía PCR fúngica a ISCIII de Madrid.

Se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal, pero se suspende por mala tolerancia (importante dolor osteomuscular), así que se mantiene Isavuconazol y Caspofungina. Tras PCR fúngica pulmonar negativa, se desescala a Isavuconazol en monoterapia. La paciente está afebril, con PCR en ascenso (hasta 30) y cultivos/galactomanano/CMV negativos.

Día +124: Inicia fiebre persistente a pesar de antibioterapia de amplio espectro y antifúngicos.

Biopsia de la grasa perirrenal (día + 135): Pendiente de resultado.

RESOLUCIÓN

Día +135: Se observan hifas en la biopsia perirrenal. Se continúa tratamiento con Isavuconazol y se reinicia anfotericina B liposomal (con premedicación e infusión lenta) inicialmente a 7.5 mg/kg/día, con descenso de PCR desde entonces, si bien la fiebre persiste durante 18 días. Posteriormente disminuimos la dosis a 5 mg/kg/día por empeoramiento de la función renal (paciente monorrena que ha recibido múltiples fármacos nefrotóxicos). La PCR panfúngica es positiva para *Rhizopus oryzae*. Se desestima la cirugía resectiva por la gran extensión de la infección. La inmunosupresión se había descendido progresivamente hasta suspenderla el día +132.



Se reevalúa de forma periódica la extensión de la infección fúngica por PET-TC por presentar la paciente insuficiencia renal, objetivándose infección estable. Alta el día +229 (+8 meses), con tratamiento ambulatorio con anfotericina B liposomal a 5 mg/kg 3 días a la semana en hospital de día e Isavuconazol diario, con posterior mantenimiento con Isavuconazol en monoterapia.

Actualmente + 16 meses post trasplante en respuesta completa metabólica de su enfermedad de base y con infección fúngica diseminada por *Rhizopus oryzae* en respuesta.

CASO 2: “Lesión en antebrazo en paciente con SMD”

Hombre de 64 años con trombocitopenia moderada/severa que recibe 2 pulsos de dexametasona por sospecha de PTI, sin respuesta. Finalmente es diagnosticado de SMD tipo citopenia refractaria con displasia multilínea. Tres días antes del ingreso el paciente había sido visto por Dermatología por la aparición de una lesión indurada con centro necrótico y bordes eritematosos en antebrazo izquierdo, que fue biopsiada, visualizándose hifas no tabicadas, por lo que el paciente ingresa para tratamiento antibiótico y anfotericina B liposomal a 5 mg/kg, y realización de extirpación quirúrgica con bordes respetando la fascia. Además se escala a doble terapia añadiendo Caspofungina. No presentaba clínica neurológica ni a nivel de senos paranasales.

El borde proximal tiene una mala evolución, por que se realiza una segunda intervención ampliando márgenes (fascia + parte superficial del músculo) y colocación de injerto. Se envía muestra para PCR siendo positiva para *Rhizopus oryzae*. Se realiza una PET-TC que descarta afectación a otro nivel.

El paciente tiene un pico febril, por lo que se amplía cobertura antibiótica y se suspende la Anfotericina B por deterioro de la función renal, por lo que se añade Posaconazol. Tras conocerse la afectación del músculo se realiza una tercera intervención y cambio de Posaconazol a Isavuconazol. Se extirpa de forma parcial la musculatura anterior del antebrazo, con una hemorragia de gran repercusión clínica que precisa soporte transfusional en el post operatorio (4 concentrados de hematíes y 4 pool de plaquetas), de manera que se decide realizar amputación si los márgenes de la última intervención están afectados.

Finalmente los bordes están limpios y el paciente completa el mantenimiento con Isavuconazol en monoterapia, con buena evolución.

Isavuconazol se presenta como un antifúngico eficaz y seguro en paciente hematológicos en infección fúngica.



CASO CLÍNICO

PACIENTE CON LINFOMA ANGIOINMUNOBLÁSTICO REFRACTARIO

ANDRÉS HERNÁNDEZ, N¹. CAMPANO GARCÍA, A¹. REYES RODRÍGUEZ, V¹. GÓMEZ-CORNEJO DÍAZ, F¹.
BONIS IZQUIERDO, E¹. CANTALAPIEDRA DÍEZ, A¹. CIDONCHA MORCILLO, B¹. FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, E¹.
ANGOMAS JIMÉNEZ, EB¹. FERNÁNDEZ FONTECHA, E¹. GUTIÉRREZ PÉREZ, ON¹. POZAS MAÑAS, MA¹. AREFI,
M¹. GARCÍA-FRADE URÍA, LJ¹.

¹ Servicio de Hematología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

CASO CLÍNICO

Paciente de 57 años diagnosticado en agosto de 2013 Linfoma no Hodgkin T angioinmunoblástico Estadio IV-B con afectación cutánea y medular. Recibió un total de 6 ciclos de quimioterapia según esquema CHOP14 y con terapia intratecal, objetivándose respuesta completa en noviembre de 2013. Se valora en ese momento autoTPH, en el estudio pre-TPH se objetiva enfermedad a nivel medular por lo que se decide iniciar tratamiento de rescate con esquema ESHAP-21 sin conseguir remisión de la enfermedad, se decide una tercera línea con esquema SMILE, recibiendo dos ciclos y finalizando en marzo de 2014, con escasa eficacia.

En situación de refractariedad a tres líneas de tratamiento, se valora la posibilidad de utilizar debido a su potencial efecto sobre los síndromes linfoproliferativos T, Neralabina y de forma secuencial trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante emparentado HLA idéntico (hermana) con acondicionamiento de intensidad reducida tipo TIOFLUCY.

Tras Neralabina se objetiva respuesta parcial y se continuo de forma secuencial según lo planificado. El paciente, tras infusión de progenitores, presentó injerto leucoplaquetar a día +21 sin complicaciones mayores. El paciente no presentó EICR agudo y sí que ha presentado datos de EICR crónico leve a nivel hepático y moderada a nivel cutáneo de características esclerodermiformes.

Desde el 2014, el paciente se mantiene en remisión completa de la enfermedad en todos los estudios de seguimiento manteniendo quimerismo completo del donante.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- **Proteinograma (15/07/13):** IgG: 1240mg/dL, IgA: 259mg/dL, IgM:870mg/dL, beta-2-microglobulina: 3,7mg/L, Excreción cadenas Kappa libres/24h: 14,2mg/24h, Excreción cadenas Lambda libres/24h: 2,2mg/24h, CLL en orina: Cadenas Kappa libres/24h: 1,9mg/dL, Cadenas Lambda libres/24h: 0,3mg/dL, Índice Kappa/Lambda en orina 24h: 6,33mg/d. Electroforesis: Realizada inmunofijación en orina se observan dos componentes monoclonales correspondientes al 0.4% y 0.8% del total de proteínas eliminadas en orina caracterizados como cadenas ligeras Kappa. Proteinograma en suero: Proteínas totales: 7,2g/dL, Albúmina: 3,4g/dL, alfa-1-globulina: 0,49g/dL, alfa-2-globulina: 1,07g/dL, beta-globulina: 0,67g/dL, gammaglobulina:1.07g/dL. Compatible con gammapatía biclonal. Pico más anódico IgM Kappa de 0,8g/dL y pico más catódico IgG Kappa de



0,4g/dL. CLL en suero: Cadenas Kappa libres: 75,3mg/L, Cadenas Lambda libres: 41,6mg/L, Índice Kappa/Lambda: 1,81.

- **Biopsia de médula ósea (29/07/13):** La práctica ausencia de linfocitos B hace sospechar la existencia de un posible SLP-T, que la muestra no permite confirmar.
- **Biopsia de médula ósea: Biología molecular (04/12/13):** Células separadas CD4+, CD8+d, CD56++. Mediante amplificación de la cadena gamma del Receptor de la célula T, se identifica un pico de amplificación con características monoclonales sugerentes de proliferación clonal linfóide T.
- **Biopsia de ganglio cervical (19/07/13):** Áreas de blastos B marcados con **CD20, CD79a, PAX5, Bcl2(+)**, Bcl6(-), CD10(-), **MUM1(+)** y **CD138 focalmente (+)**. Con kappa y lambda se observa un predominio de cadenas ligeras **Kappa** que se reconocen sobre todo en áreas blásticas. Expansión de células dentríticas más marcada y manifiesta con **CD23**. El estudio de EBER para la detección del virus de Epstein-Barr resultó negativo. **Conclusión:** Linfoma T con características histológicas de Linfoma T angioinmunoblástico con expansión de blastos clonales B Kappa positivos. Diagnóstico confirmado por el grupo del Dr. Piris en centro de referencia (Santander).

JUICIO CLÍNICO

LINFOMA T ANGIOINMUNOBLÁSTICO.

DISCUSIÓN

Los linfomas angioinmunoblásticos (LAIT) constituyen el 18,5% de los linfomas de células maduras T/NK de tipo ganglionar. Existen casos en los que estos linfomas cursan de forma indolente, con buena respuesta a los corticoides e incluso con remisión espontánea, pero en la mayoría de los casos su curso es muy agresivo y sintomáticos como consecuencia de liberación de citoquinas y disregulación inmune tan típica de estos linfomas.

En el diagnóstico de LAIT es necesario la combinación de los datos clínicos con los obtenidos de la morfología, inmunohistoquímica, citometría de flujo, citogenética y biología molecular.

Presenta un inmunofenotipo característico. Es recomendable la determinación de CD30 por las implicaciones terapéuticas que pueda tener en cada caso.

Puede ser útil la PET-TAC en el diagnóstico y en la reevaluación de la enfermedad. No existe ningún esquema estándar terapéutico en este tipo de linfomas al ser de baja incidencia y al no tener índices pronósticos específicos.

El tratamiento de primera línea se basa en esquemas tipo CHOP, basado en la experiencia en linfoma B, que han demostrado escasa eficacia en los linfomas tipo T. Como en la mayoría de los linfomas de células maduras T/NK e incluso más que otros subtipos histológicos, tienen un pronóstico ominoso. Si bien no existe estudios comparativos con mejores resultados con otros tipos de tratamiento.

El uso de terapias de rescate también se asemeja a lo realizado en linfomas difuso B con esquemas de rescate con platino y con intensificación en primera o segunda línea con trasplante progenitores, en la mayoría de los casos, autólogo. En nuestro caso, dada la agresividad del linfoma, edad del paciente e inicial respuesta a CHOP, se planteó TASPE en primera línea. A pesar de esta estrategia, la recaída suele ser la norma, como en nuestro caso. En estas situaciones, la mayoría de los tratamientos de rescate tienen poca eficacia. La resistencia a varias líneas de tratamiento y la edad del paciente junto con la presencia de donante compatible, nos planteó la posibilidad de utilizar Neralabina como rescate dada su eficacia en proceso T inmaduros (LLA-T), a pesar de la escasa experiencia en otros linfomas T maduros y mucho menos en LAIT. La buena evolución al tratamiento quizás pueda explicarse por presentar en estudios realizados algunos datos de inmadurez linfóide.

En todo caso, dados nuestros datos, deberíamos considerar este esquema de rescate, una opción a valorar y si bien no hemos encontrado documentado, sería una opción a considerar en casos similares,



que en general tienen escasas posibilidades de supervivencia libre de progresión a largo plazo en una entidad tan poco frecuente y con unos datos de supervivencia en situaciones de refractariedad/recidiva tan pobres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kharfan-Dabaja et al. Clinical practise recommendations on indication and timing of Hematopoietic Cell Transplantation in mature T cell and NK/T cell lymphomas: an international collaborative effort on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 23 (2017) 1826-1838.
2. Mak et al. Survival of patients with peripheral T-Cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol* 31 (2013) 1970-1976.
3. Gandhi et al. Phase I Trial of Nelarabine in indolent leukemias. *J Clin Oncol* 26 (2008) 1098-1105.
4. Roecker AM, Stockert A and Kisor DF. Nelarabine in the treatment of refractory T-Cell malignancies. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 4 (2010) 133-141.
5. Guía de GETALMO para: El diagnóstico y tratamiento de los linfomas T. GETALMO. Madrid (2017).



CASO CLÍNICO

PANCITOPENIA EN PACIENTE CON SARCOMA DE KAPOSÍ ATÍPICO

T. LADO CIVES¹, S. RAPOSO GARCÍA², M. MARTÍN REGIDOR², V.B. MUÑOZ EMBUENA², F. RONDÓN GARCÍA¹,
P. GONZÁLEZ CARMONA¹, S. YACUBI¹, I. PADILLA CONEJO¹, M.J. VIDAL MANCEÑO¹, S. FERNÁNDEZ FERRERO¹,
N. DE LAS HERAS RODRÍGUEZ¹, F. ESCALANTE BARRIGÓN¹, M. CASTELLANOS ALONSO¹, J. MARTÍNEZ MARTÍNEZ³,
F. RAMOS ORTEGA¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia.

²Servicio de Medicina Interna.

³Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial Universitario de León

ANTECEDENTES PERSONALES

Paciente mujer de 83 años, con múltiples alergias e intolerancias (talidomida, fenofibrato y mirtazapina). Antecedente de Hepatitis por amoxicilina-clavulánico. Hipertensión arterial. Dislipemia. Cardiopatía isquémica tipo IAM no Q en 2012, con enfermedad coronaria de un vaso revascularizado. Síndrome ansioso-depresivo. Artritis reumatoide. Sarcoma de Kaposi secundario a tratamiento con Infliximab (hepatoesplenomegalia leve y cuadro poliadenopático con biopsia ganglionar positiva para VHH8 en 2017). Colitis linfocítica. Gammopatía monoclonal IgG kappa. Ingreso reciente (Noviembre 2018) por cuadro febril en probable relación con Virus Ebstein Barr (VEB) y sospecha de anemia de trastorno crónicos.

CUADRO CLÍNICO Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Ingreso en Medicina interna (a finales de Diciembre 2018) por deterioro progresivo del estado general, febrícula y algún episodio de fiebre sin sensación distérmica en domicilio. Sin foco infeccioso ni clínica hemorrágica. A la exploración física presentaba regular estado general con palidez mucocutánea generalizada, una hepatomegalia de aproximadamente 3-4cm sobre el reborde costal y esplenomegalia de 4-5cm sobre el reborde costal. Adenopatías supraclaviculares y axilares de pequeño tamaño (<1cm). En analítica destacaba un empeoramiento de su anemia conocida, con una Hemoglobina (Hb) de 5.5gr/dl, sin cuadro hemorrágico asociado y como nuevo hallazgo, pancitopenia progresiva durante el ingreso, motivo por el que se consultó con el servicio de Hematología.

ESTUDIOS ANALÍTICOS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En el hemograma se observaba una anemia normocítica y normocrómica (Hb 8.6gr/dl) con reticulocitos normales (postransfusional), leucopenia ($1.4 \times 10^9/L$) con 0 neutrófilos absolutos y trombocitopenia grave ($18 \times 10^9/L$) sin alteraciones relevantes en el frotis de sangre periférica. La coagulación no mostraba alteraciones.

En la bioquímica presentaba una función renal normal, con GGT 53 UI/L, Proteínas totales 4.3 gr/dl, Triglicéridos 418,8mg/dl, LDH y Bilirrubina normales, Ferritina 3557 ng/ml e IST 89%. TSH normal.



Beta2 microglobulina 5 mg/l. Fólico y B12 normales. PCR 16mg/l. Inmunoglobulinas: IgG 830mg/dl, IgA 198mg/dl, IgM 20mg/dl. Pico monoclonal IgG kappa 0.2gr/dl. Poblaciones linfocitarias dentro de los límites de normalidad.

Ante la sospecha inicial de un posible Síndrome hemofagocítico (SHF) se completó el estudio analítico con CD25 soluble, que resultó elevado: 469868 pgr/ml (2827 UI/ml) y un estudio medular que mostró en el aspirado fenómenos moderados de hemofagocitosis (Imagen 3).

En el estudio microbiológico se continuaba observando positividad de IgM y anticuerpos de VEB con PCR positiva para el mismo. El resto de serologías fueron negativas.

Se amplió estudio de imagen para valoración de visceromegalias y descartar proceso neoplásico asociado. La tomografía axial computarizada (TAC) mostró una llamativa disminución de las adenopatías toracoabdominales previas, se confirmó la hepatoesplenomegalia en aumento y como nuevo hallazgo se describía una gran masa cardíaca (no presente en el TAC previo 4 meses antes) de probable origen pericárdico, que rodeaba e improntaba la aurícula derecha, englobando la coronaria descendente derecha, muy estenosada (Imagen 1). Esta masa se confirmó también en el estudio de ecocardiograma, como una imagen ecodensa a nivel del surco auricoventricular derecho extracavitaria con un tamaño de 57x36 mm, que englobaba arteria coronaria derecha.

JUICIO CLÍNICO

Síndrome hemofagocítico probablemente asociado a neoplasia (sarcoma/linfoma) vs VEB.

MANEJO Y TRATAMIENTO

Valorada por Cirugía Cardíaca se desestimó la biopsia de la masa cardíaca por el riesgo quirúrgico. Ante esta situación, se decidió inicio de tratamiento según protocolo HLH-2004 (dexametasona y etopósido) e Inmunoglobulinas, observando inicialmente (en las dos primeras semanas) un aumento de la cifra de plaquetas y mejoría de la cifra de hemoglobina; sin respuesta de neutrófilos. Ante la estabilidad clínica, la paciente fue dada de alta con GCSF durante 5 días. Se realizó seguimiento en las siguientes dos semanas en consulta, donde se observó una recuperación de los neutrófilos pero empeoramiento clínico progresivo.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

La paciente acude a urgencias por empeoramiento del estado general, síndrome febril persistente de una semana de evolución, cuadro digestivo (náuseas y vómitos), con disminución nuevamente de las cifras de sangre periférica (Hb 6.5gr/dl, VCM normal, reticulocitos 1.7%, Leucocitos $10.7 \times 10^9/L$, Neutrófilos absolutos $8.8 \times 10^9/L$ y plaquetas $39 \times 10^9/L$). Ferritina 13823 ng/ml, PCR 400mg/l y Fibrinógeno 1095 mg/dl. La paciente causa éxitus, estando pendiente en el momento actual la necropsia.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El SHF, también conocido síndrome de activación macrofágica o histiocitosis reactiva, se caracteriza por una activación inmune patológica, con signos y síntomas de inflamación excesiva, resultado de la disfunción de las células *natural killer* (NK) que lleva a sobreestimulación, proliferación y migración ectópica de células T.

Se manifiesta principalmente con fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia. Los criterios de diagnóstico más usados son los revisados por la International Histiocyte Society (IHS) (Imagen 2). Puede presentarse de forma hereditaria por alteraciones genéticas (primaria) o más frecuentemente en los pacientes adultos en asociación a enfermedades malignas, infecciones o patología autoinmune (adquirida). El VEB es la causa más frecuente en relación con la etiología infecciosa, y los linfomas de la neoplásica.



El tratamiento consiste en manejar la causa subyacente para controlar la sobreactivación del sistema inmune. Si se identifica una causa neoplásica o infecciosa se debe instaurar un tratamiento específico lo antes posible, basado en corticoides y etopósido (Sociedad del histiocito HLH-2004).

La respuesta al tratamiento está determinada por una mejoría en los datos clínico-analíticos, entre ellos, parece que la monitorización de la ferritina se correlaciona con la actividad de la enfermedad. La mortalidad del SHF adquirida sin tratamiento en los pacientes adultos es muy alta, se estima que hasta un 75%; con un peor pronóstico para los casos asociados a patología tumoral.

Dada la situación clínica de la paciente, y la imposibilidad de conocer la histología de la masa, además de las múltiples etiologías posibles en nuestro caso que podrían justificar el SHF (VEB, neoplasia cardíaca sin filiar, sarcoma de Kaposi/VHH8 y artritis reumatoide) se decidió, en consenso con la familia, instaurar el tratamiento para el SHF con el objetivo de mejorar el cuadro clínico de la paciente. La paciente fue éxitus tras aproximadamente un mes desde el inicio del tratamiento, con una cifra de ferritina *in crescendo* a pesar del mismo.

Es importante recordar siempre plantear la necropsia en casos como el de nuestra paciente, para entender mejor la fisiopatología y conocer las causas desencadenantes asociadas a una patología tan infrecuente como es el SHF.

BIBLIOGRAFÍA

- J.I. Henter, A.C. Horne, M. Arico, M. Egeler, A.H. Filipovich, S. Imashuku Histiocyte Society Review HLH-2004. Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis Wiley-Liss, Inc, (2006).
- Y.M. Tang, X.J. Xu. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment. Scientific World J., 11 (2011), pp. 697-708
- M.B. Jordan, C.E. Allen, S. Weitzman, A.H. Filipovich, K.L. McClain. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood., 118 (2011), pp. 4041-4052
- Park H-S, Kim D-Y, Lee J-H, et al. Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. Ann Hematol 2012;91(6):897-904



IMÁGENES

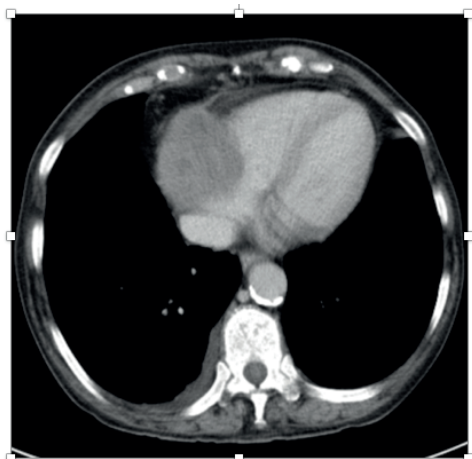


Imagen 1. TAC torácico.

1 o 2 de los siguientes:	
A. Diagnóstico molecular compatible con <u>linfohistiocitosis familiar</u>	
B. 5 o más de los siguientes criterios:	
1.	Fiebre
2.	Esplenomegalia (aprox 3cm bajo reborde)
3.	Citopenias (2 de 3 linajes de sangre periférica): Hb <9 gr/dl, Plaquetas <100000/mm3, neutrófilos <1500/mm3
4.	<u>Hipertrigliceridemia</u> (>265mg/ml) y/o <u>hipofibrinogenemia</u> (<1.5gr/L)
5.	Fenómenos de <u>hemofagocitosis</u> en MO, bazo, hígado o LCR
6.	Actividad baja o ausente de células NK
7.	Ferritina elevada (>500mg/mL)
8.	CD25 soluble (receptor IL2 soluble elevado): mayor o igual 2400UI/ml

Imagen 2. Criterios diagnósticos para SHF (Henter j, HLH-2004).

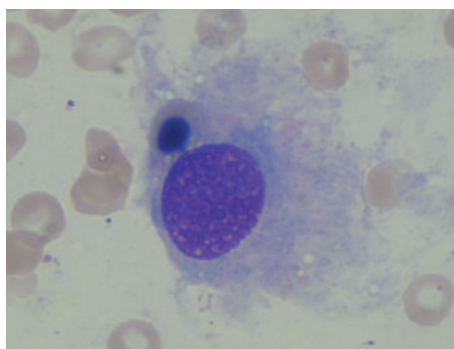


Imagen 3.



CASO CLÍNICO

PLAN INTENSIVO DE RECAMBIOS PLASMÁTICOS TERAPEÚTICOS EN PACIENTE CON HIPERTRIGLICERIDEMIA EXTREMA POR L-ASPARRAGINASA EN EL CONTEXTO DE TRATAMIENTO CON PROTOCOLO SMILE EN LINFOMA T/NK TIPO NASAL

E. SOBEJANO¹, M. LÓPEZ-PARRA¹ O. LÓPEZ¹, V. HIGUERO¹, D. PRESA¹, R. AZIBEIRO¹, B. REY¹, M. FONSECA¹, A. AVENDAÑO¹, J. CARRILLO¹, D. RIVERA¹, C. DE RAMÓN¹, A. REDONDO¹, A. YEGUAS¹, M. BAILE¹, M.L. MARTÍN MATEOS¹, V. GONZÁLEZ¹, M. GONZÁLEZ¹, B. VIDRIALES¹

¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN, ANTECEDENTES Y ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente varón de 42 años, diagnosticado en Julio de 2018 de Linfoma T/NK extranodal tipo nasal EBV+ CD56+ Estadio IIA, IPI 1, con masa en muslo derecho y adenopatías inguinales. Recibe tratamiento quimioterápico según protocolo SMILE (Dexametasona, Metotrexate, Ifosfamida, L-asparaginasa y Etoposido) comenzado en Agosto de 2018 asociado a radioterapia local en la masa de forma concomitante.

Como antecedente personal destaca hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia de origen familiar, en tratamiento con Rosuvastatina y correcto control.

EVOLUCIÓN

Durante el primer ciclo del esquema SMILE, tras la 5ª dosis de L-asparaginasa (6000 U/m²) correspondiente al día +20, el paciente presenta hipertrigliceridemia extrema (9016 mg/dl). Se realizaron dos recambios plasmáticos terapéuticos con muy buena respuesta, triglicéridos (TAGs) de 511 mg/dl y 251 mg/dl tras la 1ª y 2ª aféresis respectivamente. En un primer momento, debido a que era un evento inesperado, se realizó un manejo conservador y no recibió las dos últimas dosis de L-Asa (D+18 y D+20). El paciente no presentó en ningún momento clínica ni datos analíticos sugerentes de pancreatitis. Se indicó una dieta pobre en grasas y tratamiento con omega 3 (Omacor) 2 g cada 8h, y Gemfibrozilo 900mg cada 24h, que mantuvo hasta el final del tratamiento.

A partir del 2º ciclo se decide realizar un intenso programa de aféresis que permitiera la administración completa de L-ASA, debido a la importancia de este fármaco en el tratamiento. A pesar de la optimización del tratamiento oral, durante el 2º ciclo precisó recambios plasmáticos en dos ocasiones: tras la 4ª dosis de L-asa, en el día +16, y tras la 6ª dosis en el día +20, partiendo de cifra de TG de 850mg/dl y 1232 mg/dl respectivamente.

Durante el 3º ciclo se realizó recambios plasmáticos el día +14y +15 partiendo de 2500 mg/dL TAGs. Nuevo recambio plasmático el +18, partiendo de 1250 mg/dl TAGs con reducción al día siguiente a menos de 600.

Durante el 4º ciclo requirió ocho recambios plasmáticos los días +14, +16, +17, y diariamente del +19 al +23 por TAG > de 1000 de hasta 3650.



En el 5º ciclo requirió recambios plasmáticos el día +12, +16 y +18.

Por último, durante el sexto ciclo presentó también hipertrigliceridemia de hasta 1200 recibiendo recambios plasmáticos los días +16 y +17 del ciclo.

En el día +20 del ciclo 6º, coincidiendo con la última dosis de L-asa, se optó por no hacer recambio profiláctico por cifras TAG menores de 1500 (1361 mg/dl). En el día +22, 48h después, acude a Urgencias con dolor abdominal moderado, sin afectación del estado general, e ingresa con el diagnóstico de pancreatitis aguda alitiásica en el contexto de hipertrigliceridemia secundaria a L-ASA. Se constata entonces una cifra de TG de 7168mg/dl, lipasa 269 U/L, amilasa orina 539U/. Se realizan dos recambios plasmáticos en los días +23 y +24, con buena respuesta (disminución de 7168 a 580 TAGs). Además, se mantiene en dieta absoluta e inicia antibioterapia empírica, con buena evolución clínica y analítica, y resolución completa del cuadro en 72h.

DISCUSIÓN E IMPORTANCIA DEL CASO

El Linfoma T/NK extranodal tipo nasal es una entidad poco frecuente, y muy agresiva, cuya terapia estándar no está claramente establecida. Se han comunicado buenos resultados con el régimen quimioterapéutico SMILE (dexametasona, metotrexato, ifosfamida, etopósido, y L-asparaginasa) [1,2], que fue el indicado en este paciente.

Nuestro paciente sufrió múltiples eventos de hipertrigliceridemia extrema que requirió un total de veintidós recambios plasmáticos para poder administrar la L-asparaginasa, un componente que consideramos clave en el régimen elegido. Está claramente establecido que la intensificación del tratamiento con asparaginasa es esencial para mejorar la supervivencia de los niños y adultos con LLA. Sin embargo, el uso de la asparaginasa está asociado con múltiples toxicidades, como trombosis, hiperamonemia, neurotoxicidad central, y pancreatitis, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia [3]

El mecanismo de acción por el que la L-asparaginasa produce dislipemia se debe a que puede inhibir la actividad de la lipoproteína lipasa, una enzima clave para la hidrólisis de los triglicéridos. Además, los corticoides aumentan tanto la síntesis de triglicéridos como la actividad de la lipoproteína lipasa, y cuando se asocia a la L-ASA, es probable que las lipoproteínas ricas en triglicéridos se formen rápidamente pero que no puedan ser eliminadas al mismo ritmo.

En el caso de nuestro paciente, se añadía el problema de la enfermedad hereditaria que predisponía a que sucedieran este tipo de complicaciones.

Como hemos explicado previamente, en el primer ciclo se realizaron con éxito dos recambios plasmáticos y se mantuvo actitud conservadora, no administrando las dos últimas dosis de L-asa. A pesar de optimizar el tratamiento oral a partir del 2º ciclo, se volvieron a repetir los eventos de hipertrigliceridemia extrema, por lo que se realizaron recambios plasmáticos terapéuticos con TAGs > 1200 [4], y el paciente recibió todas las dosis de L-asa en cada ciclo.

En cuanto a la evaluación de la enfermedad, se consiguió una Respuesta completa metabólica (PET/TC) tras 3º ciclo SMILE, y el paciente se mantuvo en tratamiento, utilizando el mismo plan de manejo de complicaciones y administración de fármacos.

La realización de recambios plasmáticos en hiperlipidemia no es algo rutinario. Aunque no es un tratamiento establecido en hipertrigliceridemia y en niños no se realiza ante esta complicación, se han comunicado buenos resultados en adultos[5], y también se ha confirmado que es un procedimiento seguro en pancreatitis inducidas por hipertrigliceridemia, incluidas las causadas por L-asparaginasa [6].

Sin embargo, no está establecido el manejo de la hipertrigliceridemia inducido por L-asa en pacientes adultos como profilaxis de pancreatitis. Nuestro caso demuestra la importancia de realizar un plan de aféresis agresivo, que permita reducir las complicaciones derivadas de la hipertrigliceridemia y administrar la quimioterapia plena que conlleve mayores posibilidades de curación. Es de vital importancia tener esta complicación presente en pacientes con antecedentes familiares de dislipemia y mantener las aféresis profilácticas hasta finalizar completamente la administración de L-asparaginasa,



manteniendo niveles de TG <1000. Nuestro paciente desarrolló una pancreatitis tras la última dosis de L-asparaginasa, que se había administrado con una cifra de TG de 1320, y que en 48h aumentó a 7178 mg/dl. Por tanto, se debe realizar un seguimiento exhaustivo en estos pacientes, confirmando a las 24h del fin de tratamiento que las cifras de TG siguen <1000 y el paciente no está en riesgo de desarrollar una pancreatitis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type; Chan J.K.C. Quintanilla-Martinez L. Ferry JA WHO 2017
2. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. Yamaguchi M1, Suzuki R, Kwong YL; Cancer Sci. 2008 May;99(5):1016-20. ,
3. Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia Deepa Bhojwani a,f, Rashid Darbandi b, Deqing Pei c; European Journal of Cancer (2014) 50, 2685–2694
4. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Lars Berglund, John D. Brunzell; J Clin Endocrinol Metab 97: 2969–2989, 2012).
5. Iskandar SB, Olive KE. Plasmapheresis as an adjuvant therapy for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. Am J Med Sci 2004;328:290-4.
6. Piolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. Pancreas 1996;13:96-9
7. Elizabeth M. Kfoury-Baz, Rabih A. Nassar Plasmapheresis in asparaginase-induced hypertriglyceridemia Transfusion 2008;48:1227-1230.



CASO CLÍNICO

RARA COMPLICACIÓN EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE

REYES RODRÍGUEZ V¹, CAMPANO GARCÍA A¹, ANDRÉS HERNÁNDEZ N¹, GÓMEZ CORNEJO DÍAZ F¹, GONZÁLEZ D²,
ANGOMÁS JIMÉNEZ EB¹, FERNÁNDEZ E¹, GUTIÉRREZ PÉREZ O¹, CANTALAPIEDRA DÍEZ A¹, DE LA FUENTE GRACIANI³,
CIDONCHA MORCILLO B¹, BONIS IZQUIERDO E¹, FERNÁNDEZ FONTECHA E¹, POZAS MAÑAS MA¹, AREFI M¹,
TORRES NIETO MA², GARCÍA FRADE URÍA LJ¹.

¹Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega Valladolid.

²Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitario Río Hortega Valladolid.

³Servicio de Hematología Hospital Clínico Universitario Valladolid

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de células plasmáticas son un grupo de entidades caracterizadas por la proliferación neoplásica de un solo clon de células plasmáticas, que producen típicamente una inmunoglobulina monoclonal. Pueden presentarse como una lesión única (plasmocitoma solitario) o como lesiones múltiples (mieloma múltiple (MM)). Los plasmocitomas solitarios se presentan con mayor frecuencia en el hueso, pero también en tejidos blandos (extramedular), sobre todo en la región de la cabeza y el cuello, y menos frecuentemente en el tracto gastrointestinal, vejiga urinaria, sistema nervioso central, tiroides, senos, testículos, glándula parótida, nódulos linfáticos y la piel [1- 4]. Los plasmocitomas extramedulares se observan en aproximadamente el 7% de los pacientes con MM en el momento del diagnóstico [5,6] y pueden presentarse como masas subcutáneas grandes y púrpuras [7]; los xantomas planos que involucran los pliegues de palmas y/o plantas de los pies pueden representar un fenómeno paraneoplásico [8]; las espículas cutáneas, compuestas en parte de la proteína monoclonal, rara vez suelen aparecer [9].

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 66 años, sin antecedentes personales de interés, que ingresó en julio de 2013 por cuadro de dolor lumbar de dos meses de evolución tras caída accidental, dolor óseo intenso en hombro derecho en relación con fractura de húmero proximal y fiebre. En analítica: Hemoglobina 8.9 g/dl, leucocitos 11.000/ μ L (neutrófilos 77%, linfocitos 15%, monocitos 4%, basófilos 4%), plaquetas 196.000/ μ L, creatinina 2.42 mg/dl, calcio total 8.12 mg/dl (iónico 5.33 mg/dl), ferritina 343 ng/ml, proteínas totales 10.4 g/dl, IgG 6960 mg/dl, IgA <7 mg/dl, IgM 6 mg/dl, beta 2 microglobulina 14.9 mg/L; en el proteinograma en suero, gammapatía monoclonal IgG lambda de 5 g/dl; en el proteinograma en orina se observaron dos componentes monoclonales, el más anódico caracterizado como cadenas ligeras lambda (0.09 g/L) y el más catódico caracterizado por IgG lambda (0.045 g/L). En frotis de sangre periférica se observó un 32% de células de pequeño-intermedio tamaño, con citoplasma hiperbasófilo agranular y presencia de arcoplasma, núcleo con cromatina organizada en grumos, algunas células binucleadas; compatible con leucemia de células plasmáticas/MM leucemizado. Por citometría de flujo en sangre pe-



riférica: se detectó un 32% de células plasmáticas CD38+, clonales clgG lambda++, CD56+, CD45+d, CD19+. Se hizo un aspirado de médula ósea con los siguientes hallazgos: Llamativa hiper celularidad global a expensas de una población de células plasmáticas que supone el 82% del total contabilizado; compatible con mieloma múltiple. Por citometría de flujo en médula ósea: se detectó un 69% de células plasmáticas CD38+, clonales clgG lambda++, CD56+, CD45+d, CD19+. En el estudio radiológico, se observó afectación ósea en parrilla costal izquierda y en húmero derecho.

Con el diagnóstico de Leucemia de Células Plasmáticas secundaria a Mieloma Múltiple, se inició tratamiento por Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona, recibiendo un total de 6 ciclos (fue necesario ajustar por miopatía esteroidea) y obteniendo respuesta objetiva con persistencia de pequeño pico monoclonal de 0.4 g/dl. Tras el cuarto ciclo se hizo la recogida de células progenitoras hematopoyéticas.

En marzo de 2014 se realizó trasplante autólogo (autoTPH) como consolidación con acondicionamiento según esquema BUME 8. Presentó injerto de leucocitos el día +11 y plaquetas el día +13. Tuvo las siguientes complicaciones: fiebre, colonización digestiva por *Candida glabrata*, toxicidad digestiva grado 3 de la OMS y mucositis grado 3 de la OMS.

En resonancia magnética de cuerpo entero de control tras autoTPH realizada en abril de 2014, se observó fractura patológica de los cuerpos vertebrales D12 y L1 y lesión ósea humeral derecha en relación con infiltración ósea por MM. Dado que la paciente no presentaba otros datos de actividad de la enfermedad en este momento (médula ósea en remisión completa y ausencia de otras afectaciones en pruebas radiológicas), se decidió administrar radioterapia local (46 Gy en total).

En mayo de 2018, en la exploración física se objetivó la aparición de dos nódulos en brazo derecho, uno violáceo levemente doloroso y otro de aspecto ampolloso, y otras lesiones violáceas en cuello y zona escapular. El estudio histológico mostró infiltración dérmica e hipodérmica por una neoplasia de células plasmáticas, en general, bien diferenciadas con algunas células más inmaduras, con restricción de cadenas ligeras lambda y secreción de IgG y que muestran positividad para ciclina D1, CD56 y CD138 y negatividad para p53; el índice de proliferación celular con Ki67 en torno al 1%. El diagnóstico fue de infiltración cutánea por neoplasia de células plasmáticas con expresión de cadenas ligeras lambda e IgG.

Conocidos los resultados de Anatomía Patológica, se pidió un PET-TC, en el que se visualizaron focos hipermetabólicos correspondientes con infiltración en: cadena ganglionar laterocervical baja/supraclavicular izquierda (SUVmax=15,8), lesión nodular cutánea posterior al músculo trapecio izquierdo (SUVmax=15,0), ambas cadenas ganglionares axilares (SUVmax=15,3 en el lado derecho y SUVmax=7,0 en el izquierdo), hiliomediastino (SUVmax=7,4), región bicipital derecha (SUVmax=7,5), cadena ilíaca externa derecha (SUVmax=11) e izquierda (SUVmax=3,8), cadena inguinal derecha (SUVmax=12,0); todo ello sugerente de infiltración ganglionar supra e infradiaphragmática.

En junio de 2018, tras objetivarse recaída extramedular por Anatomía Patológica y PET-TC, se decidió iniciar Lenalidomida-Dexametasona. Actualmente, lleva 9 ciclos de este tratamiento. En PET-TC de control realizado en enero de 2019 se ha comprobado respuesta metabólica completa y en estudio de médula ósea en febrero de 2019 remisión completa.

CONCLUSIONES

La gran mayoría de los pacientes con MM se presentan con anemia, disfunción renal, hipercalcemia y/o lesiones óseas líticas. Aunque la médula ósea es la más afectada, la afectación extramedular tiene un fuerte valor pronóstico.

La afectación de la piel es una complicación poco frecuente del MM que, generalmente, se manifiesta durante la fase final de la enfermedad. Hasta la fecha, sólo se han informado pocas series de casos, no existiendo un estándar de atención para pacientes con afectación cutánea por MM.

Por tanto, con una supervivencia mediana de menos de 1 año desde el momento del diagnóstico, el MM con compromiso cutáneo sigue siendo un desafío terapéutico con un pronóstico desfavorable [10].



BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds), IARC Press, Lyon 2001.
2. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 2004; 124:717.
3. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375.
5. Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010; 21:325.
6. Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* 2011; 29:3805.
7. Malysz J, Talamo G, Zhu J, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma (MM): A case series with clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74:878.
8. Szalat R, Arnulf B, Karlin L, et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood* 2011; 118:3777.
9. Satta R, Casu G, Dore F, et al. Follicular spicules and multiple ulcers: cutaneous manifestations of multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:736.
10. Jurczynszyn A, Olszewska-Szopab M, Hungria M et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma: a multi-institutional retro-spective study of 53 patients. *Leukemia & Lymphoma* 2016; 57(9): 2071–2076.



CASO CLÍNICO

RETOS EN LA MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) MEDIANTE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B (LAL-B) EN TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA DIRIGIDA (ID)

YEGUAS BERMEJO A¹, MARTÍN GARCÍA-SANCHO A¹, PUIG MORÓN N¹, LEOZ ALLEGRETTI MP¹,
HIGUERO SAAVEDRA V¹, AIRES MEJÍA I¹, CASQUERO HERNÁNDEZ C¹, LÓPEZ CORRAL L¹, PÉREZ LÓPEZ E¹,
MARTÍN LÓPEZ AA¹, LÓPEZ CADENAS F¹, REDONDO GUIJO A¹, VEIGA VAZ A¹, SOBEJANO FUERTES E¹,
RIVERA DELGADO D¹, AZIBEIRO MELCHOR R¹, PRESA MORALES D¹, FONSECA SANTOS M¹,
HERNÁNDEZ-RIVAS JM¹, GONZÁLEZ DÍAZ M¹, VIDRIALES VICENTE MB¹

¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la EMR es el factor pronóstico independiente más importante en la LAL-B, para cuya detección se emplean técnicas de citometría de flujo multiparamétrica (CMF) y moleculares. La ID con Blinatumomab (el primero de los anticuerpos BITE comercializados, que presenta doble especificidad anti-CD19/CD3) e Inotuzumab ozogamicina (anticuerpo monoclonal anti-CD22 combinado con calicheamicina) son una opción de rescate para los pacientes que presentan EMR persistente. Estos tratamientos han logrado alcanzar elevadas tasas de negatividad de EMR, lo que se traduce en una mayor supervivencia y posibilidad de proceder al trasplante de progenitores hematopoyéticos en la mejor respuesta posible. Sin embargo, algunos pacientes recaen con blastos que han perdido la expresión de CD19 y/o CD22. Estos mecanismos de resistencia deben tenerse presentes al monitorizar la EMR mediante técnicas de CMF en los pacientes sometidos a estas inmunoterapias.

CASO CLÍNICO

Presentación del caso: Mujer de 72 años, sin antecedentes de interés, que consulta en octubre del 2016 por dolor óseo generalizado de 2 meses de evolución, astenia y ocasional sudoración nocturna. La exploración física fue normal, pero en el hemograma se objetivó pancitopenia (hemoglobina, 10.6 g/L; leucocitos, $0.69 \times 10^9/L$ (neutrófilos, $0.22 \times 10^9/L$); plaquetas, $37 \times 10^9/L$), sin blastos ni otras alteraciones en el frotis. La paciente ingresó para su estudio.

Pruebas complementarias: Se realizó un estudio analítico completo y como datos relevantes cabe destacar una LDH (269 U/L [135-214]) y PCR (2.23 [0.1-0.8]) ligeramente aumentadas, un hipotiroidismo subclínico (TSH 7.7, T4 normal), y un perfil férrico de trastorno crónico. El resto de los resultados fueron normales (vitamina B12 y fólico, función hepática y renal, proteinograma, coagulación y serologías de virus hepatotropos, VIH, CMV y parvovirus B19). La radiografía de tórax fue normal y la RNM de columna dorsolumbar detectó discopatía degenerativa L4/L5 y datos sugerentes de enfermedad de la médula ósea. Se realizó un aspirado medular, que fue diagnóstico, con una infiltración por un 90% de blastos linfoides



de tamaño grande, con nucleolos prominentes y citoplasma amplio con alguna vacuola, compatibles con LAL B (L2 de la FAB). El estudio inmunofenotípico detectó la infiltración por un 30% de blastos con fenotipo de *LAL común*, *EGIL B-II* (fenotipo: cyCD79α+, CD45+d, TdT+, CD34+, CD19+, CD10++, CD20-/d, CD22+d, CD38+, CD7-, sIgM-, cyIgM-, cyCD3-, CD3-, CD13-, CD33-, CD117-, CD66-, CD15-, NG2-, CyMPO-, CD56-, CD24-, CD9+, CD58-, CD15-, CD65-, CD123+d, CD81+ y CD21-). El cariotipo fue normal (46XX [18]), y el estudio FISH (t(9;22) y t(1;19)) y los reordenamientos 11q23MLL y BCR-ABL1 fueron negativos. El estudio inmunofenotípico descartó infiltración del LCR por blastos.

Diagnóstico: LAL-B común Ph negativo.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La paciente inició tratamiento según el protocolo PETHEMA-LAL-OLD-07. Los aspirados de médula de los días +14, +35 y +60 de la inducción estaban en remisión completa (RC) morfológica con EMR positiva (5.3%, 1% y 0.12% respectivamente). Durante la aplasia presentó varias complicaciones infecciosas (infección urinaria por *Klebsiella pneumoniae* e infección respiratoria por *rinovirus*) y deterioro prerrenal, por lo que tuvo un ingreso prolongado (2.5 meses) y se retrasó el inicio del 1º ciclo de consolidación. El tratamiento fue bien tolerado durante los 3 ciclos de consolidación y presentó 2 episodios de neutropenia febril sin foco con buena respuesta a la antibioterapia empírica.

En la reevaluación tras el 3º ciclo de consolidación persistía la EMR positiva (0.04%), por lo que comenzó tratamiento con Blinatumomab. Siguiendo el protocolo, fue hospitalizada para tratamiento, y presentó toxicidad neurológica con un episodio de tiritona durante la infusión que cedió con dexametasona y leve temblor en reposo en ambas manos sin llegar a precisar tratamiento. En la reevaluación tras el 1º ciclo, alcanzó EMR negativa (sensibilidad (S) 10⁻⁴). El 2º ciclo transcurrió sin incidencias y en el 3º tuvo un pico febril probablemente 2º a la infusión del fármaco (autolimitado, con reactantes de fase aguda normales y resuelto con dexametasona). En la reevaluación tras el 3º ciclo, se detectó una nueva población de células blásticas CD19- (0.07%), que tenían además una menor intensidad de expresión de CD20, siendo el resto del fenotipo similar al del diagnóstico. En los linfocitos B normales (0,05%) se conservó la intensidad de la expresión de CD19, y la celularidad global medular residual estaba conservada. Pero el porcentaje de blastos aumentó tras el 4º ciclo (2,9%) constatándose además recaída morfológica (21% blastos).

Dada la evolución, se inició tratamiento con Inotuzumab ozogamicina, que se administró sin eventos adversos reseñables, y tras el 1º ciclo la paciente alcanzó de nuevo RC con EMR negativa (S 10⁻⁴). El tratamiento, según lo esperado, fue mucho más mielotóxico, precisando en los siguientes ciclos soporte transfusional con hemoderivados y G-CSF, el cual se interrumpió tras el 4º ciclo debido a una hemorragia digestiva alta secundaria a una úlcera gástrica. Pero en el aspirado medular de control previo al siguiente ciclo programado (5º), se detectó de nuevo la aparición de células blásticas CD19- CD20+dim CD34+ (0,55%). En esta ocasión todos los blastos habían perdido la expresión de CD22, y se detectaban 2 poblaciones bien diferenciadas: una minoritaria (9%) que mantenía la expresión de CD10 como en el diagnóstico, y la mayoritaria (91%), que era CD10-. La paciente no era ya candidata a terapia de rescate, y se inició tratamiento paliativo con 6-Mercaptopurina + Metotretaxo, con progresión de la enfermedad, siendo el éxito 2 meses después.

CONCLUSIONES, DISCUSIÓN O INTERÉS DEL CASO CLÍNICO

En la actualidad cada vez es más frecuente el uso de la ID como terapia de rescate en los pacientes con LLA-B refractaria o con EMR persistente. En nuestro caso, ambos tratamientos inmunoterápicos permitieron alcanzar de nuevo la RC con negativización de la EMR. Nuestra paciente no era candidata a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos por la edad, pero sí se logró prolongar su supervivencia, resultando el Blinatumomab más neurotóxico y el Inotuzumab más mielotóxico, aunque ambos permitieron un manejo ambulatorio.



Se trata por tanto de tratamientos altamente eficaces, aunque se ha descrito que alrededor de un 10-30% de los casos desarrollan mecanismos de escape reapareciendo blastos CD19- o CD22-. Este fenómeno, que se ha descrito también tras terapia con CAR-T-cells, puede ocurrir por diferentes mecanismos. Cabe la posibilidad de que se seleccione una subpoblación más inmadura CD19- que ya estuviera presente en el momento del diagnóstico, o que se produzca un evento molecular que impida la exportación del CD19 desde el retículo endoplásmico a la membrana de la célula. También podría producirse resistencia de la enfermedad por la aparición de mutaciones que alterasen el epítipo al que se une el fármaco o, aunque con menos frecuencia, se produzca un escape por “switch” a línea mieloide. El caso planteado es muy ilustrativo de los problemas que pueden surgir durante la monitorización de la EMR en la LLA-B mediante CMF tras ID, y pone de manifiesto el alto grado de experiencia y atención que son necesarios para evitar errores en la detección de nuevas poblaciones que podrían surgir con un fenotipo diferente.

FIGURA

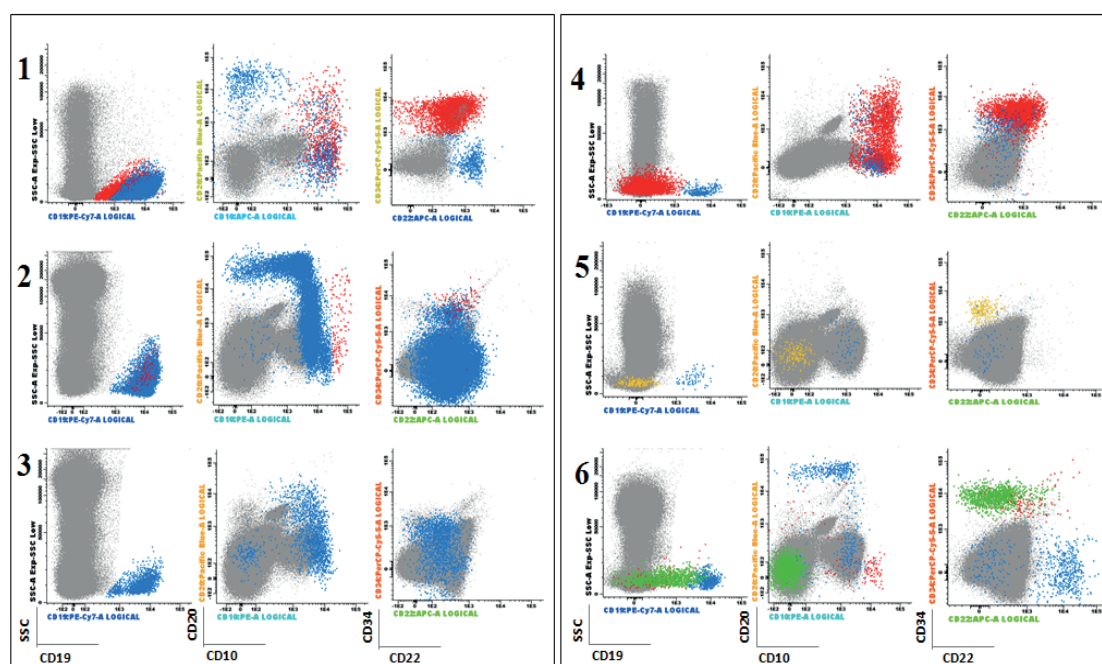


Ilustración de los dot plots del análisis por CMF al diagnóstico y en la monitorización de la EMR. 1 Diagnóstico (23% blastos); 2 Evaluación antes de iniciar Bln (EMR 0.04%); 3 Evaluación antes del 2º ciclo de Bln (EMR negativa, S 10⁻⁴); 4 Evaluación tras el 4º ciclo de Bln (EMR 2.9%); 5 Evaluación tras el 1º ciclo de IO (EMR negativa, S 10⁻⁴); 6 Evaluación antes del 5º ciclo de IO (EMR 2.9%). Población azul: linfocitos B normales; Población roja: blastos; Población verde: clona de blastos CD10; Población amarilla: precursores mieloide; Población gris: celularidad medular residual. CMF = citometría de flujo multiparamétrica, EMR = enfermedad mínima residual, Bln = Blinatumomab, IO = Inotuzumab ozogamicin, S = sensibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Incorporating Immunotherapy Into the Treatment Strategies of B-Cell Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: The Role of Blinatumomab and Inotuzumab Ozogamicin. Kantarjian et al. ASCO Educational Book 2018; (38):574-578.
- Resistance to anti-CD19/CD3 BiTE in acute lymphoblastic leukemia may be mediated by disrupted CD19 membrane trafficking. F Braig et al. Blood, 5 January 2017, volumen 126, number 1.
- Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. N Gökbüget et al. Blood, April 2018, volumen 131, number 14.
- Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. M Bruggemann and M Kotrova. Blood advances. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017:13-21.



CASO CLÍNICO

**SENSIBILIZACIÓN RH POR TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS.
A PROPÓSITO DE UN CASO**

PÉREZ MARTÍNEZ, C.¹, DE LA FUENTE GRACIANI, I.¹, PÉREZ GONZÁLEZ, S.¹, GÓMEZ GARCÍA, L.M.¹,
CABALLERO BERROCAL, J.C.¹, CUELLO GARCÍA, R.¹, GARCÍA DE COCA, A.¹, CEBEIRA MORO, M.J.¹,
BOMBÍN CANAL, C.¹, BOURGEOIS GARCÍA, M.¹, GOLVANO GUERRERO, E.M.¹, ACEVEDO GARCÍA, R.¹,
GARCÍA BACELAR, A.¹, PEÑARRUBIA PONCE, M.J.¹

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

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de una paciente mujer de 70 años exfumadora desde hace 20 años y con antecedentes médicos de hipertensión arterial y dislipemia.

Acude al Servicio de Urgencias por presentar distensión abdominal en aumento de 2 semanas de evolución y disnea de moderados esfuerzos en las últimas 72 horas. En la exploración física llama la atención la abolición del murmullo vesicular en lóbulo inferior del pulmón derecho y la presencia de ascitis a tensión sin otros datos significativos.

Se realiza ecografía abdominal donde se observa tumoración heterogénea con componente sólido y quístico de 9x7cm, de probable origen anexial y ascitis en cantidad moderada. El estudio de TAC Body muestra derrame pleural derecho, gran cantidad de líquido ascítico y trabeculación de la grasa omental e implantes peritoneales múltiples de hasta 2.4cm. Los resultados anatomopatológicos y el estudio de extensión confirman la presencia de adenocarcinoma seroso de ovario estadio IV.

Tras valoración del caso de forma conjunta por parte de Ginecología y Oncología, se decide inicio de tratamiento quimioterápico según esquema Carboplatino-Paclitaxel previo a la realización de cirugía.

En el día +20 del primer ciclo de tratamiento quimioterápico la paciente presenta anemia secundaria a quimioterapia, precisando transfusión de hematíes. Previo a la transfusión se comprueba que no ha recibido transfusiones previas y se realiza estudio de grupo ABO/Rh y fenotipo Rh con resultado de grupo A negativo. Fenotipo Rh: (C- E- c+ e+ Cw- K-), así mismo se realiza escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) que es negativo.

Durante el tratamiento oncológico recibe transfusión de componentes sanguíneos en numerosas ocasiones realizando de forma sistemática previo a las transfusiones comprobación del grupo sanguíneo y escrutinio de anticuerpos irregulares.

Como hallazgo casual en uno de los estudios pre-transfusionales realizados se detecta EIA positivos (**Imagen 1**), realizándose panel de identificación de 11 células en antiglobulina (**Imagen 2**) y objetivándose la presencia de un anticuerpo anti-D. Se descarta inmunización en relación con embarazos ya que los EAI previos fueron todos negativos.

Revisando los datos recogidos en banco de sangre se comprueba que la paciente ha recibido concentrados de hematíes todos ellos Rh negativos. Sin embargo, revisando la transfusión de otros componen-



tes sanguíneos se objetiva la transfusión en episodio transfusional previo de una unidad de plaquetas Rh+, que fue la causa de la sensibilización Rh (anti-D) del receptor.

DISCUSIÓN

La transfusión de unidades de plaquetas de donantes Rh+ a pacientes Rh- conlleva un riesgo de sensibilización a los antígenos Rh eritrocitarios de hasta un 19%. A pesar de que las plaquetas no expresan antígenos Rh en su superficie, cada unidad de plaquetas contiene entre 0.3-1ml de glóbulos rojos que podrían ocasionar la sensibilización del receptor.

Es especialmente importante prevenir la inmunización Rh resultante de la transfusión de plaquetas en las niñas y mujeres en edad reproductiva mediante la transfusión de plaquetas Rh negativas o por medio de la inmunoprofilaxis anti-D para prevenir la formación de anticuerpos anti-Rh que en caso de embarazo con feto Rh positivo podría ocasionar enfermedad hemolítica del feto/recién nacido.

De acuerdo con la información disponible hasta la fecha, los pacientes oncológicos que reciben tratamiento quimioterápico presentan un menor grado de sensibilización a los antígenos Rh eritrocitarios con motivo de la inmunosupresión que presentan. Este grupo de pacientes tendría un riesgo de aloinmunización muy inferior al 19% sin desarrollar en algunos casos sensibilización a los antígenos Rh, pero que debe tenerse en cuenta.

IMÁGENES COMPLEMENTARIAS

Muestra : 3123491

Nombre: - Apellido: -
Sexo: - Fecha nacimiento: - ID Hospitalario: -

Perfil : 4 ESCRUTINIO

Fecha ejecución: 11/12/2018 14:36:11 Estado: Exportada Estado CC: Pasa y Exportado
Ejecutada por: 09330307N Modificada por: - Leída por: 09330307N
Analizador (SN): 0000895 Analizador (name): ERYTRA895

Interpretación del perfil
IA:Pos.

LOT: 168.01 2019-08

IA C:Pos.

Reactivos	Nombre	ID	Lote	Caducidad
I		027590020238	*023	02/01/2019
II		028090020234	*023	02/01/2019
III		028190020233	*023	02/01/2019
IV		028290020232	*023	02/01/2019

La interpretación no ha sido modificada.

erytra

Imagen 1. Estudio de anticuerpos irregulares (EAI) con resultado positivo.



Panel de identificación de 11 células en antiglobulina compatible con anticuerpo anti-D.

Muestra : 3123491

Nombre: - Apellido: -
Sexo: - Fecha nacimiento: - ID Hospitalario: -

Perfil : 5 IDENTIF 11C COOMBS

Fecha ejecución: 12/12/2018 02:20:59 Estado: Exportada
Ejecutada por: 09257383K Modificada por: - Leída por: 09257383K
Analizador (SN): 0000895 Analizador (name): ERYTRA895

Interpretación del perfil
AC C:Neg.

Panel 1: 11C Coombs

LOT: 134.01 2019-07

3+	-	3+	-	4+
1	2	3	4	5

Panel 2: 11C Coombs

LOT: 134.01 2019-07

3+	-	-	-	-
6	7	8	9	10

Panel 3: 11C Coombs

LOT: 134.01 2019-07

4+				
11				

Imagen 2. Panel de identificación de 11 células en antiglobulina compatible con anticuerpo anti-D.

CONCLUSIONES

De este caso clínico se deduce que en un escenario ideal todos los pacientes RhD negativos deberían recibir transfusión de unidades de plaquetas provenientes de donantes RhD negativos.

En aquellos casos en los que no exista otra opción y se transfunden componentes RhD positivos debe prestarse especial atención a niñas y mujeres en edad fértil, donde estaría indicada la inmunoprofilaxis antiD para evitar aloinmunizaciones, no siendo necesaria en varones o mujeres en edad no gestacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liunbruno, G., Bennardello, F., Lattanzio, A., Pic-coli, P. & Rossetti, G. (2009) Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. Blood Transfusion, 7, 132–150.
2. Schiffer, C.A., Anderson, K.C., Bennett, C.L., Bern-stein, S., Elting, L.S., Goldsmith, M., Goldstein, M., Hume, H., McCullough, J.J., McIntyre, R.E., Powell, B.L., Rainey, J.M., Rowley, S.D., Rebull, P., Troner, M.B. & Wagon, A.H. (2001) Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology, 19, 1519–1538.



3. Vassallo, R., Bachowski, G., Benjamin, R.J., Borge, D., Dodd, R., Eder, A., Eastvold, P.J., Goldberg, C., Hopkins, C.K., Lima, J., McLaughlin, L.G.S., Miller, Y.M., Pisciotto, P., Shaikh, S., Stramer, S. & Westra, J. (2013) A Compendium of Transfusion Practice Guidelines. American Red Cross. Available at: http://www.redcrossblood.org/sites/arc/files/59802_compendium_brochure_v_6_10_9_13.pdf (accessed 01 November 2015).
4. Qureshi, H., Massey, E., Kirwan, D., Davies, T., Robson, S., White, J., Jones, J. & Allard, S. (2014) BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion Medicine*, 24, 8–20.



CASO CLÍNICO

SÍNDROME DE BING-NEEL: UNA ALTERACIÓN NEUROLÓGICA INFRECIENTE EN LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

TORRES TIENZA, A; DÍAZ VALDÉS, J; CASTILLO ROSA, J.C; ZATO HERNÁNDEZ, E; GARCÍA MATEO, A; VALENCIA, S; MARCELLINI ANTONIO, S; OLIVIER CORNACCHIA, C; LORENZO JAMBRINA, A; QUEIZÁN HERNÁNDEZ, J.A.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario de Segovia

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Bing-Neel es una manifestación clínica infrecuente en pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström (MW) con muy pocos casos descritos en la literatura y con una presentación clínica muy heterogénea^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente mujer de 72 años de edad diagnosticada de Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto tipo IgM en Abril de 2017, con progresión a Macroglobulinemia de Waldenström en Mayo de 2018. En ese momento, no cumplía criterios de necesidad de tratamiento activo y se inició seguimiento clínico-biológico evolutivo.

La paciente presenta alteraciones neurológicas de 6 meses de evolución consistentes en debilidad generalizada, fundamentalmente de miembros inferiores e inestabilidad de la marcha con empeoramiento brusco de dicha sintomatología en el último mes, con limitación importante de las actividades básicas diarias; motivo por el cual se solicitan pruebas complementarias para filiación etiológica.

Entre las exploraciones complementarias solicitadas, se realiza una punción lumbar en la cual se objetivó por Citometría de Flujo, la presencia de 3.9 de células/ μ l, de las cuales un 18.9 % de linfocitos B clonales con el siguiente inmunofenotipo: FSC/SSC intermedio, CD19+, CD20+, CD45+, slgKappa+, slgLAmida-, CD38-, slgM+, CD27-. Así mismo, se realizó estudio HIS en el cual no se objetivó alteraciones PAX5, aunque sí mostró un 5% de células con delección en t(14q32), un 3% de células con delección en 6q21 y un 3% de células con delección en 6q23.

Los hallazgos mencionados fueron compatibles con afectación del Sistema Nervioso Central por Macroglobulinemia de Waldenström, diagnosticándose por tanto, de Síndrome de Bing-Neel.

DISCUSIÓN

El Síndrome de Bing-Neel (BNS) es una entidad con una presentación clínica muy heterogénea, con una sintomatología clínica muy variada, pudiéndose presentar como cefalea, parestesias, alteraciones de la marcha y síntomas psiquiátricos². En la mayoría de los casos existe un decalaje de meses y hasta un año, desde que se inicia la sintomatología hasta el diagnóstico². Su incidencia es desconocida, dado que existen escasos casos descritos, y se ha observado que dicho síndrome puede aparecer en pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström asintomáticos estando en situación de remisión completa o con enfermedad estable^{2,3}, y como primera manifestación de la Macroglobulinemia de Waldenström^{1,3}.



No se ha establecido un consenso sobre los criterios diagnósticos de BNS, pero sí hay una aceptación sobre las recomendaciones para establecer el diagnóstico, siendo imprescindible: una biopsia del Sistema Nervioso Central (SNC) que demuestre afectación por Macroglobulinemia de Waldenström, o la realización de Citometría de Flujo (CMF) del Líquido Ceforraquídeo (LCR) con hallazgos de linfocitos B monoclonales compatibles con dicha entidad. Así mismo, se ha observado a través de estudios por biología molecular, que la mutación MYD88 está presente hasta en el 97% de los pacientes con MW, detectándose incluso en el L.C.R². La imagen radiológica por Resonancia Magnética (IRM), por sí sola, no es suficiente para el diagnóstico, pero sirven para apoyar la sospecha diagnóstica y descartar otras patologías a nivel del SNC.

Del mismo modo, no hay unos criterios establecidos de inicio de tratamiento en BNS, pero lo que sí está claro es que se debe de ofrecer tratamiento a los pacientes con sintomatología clínica, teniendo como objetivo principal la mejoría clínica del paciente sin ser obligatorio alcanzar negativización de células patológicas en LCR.

Laurence Simon y cols³. describen, tras un análisis de 44 casos de pacientes, que no existen diferencias significativas en la respuesta global al tratamiento de primera línea entre varios esquemas empleados, como Metotrexate y/o Citarabina, terapia intratecal, y Rituximab en varias combinaciones con quimioterápicos. Así mismo, se ha descrito la eficacia del Ibrutinib en varios casos descritos en la literatura en pacientes con esta entidad^{3,4,5}, y con buena penetrancia de la barrera hematoencefálica⁶.

En el caso clínico descrito cabe destacar que ante una paciente con estas características, lo primero que nos planteamos fue la presencia de procesos interrecurrentes o síndrome paraneoplásico, y llama la atención que el hallazgo final fuera la infiltración del Sistema Nervioso Central (S.N.C.), por una patología como la Macroglobulinemia de Waldenström, con una incidencia muy baja y, mucho más infrecuentes aun, su infiltración del S.N.C.

CONCLUSIONES

El Síndrome de Bing Neel es una manifestación rara en los pacientes con MW, que puede manifestarse de forma muy diversa y con una presentación incluso previa al diagnóstico de MW.

Debemos de sospecharlo en pacientes con síntomas neurológicos inexplicables en pacientes con MW, aun en ausencia de cualquier otro dato sugerente de progresión.

El tratamiento en esta entidad sigue siendo un reto, con estudios recientes que confirman que Ibrutinib puede constituir una terapia atractiva para estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castillo JJ, D'Sa S, Lunn MP, et al. Central nervous system involvement by Waldenström macroglobulinaemia (Bing- Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study. *Br J Haematol*. 2016;172 (5):709-715.
2. Minnema C.M, Kimby E, D'Sa S, Fornecker LM, Poulain S, Snijders JT et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. *Haematologica* 2017. Volume 102(1):43-51.
3. Simon L, Fitsiori A, Lemal R, et al. Bing- Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Haematologica*. 2015;100(12):1587-1594.
4. Hartsell L, Janes A, Larck C, Park S, Arnall JR. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome, a complication of Waldenström macroglobulinemia: Patient case report. *J Oncol Pharm Practice* 0(0) 1–6.
5. Boudin L, Patient M, Roméo E, Bladé JS, Jauréguiberry JP. Efficacy of ibrutinib as first-line treatment of tumoral Bing–Neel syndrome
6. Wiley J, Ltd S. Ibrutinib penetrates the blood brain barrier and shows efficacy in the therapy of Bing Neel syndrome. *British Journal of Haematology*, 2016.



CASO CLÍNICO

**SÍNDROME DE MARCHIAFAVA-MICHELI.
A PROPÓSITO DE UN CASO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA**

GARCÍA BACELAR, A., BOURGEOIS GARCÍA, M., CUELLO GARCÍA, R., BOMBÍN CANAL, C., CEBEIRA MORO, M.J.,
GARCÍA DE COCA, A., DE LA FUENTE GRACIANI, I., GÓMEZ GARCÍA, L.M., GOLVANO GUERRERO, E.M.,
CABALLERO BERROCAL, J.C., PÉREZ GONZÁLEZ, S., PÉREZ MARTÍNEZ, C., ACEVEDO GARCÍA, R.M.,
PEÑARRUBIA PONCE, M.J.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) o síndrome de Marchiafava-Micheli es una rara y muy grave enfermedad, con una incidencia aproximada de 1-5 casos por millón de habitantes/ año. La edad media de aparición se sitúa entre los 30-50 años, con una distribución de sexos similar.

El comienzo suele ser insidioso y la enfermedad tiene un curso crónico, con brotes recurrentes y una supervivencia media sin tratamiento de 10-15 años tras el diagnóstico.

Se debe a una mutación somática del gen PIG-A, situado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.1). Es un trastorno caracterizado por una proliferación clonal y adquirida de la célula madre hematopoyética pluripotente. Dicha mutación condiciona la carencia total o parcial en la síntesis de glicosilfosfatidil-inositol clase A (GPI-A), una molécula que ancla las proteínas en la membrana de las células sanguíneas, provocando una reducción o ausencia completa de las proteínas reguladoras de complemento ligadas a GPI (como el CD55 y CD59). El déficit de GPI-A produce una activación incontrolada del complemento que provoca crisis intermitentes de hemólisis intravascular. Clínicamente es una enfermedad polimorfa, caracterizada por un síndrome hemolítico crónico, insidioso con exacerbaciones que suelen aparecer durante el sueño después de situaciones desencadenantes: infecciones, esfuerzo físico, vacunaciones o ingesta de ácido acetilsalicílico. Las crisis de agudización agravan el cuadro anémico, produciendo cefaleas, fiebre, dolor abdominal y orinas colúricas. La HPN es una enfermedad excepcional en ancianos, existiendo casos aislados descritos en distintas series publicadas, y además se asocia a mayor frecuencia de eventos trombóticos a esta edad.

Presentamos el caso clínico de un varón de 73 años remitido desde el Servicio de Medicina Interna por sospecha de anemia hemolítica autoinmune con estudio inmunohematológico discrepante.

CASO CLÍNICO

Entre sus antecedentes personales destacan la hipertensión arterial esencial de larga evolución, hipertrofia benigna de próstata, estenosis de canal lumbar, dilatación aneurismática de aorta torácica inferior y abdominal superior, hernia de hiato, hemorragia digestiva alta secundaria a úlceras en unión gastroesofágica en el contexto de uso de ácido acetil salicílico. Seguimiento por la unidad de Enfermedades Infecciosas por osteomielitis que precisó drenaje quirúrgico con varios trayectos fistulosos a región escrotal y pene con múltiples recidivas.



EXPLORACIÓN FÍSICA

Regular aspecto general, con palidez mucocutánea marcada y estable hemodinámicamente. Tª 37,4. Disminución de murmullo vesicular generalizado con crepitantes bibasales. No visceromegalias. Adenopatías inguinales aumentadas de consistencia. Resto dentro de límites normales

Pruebas complementarias

Analítica: Hemograma: hemoglobina 6.2 gr/dl, Htco 20.3%, VCM 101 fl, HbCM 30.8 pg, reticulocitos 5.57%, IPR 1.2, leucocitos 7.770/mm³, plaquetas 121.000/mm³.

Bioquímica: glucosa 114 mg/dl, creatinina 1.34 mg/dl, proteínas totales 7.4 g/dl, albúmina 3.30 g/dl, bilirrubina total 1.30 mg/dl, Bilirrubina directa 0.51 mg/dl, Bilirrubina indirecta 0.79 mg/dl, LDH 963 U/l, PCR 125.4mg/l, haptoglobina <8.06 mg/dl.

Coagulación: INR 1,37, IP 63%, TP 17.9 seg.

Estudio inmunohematología: Grupo Rh (Gel- Test): O positivo. Fenotipo C- c+ E+ e+ Cw- K-.

Paneles de identificación de 11 células: Fase antiglobulina. (Gel-Test): negativo.

TCD polivalente. Eluido (DiaCidel) y paneles de identificación: (Gel- Test): Negativo.

Mielograma: médula ósea con disminución importante de la serie eritroide e hiperplasia mieloide. Serie megacariocítica disminuida. Hierro sideroblástico aumentado.

Citometría de flujo: en la muestra de sangre periférica analizada se detecta clon HPN en: 15% de hematíes, de los cuales todos son tipo III (CD59-, CD55 no valorable), 98% de segmentados y 98% de monocitos.

DIAGNÓSTICO

Hemoglobinuria paroxística nocturna.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

El paciente se encuentra estable hemodinámicamente en la actualidad y está a la espera de iniciar tratamiento en un ensayo clínico de HPN.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un varón de 77 años con anemia hemolítica y estudios inmunohematológicos discrepantes, en contexto de infección respiratoria y osteomielitis crónica.

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara, inicialmente englobada en el grupo de las anemias hemolíticas adquiridas por la sensibilidad de los hematíes a la lisis mediada por complemento.

Su historia natural es variable, pero con alta morbilidad, siendo la trombosis la principal causa de muerte. Las complicaciones debidas a fallo medular, insuficiencia renal e hipertensión pulmonar contribuyen a la mortalidad.

Hasta hace poco tiempo, el diagnóstico se realizaba con la prueba de acidificación del suero o test de Ham y la prueba de la sucrosa, pero actualmente el método de elección para el diagnóstico de la HPN es la citometría de flujo de alta sensibilidad, utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas ancladas por GPI en los hematíes (CD55, CD59) y en los leucocitos (CD14, CD16, CD24). Para el diagnóstico de HPN se requiere demostrar la deficiencia de al menos dos proteínas ancladas a GPI en al menos dos poblaciones celulares diferentes.

El análisis mediante citometría de flujo se utiliza actualmente, además de para el rastreo diagnóstico, para llevar a cabo la monitorización de la enfermedad y del tratamiento.



En la actualidad, el único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, pero su alta mortalidad hace que se considere sólo en pacientes jóvenes con donante HLA compatible y fallo medular.

La introducción de Eculizumab, anticuerpo IgG humanizado dirigido contra la fracción C5 del complemento, tiene un papel fundamental en el tratamiento de la HPN ya que ha demostrado mejorar la supervivencia, mejorando la función renal, reduciendo la hemólisis crónica y disminuyendo los eventos trombóticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Pregrado de Hematología, 4^a edición. J. M. Moraleda Jiménez Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia Catedrático de Medicina. Universidad de Murcia.
- Hemoglobinuria paroxística nocturna: nuevos tratamientos y recomendaciones generales para su diagnóstico. Marta Morado, Dolores Subirá, Montserrat López Rubio. On behalf of Grupo Español para el Estudio de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo. Servicio de Hematología Hospital La Paz, Madrid, España. Servicio de Hematología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España. Servicio de Hematología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España.
- Diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Alvaro Urbano-Ispizua, Anna Gaya, Enrique Colado, Montserrat López, Beatriz Arrizabalaga, Vicente Vicente, Alberto Orfao, Ana Villegas y Carlos Vallejo. Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.



CASO CLÍNICO

**SÍNDROME DIARREICO Y FIEBRE EN PACIENTE CON LINFOMA
NO-HODGKIN T. A PROPÓSITO DE UN CASO**

ACEVEDO GARCÍA, R.M.¹ GÓMEZ GARCÍA, L.M.¹ DE LA FUENTE GRACIANI, I.¹ CABALLERO BERROCAL, J.C.¹
BOURGEOIS GARCÍA, M.¹ PÉREZ GONZÁLEZ, S.¹ GARCÍA DE COCA, A.¹ CUELLO GARCÍA, R.¹
CEBEIRA MORO, M.J.¹ BOMBÍN CANAL, C.¹ GOLVANO GUERRERO, E.M.¹ PÉREZ MARTÍNEZ, C.¹
GARCÍA BACELAR, A.¹ MARTÍNEZ GARCÍA, G.² PEÑARRUBIA PONCE, M.J.¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN

Dentro de los síndromes linfoproliferativos, los linfomas T periféricos constituyen un grupo heterogéneo de linfomas no-Hodgkin de diagnóstico complejo e incidencia reducida (10-15% de los linfomas no Hodgkin en el mundo occidental). Entre estos tipos de linfoma, se encuentra una entidad rara, el linfoma T asociado a enteropatía, que suele afectar a adultos entre la quinta y la sexta década de la vida y que puede asociarse de forma concomitante con enfermedad celíaca.

El curso clínico es agresivo y localizado en el intestino delgado, aunque suele extenderse a ganglios regionales. Con frecuencia se presenta con un cuadro clínico de obstrucción intestinal o perforación.

En los últimos años, se han hecho avances en el diagnóstico de este tipo de linfomas con la presencia de marcadores de inmunohistoquímica (CD30) aunque los avances en el tratamiento han sido menores precisando esquemas con quimioterapia intensiva para alcanzar respuesta. Sin embargo las recaídas son frecuentes y los esquemas de rescate son escasos y poco efectivos.

CASO CLÍNICO

MOTIVO DE CONSULTA: Diarrea y empeoramiento del estado general.

ANTECEDENTES PERSONALES

Varón de 63 años diagnosticado en Julio de 2016 de Linfoma No Hodgkin T asociado a enteropatía, con debut de perforación intestinal.

El paciente recibe tratamiento de inducción según esquema CHOP-IVE-MTX (x 3 ciclos), alcanzando remisión completa (RC). En enero de 2017, se realiza autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (TASPE) con acondicionamiento BEAM. Tras mantenerse en RC más de 12 meses, en Agosto de 2018 presenta primera recaída con lesión macroscópica visible en colonoscopia realizada y se inicia tratamiento de rescate según esquema Brentuximab-Bendamustina, del cual recibe un total de 6 ciclos.



ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente presenta cuadro de colitis (6-8 deposiciones diarias) de escasa cuantía pero frecuentes, sin productos patológicos y sin sangre, de una semana de evolución. Temperatura máxima 37.3°C. Niega dolor abdominal. No náuseas ni vómitos. Escasa/nula ingesta e inapetencia para la ingesta.

EXPLORACIÓN FÍSICA

General: ECOG 2. Mal estado general. Caquéctico. Consciente, orientado en tiempo, espacio y persona y colaborador. TA: 65/45 mmHg FC: 67 lpm Afebril SatO2 95% basal

CyC: ORL: Lengua saburral. No se palpan adenopatías.

Tórax: AC: Tonos rítmicos, sin soplos audibles. AP: Murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen: blando y depresible, no doloroso a la palpación. No palpo masas ni megalias. RHA conservados. Eventración de pared abdominal.

EEl: No edemas ni signos de TVP.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Analítica al ingreso:

Hemograma: Hb 7.8 g/dl, VCM 94.2 fl, Reticulocitos 0.32%, Leucocitos $0.57 \times 10^3/\mu\text{l}$ (NA $0.50 \times 10^3/\mu\text{l}$), Plaquetas $10 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Bioquímica: Glucosa 111 mg/dl, urea 14 mg/dl, creatinina 0.20 mg/dl, sodio 133.18 mEq/l, potasio 4 mEq/l, PT 3.3 g/dl, albumina 1.90 g/dl, calcio 8.58 mg/dl, fosforo 2.7 mg/dl, magnesio 1.8 mg/dl, PCR 69 mg/l.

Microbiología:

Se realizan varios cultivos de heces durante el ingreso del paciente sin identificarse documentación microbiológica incluido para toxina de *Clostridium difficile*.

Se realizan varios hemocultivos y urocultivos, en los que no se evidencia crecimiento bacteriano ni fúngico.

Se realiza determinación de PCR de CMV, siendo ésta positiva, cuya cuantificación es de 2.460.000 copias.

PET-TAC reevaluación 11/10/2018:

Se aprecia incremento de actividad en médula de esqueleto óseo, de moderada intensidad y distribución parcheada (SUVmax= 3,3 en espina ilíaca posterior izquierda). Valorar origen reactivo vs infiltración linfoproliferativa.

Aumento difuso de la densidad grasa mesentérica, sin incremento metabólico significativo asociado. (Imagen 1)

Colonoscopia 18/10/2018: Presenta lesión ulcerada en colon ascendente, de probable carácter postcatrictal o remanente tumoral. (Imagen 2)

Anatomía patológica úlcera colon ascendente:

El estudio inmunohistoquímico presenta positividad para CMV en las células estromales. Existe un infiltrado parcheado de células linfoides, con fenotipo inmunohistoquímico CD3+, CD7+, CD8+, CD30+, CD4+/-, con índice proliferativo elevado. Por lo tanto como conclusión, existen



fragmentos de mucosa colónica con: - ÚLCERA COLÓNICA AGUDA POR CITOMEGALOVIRUS. -
RECIDIVA DE LINFOMA DE CÉLULAS T. (Imágenes 3 y 4)

JUICIO DIAGNÓSTICO

- ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL POR CITOMEGALOVIRUS.
- PROGRESIÓN DE LINFOMA NO-HODGKIN T ASOCIADO A ENTEROPATÍA.

EVOLUCIÓN

El paciente ingresa en planta de hematología para iniciar nutrición parenteral por desnutrición grave con hipoproteïnemia e hipoalbuminemia marcada y para control y manejo de colitis. Se inicia tratamiento antibiótico de amplio espectro con Piperacilina-Tazobactam inicialmente por fiebre y estado inmunosupresor del paciente hasta conocer los resultados microbiológicos. Ante la ausencia de resultados microbiológicos positivos para bacterias y hongos, persistencia de la fiebre y empeoramiento del estado general por aumento de deposiciones se inicia tratamiento con Foscarnet 90 mg/kg cada 12 horas ante la sospecha de infección por Citomegalovirus tras resultado de PCR positiva en sangre. Se inicia dicho tratamiento por pancitopenia con neutropenia severa en el hemograma del paciente. No presenta inicialmente toxicidad renal ni hepática con dicha medicación.

Posteriormente se confirma, mediante la anatomía patológica de la lesión ulcerada del colon, la enfermedad por CMV. Se monitoriza la PCR de CMV semanalmente para control estrecho del número de copias. A pesar de disminuir el número de deposiciones diarreicas en el paciente, se suspende tratamiento con Foscarnet tras 34 días por persistir positiva la PCR de CMV en sangre y presentar toxicidad hepática y alteraciones electrolíticas, y se inicia tratamiento de segunda línea con Ganciclovir 5mg/Kg/12 horas. Debido a mielotoxicidad de dicho fármaco se retira Ganciclovir reaizándose seguimiento estrecho de la PCR en sangre pero 10 días después vuelve a positivizarse la PCR de CMV en el período sin tratamiento antivírico, por lo que se reinicia nuevamente Ganciclovir a dosis terapéuticas de 5mg/kg/12h IV.

DISCUSIÓN DEL CASO

El CMV se clasifica dentro de los virus herpes como herpes virus humano tipo 5. Contiene ADN bicatenario dentro de su genoma. Tras la primoinfección, el virus permanece latente indefinidamente en muchos tejidos y se excreta de forma irregular durante años, con las secreciones orofaríngeas, la orina y las heces entre otras.

La infección por CMV en inmunocompetentes, puede ser asintomática o presentarse con un síndrome tipo mononucleosis sin mayor repercusión clínica. Sin embargo la infección y la enfermedad por CMV son causas importantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunodeprimidos, sobretudo en pacientes trasplantados o que hayan recibido líneas de tratamiento como análogos de purinas, gammaglobulina antitumoral, corticoides a altas dosis o anticuerpos monoclonales como Alemtuzumab o Brentuximab entre otros.

Para el diagnóstico de la enfermedad por CMV, no es suficiente con la presencia del CMV en sangre junto con signos y/o síntomas, sino que es necesario la presencia de síntomas y signos clínicos junto con la documentación de CMV en el órgano o tejido mediante biopsia para llegar a dicho diagnóstico de enfermedad. El Citomegalovirus se trata con Ganciclovir, Valganciclovir o Foscarnet intravenoso, todos ellos con importantes efectos secundarios principalmente mielotoxicidad, alteraciones electrolíticas y toxicidad hepática y renal por lo que precisa de control analítico estrecho analítico durante el periodo de tratamiento.

En el caso de nuestro paciente, se diagnosticó de enfermedad digestiva por Citomegalovirus debido a que presentaba síntomas (diarrea y dolor abdominal), a la PCR de CMV positiva en sangre junto con la demostración de lesiones histopatológica en la biopsia de la úlcera de colon de CMV.



En este caso, fue complicado y un reto diagnóstico el realizar un diagnóstico diferencial entre su linfoma no-Hodgkin asociado a enteropatía y la enfermedad por CMV gastrointestinal, ya que presentan los mismos síntomas y probablemente se solapaban ambas entidades en el paciente. Debido a la situación de fragilidad del paciente y buena tolerancia del Anticuerpo monoclonal emergente Anti-CD30 se decidió tratamiento con Brentuximab. Probablemente el estado inmunosupresor del paciente junto con el esquema Bendamustina-Brentuximab facilitó la enfermedad por CMV ya que se ha evidenciado que este fármaco se asocia a infección por CMV, sobretodo en combinación con otros fármacos, como la Bendamustina.

Nuestro paciente, completó los días de tratamiento con Ganciclovir vía oral, negativizándose nuevamente la PCR de CMV en sangre periférica, aunque debido a su empeoramiento del estado general, no se pudo realizar colonoscopia de control para objetivar desaparición de CMV.

Finalmente, el paciente falleció por progresión del linfoma.

IMÁGENES

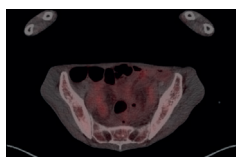
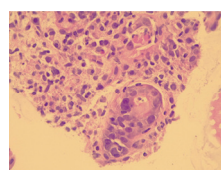
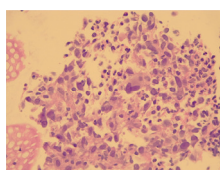


Imagen 1. PET-TAC. Captación difusa de las asas intestinales.



Imagen 2. Lesión ulcerada en colon ascendente en colonoscopia.



Imágenes 3 y 4. Citomegalias causadas por el CMV. H-E x 40.

BIBLIOGRAFÍA

- Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH et al. Definitions of Cytomegalovirus infection and disease in Transplant Patients for use in clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(1):87-91.
- Ljungman P, De La Camara R, Crocchiolo R et al. 7th European Conference on infections in Leukemia. ECIL. Sept. 23rd, 2017.
- UpToDate [Internet]. Angela M Caliendo, MD. Approach to the diagnosis of cytomegalovirus infection. Oct 2018.
- WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.



CASO CLÍNICO

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO TRAS TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

REYES RODRÍGUEZ V¹, CAMPANO GARCÍA A¹, ANDRÉS HERNÁNDEZ N¹, GÓMEZ CORNEJO DÍAZ F¹,
GONZÁLEZ GONZÁLEZ D², ANGOMÁS JIMÉNEZ EB¹, FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ E¹, GUTIÉRREZ PÉREZ O¹,
CANTALAPIEDRA DÍEZ A¹, DE LA FUENTE GRACIANI³, CIDONCHA MORCILLO B¹, BONIS IZQUIERDO E¹,
FERNÁNDEZ FONTECHA E¹, POZAS MAÑAS MA¹, AREFI M¹, TORRES NIETO MA², GARCÍA FRADE URÍA LJ¹

¹Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega Valladolid.

²Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitario Río Hortega Valladolid.

³Servicio de Hematología Hospital Clínico Universitario Valladolid

INTRODUCCIÓN

Los síndromes linfoproliferativos postrasplante (SLPT) son proliferaciones linfoides y/o plasmocíticas que se desarrollan en el contexto de trasplante de órgano sólido o de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos como consecuencia de la inmunosupresión tras los mismos. Se encuentran entre las complicaciones más graves y potencialmente fatales del trasplante; la mayoría parece estar relacionada con la presencia del virus Epstein-Barr (VEB), pero también puede ocurrir siendo éste negativo. La incidencia de SLPT depende del órgano trasplantado; en el caso del trasplante hepático es aproximadamente del 1 al 3% [1, 2]. En concreto, el linfoma de Hodgkin clásico (LH) es una complicación tardía del trasplante y representa sólo el 1.8 – 3.4% de todos los casos de SLPT, principalmente después del trasplante renal, y hay muy pocos casos descritos en la literatura [3].

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 60 años con masa retroperitoneal y pancitopenia progresiva que ingresó a cargo de Hematología por sospecha de linfoma en mayo de 2017. Como antecedentes personales de mayor interés, se le había intervenido en dos ocasiones para trasplante hepático por cirrosis asociada a VHC (la primera intervención en marzo de 2013 y la segunda en diciembre de 2016), estando en tratamiento inmunosupresor con Tacrolimus y Everolimus; además PCR VEB+. En la exploración física, únicamente llamó la atención una esplenomegalia de 5 traveses de dedo. En analítica al ingreso: hemoglobina 8.7 g/dl, leucocitos 900/μL (neutrófilos 700, linfocitos 100, monocitos 100), plaquetas 86.000/ μL, iones sin alteraciones, urea 81.5 mg/dl, ácido úrico 9.08 mg/dl, GGT 77 U/L, LDH 148 U/L, proteína C reactiva 106 mg/L, beta 2 microglobulina 12.14 mg/L, serología y PCR VEB positivas. En la tomografía axial computarizada (TC) se comprobó la presencia de adenopatías supraclaviculares (la mayor de 1.6 cm), retroperitoneales voluminosas formando conglomerados (uno de ellos de 4.5 cm) y mesentéricas, además de esplenomegalia de 25 cm con lesiones focales múltiples esplénicas; compatible con síndrome linfoproliferativo como primera posibilidad.

Se realizó biopsia de médula ósea, sin signos histológicos de infiltración tumoral. Así mismo, se hizo una PAAF de una de las adenopatías en hilio hepático, en la que se reconocían células que podrían ser



de Reed-Sternberg (HRS) con expresión de CD30, CD15 y Ki67, todo ello sugestivo de enfermedad de Hodgkin. Se hizo también una biopsia de estas adenopatías, en la que se observó la presencia de células HRS CD30+ con tinción de membrana y paranuclear, CD15+ en 30% de las células, CD20-, MUM1+, PAX5+ con tinción más débil, Ki67+, EBER+; siendo el diagnóstico de infiltración por linfoma de Hodgkin de predominio granulomatoso.

En PT-TC se visualizaron focos hipermetabólicos correspondientes con infiltración ganglionar en: hilio hepático (SUVmax=5,8), ligamento gastro-hepático e hilio esplénico (SUVmax=4,1), conglomerados en retroperitoneo (SUVmax=12,4). Se objetivó también adenopatía supraclavicular izquierda de carácter inespecífico y focos de actividad en parénquima hepático en los que no podía descartarse malignidad.

Con todos los estudios anteriores, se llegó al diagnóstico de Linfoma de Hodgkin estadio IIB en paciente con dos trasplantes hepáticos con VEB+. Se decidió disminuir en lo posible inmunosupresión, e iniciar tratamiento quimioterápico ajustada a comorbilidad tipo ChIVPP-AV (Clorambucilo, Vinblastina, Procarbazona, Prednisona, Doxorubicina, Vincristina), recibiendo 4 ciclos en total (el último de ellos a principios de 2018), con respuesta metabólica completa en posterior PET-TC de control y PCR EBV – en sangre periférica.

Actualmente, el paciente mantiene controles ambulatorios.

CONCLUSIONES

El SLPT es una complicación infrecuente tras el trasplante hepático que supone una amenaza para la vida del paciente. Concretamente, el LH es una complicación tardía rara del trasplante.

No hay consenso generalizado sobre el mejor enfoque terapéutico para pacientes con LH postrasplante hepático, pero nuestra actuación debe consistir en intentar reducir la inmunosupresión, teniendo siempre en cuenta el riesgo de rechazo del injerto hepático, además de la administración de quimioterapia, radioterapia y terapia antiviral para la infección concomitante por el VHC, si es el caso. Para el tratamiento es necesario valorar la toxicidad del agente, la función del injerto del paciente y su capacidad para tolerarlo [3].

El desarrollo de tratamientos individuales adaptados al riesgo podría mejorar los resultados a largo plazo de estos pacientes.

Debido a la alta mortalidad y las limitaciones terapéuticas, es muy importante la identificación de los pacientes de riesgo con el fin de instaurar un diagnóstico precoz y un tratamiento que puedan modificar el desenlace de la enfermedad [4]. Así, debemos también saber que hay que hacer determinaciones periódicas de PCR VEB, pues, en muchas ocasiones, su positividad precede a una recaída.

BIBLIOGRAFÍA

1. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004;4:222–230.
2. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56:155–167.
3. Zhang L, Pereira R, Bihl F, Bühler M, Vannata B, Stathis A. A Rare Case of Classical Hodgkin Lymphoma Diagnosed 10 Years after Liver Transplant. *Case Rep Oncol*. 2017;10:923–927.
4. Rubio-Manzanares M, Álamo JM, Bernal C et al. Síndrome linfoproliferativo en el trasplante hepático. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109(6):406 – 413.



CASO CLÍNICO

**SUPERAR UNA COMPLICACIÓN FATAL EMPEORA TU PRONÓSTICO.
MIELOMA MÚLTIPLE Y SÍNDROME DE DRESS**

DÍAZ VALDÉS, J.R.; GARCÍA MATEO, A.; ZATO HERNÁNDEZ, E.; VALENCIA, S.L.; MARCELLINI ANTONIO, S.;
LORENZO JAMBRILLO, A.; CASTILLO ROSAS J.C.; TORRES, A. OLIVIER CORNACCHIA, C.;
QUEIZÁN HERNÁNDEZ, J.A.; FUENTES CUESTA, M.; HERRERO GIL, MD.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario de Segovia

El Síndrome DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) es una reacción de hipersensibilidad inducida por fármacos con una incidencia global muy baja (0,9 x por 100.000 habitantes). Dado su carácter sindrómico se caracteriza por una erupción cutánea intensamente pruriginosa que se acompaña de anomalías hematológicas (típicamente eosinofilia o linfocitosis atípica) y afección de órganos internos (hígado, riñón o pulmón). Dado que tiene una elevada tasa de mortalidad, del 5 al 10% de los casos, es importante la rápida identificación, la retirada inmediata de los fármacos posiblemente causales y la instauración de un tratamiento de soporte. Aquí presentamos la experiencia de nuestro centro a propósito de dos casos.

CASO CLÍNICO 1

Paciente mujer de 63 años de edad con AP: "Intolerancia al Tramadol", diagnosticada en nuestro Servicio en Julio/2018 de Mieloma Múltiple Bence-Jones-Kappa "sintomático" estadio II-A (de Durie Salmon) (I.S.S.: I y I.S.S-R: I), que inicia tratamiento según el esquema V.R.D. que se inició el 07/08/2018.

El día +15 del primer ciclo comienza a presentar un exantema generalizado de intensidad moderada, que respetaba palmas y plantas, que cedió parcialmente con tratamiento corticoideo y antihistamínico. También había presentado síndrome febril sin focalidad infecciosa clara, por la que se inició tratamiento con Cefixima de manera ambulatoria.

El día +22 del citado ciclo ingresa de manera urgente con mal estado general por empeoramiento franco de su exantema generalizado afectando ahora a tronco, extremidades y cara, confluyente, intensamente pruriginoso y caliente, acompañado de un síndrome febril de hasta 38,6 °C con tiritona intensa que no cede con antitérmicos e hipotensión. Analíticamente, presenta movilización de enzimas hepáticas con un patrón colestásico, fundamentalmente a expensas de GGT y Fosfatasa Alcalina con un incremento progresivo de las mismas, con ecografía abdominal sin evidencias de afectación biliar intra ni extrahepática. En el día +27 el hemograma comienza a presentar eosinofilia y en el frotis de sangre periférica presenta linfocitos atípicos.

CASO CLÍNICO 2

Paciente mujer de 67 años de edad, con A.P. de: I.Q. a los 29 años de edad de anexectomía y extirpación de trompa de Falopio, y diagnosticada en nuestro Servicio, en Septiembre/2018 de Mieloma



Múltiple IgA-Lambda Estadio III-A (de Durie Salmon) con I.S.S: 2 e I.S.S-R: 2, con presencia de plasmocitoma a nivel de columna dorsal; fue sometida a tratamiento poliQT. según esquema V.R.D. que se inició el 06/09/2018.

Aproximadamente en el día +10 del primer ciclo presenta un exantema no pruriginoso en MMII de intensidad moderada, que cede parcialmente con tratamiento corticoideo y antihistamínico, en posible relación con Alopurinol que es suspendido.

El día +25 del citado ciclo ingresa de forma urgente por deterioro del estado general, con fiebre de más de 39°C refractaria a paracetamol; hipotensión y empeoramiento progresivo de rash cutáneo hasta hacerse generalizado y pruriginoso, de coloración roja-vinosa, con lesiones purpúricas en miembros inferiores, respetando palmas y plantas y con edema generalizado asociado. Al tercer día de ingreso (día +28 del citado ciclo), se objetiva movilización de enzimas hepáticas, con patrón citolítico y colestásico; y la presencia de eosinofilia con valores absolutos por encima de 1000/mm³. También presentó tos seca no productiva de varios días de evolución por lo que se realizó una radiografía de tórax que fue compatible con neumonía basal izquierda que evolucionó tórpida llegando a presentar insuficiencia respiratoria aguda y broncoespasmo secundarios por lo que se inició tratamiento antibiótico intravenoso con Ceftriaxona y precisando requerimiento de oxigenoterapia con gafas nasales y nebulizaciones con broncodilatadores presentando respuesta favorable.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En ambos casos se solicitó valoración por dermatología que realizó biopsia cutánea que confirmó infiltración linfocitaria perivascular superficial y presencia de eosinófilos compatible con REACCIÓN CUTÁNEA SECUNDARIA A DROGAS. Este resultado anatomopatológico unido al cuadro clínico avaló el diagnóstico de Síndrome de Dress.

Teniendo en cuenta el tratamiento activo en el momento en que se iniciaron los síntomas, se catalogó como de etiología probablemente secundaria a Lenalidomida y/o Alopurinol (por frecuencia de casos descritos) sin poder descartar que haya sido provocado por Bortezomib, ya que aunque no existe por el momento ningún caso descrito es un fármaco frecuentemente relacionado con reacciones cutáneas.

Tras suspender de manera inmediata el ciclo poliQT e iniciar corticoterapia a altas dosis y antihistamínicos el cuadro clínico mejoró paulatinamente en ambas pacientes presentando una descamación progresiva y desaparición del eritema.. Se realizó desescalada de dosis corticoidea hasta llegar a su completa retirada sin aparición de nuevos brotes.

Tras un mes sin corticoterapia se realizó estudio en Servicio de Alergología presentando los resultados pormenorizados que se adjuntan en la tabla 1. Las pruebas cutáneas tan sólo han resultado positivas al Bortezomib en una de las pacientes.

Dado que habiendo diagnosticado a nuestros pacientes de un Síndrome de DRESS está contraindicada la realización de pruebas de provocación con los fármacos posiblemente causales por la gravedad de la reacción adversa. Así mismo,

Para poder determinar la probabilidad con la que los fármacos han estado relacionados con esta complicación, se podría realizar el test de activación de basófilos, aunque no está disponible en todos los centros, .

Por otro lado, el Bortezomib está relacionado con reacciones adversas cutáneas que se circunscriben a afectación local, y aunque se ha descrito que el Síndrome de Dress está más posiblemente relacionado con la Lenalidomida o el Alopurinol, el Servicio de Alergología desaconsejó el uso de cualquiera de ellos hasta la finalización de todos los estudios diagnósticos.



		ALOPURINOL	BORTEZOMIB	LENALIDOMIDA
CASO 1	Epicutáneas 48/72h	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
	Prick Test Cutáneo	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
	Intradermoreacción Cutánea	NO REALIZADA	POSITIVO	NEGATIVO
CASO 2	Epicutáneas 48/72h	NEGATIVO	NO REALIZADA	NEGATIVO
	Prick Test Cutáneo	NEGATIVO		NEGATIVO
	Intradermoreacción Cutánea	NEGATIVO		NEGATIVO

Ambas pacientes consiguieron, tras un ciclo de QT según el esquema V.R.D., muy buena respuesta parcial según los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG 2016) y eran candidatas a recibir trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Ante la imposibilidad de continuar con el citado esquema de quimioterapia, se decide administrar tratamiento de inducción según el esquema Ciclofosfamida-Dexametasona (a dosis de Ciclofosfamida: 1000 mg/m² día 1, y Prednisona: 60 mg/m² días 1-4, cada 4 semanas). Ambas han recibido 5 ciclos del citado esquema, consiguiendo respuesta completa, y están pendientes de recibir trasplante autólogo.

DISCUSIÓN

Superar en una reacción adversa potencialmente mortal es, sin duda, un éxito terapéutico pero también se da la circunstancia de que al no existir una prueba estandarizada que determine con cierta rapidez el fármaco que ha originado la reacción alérgica, esto supone una suspensión inmediata del tratamiento y un cambio de agentes terapéuticos.

El veto a algunos fármacos que han mejorado la tasa de respuestas y de S.L.P. en el MM de manera significativa, no sólo supone un menoscabo en la primera línea de tratamiento, si no que inhabilita también combinaciones que se han revelado muy eficaces en segundas líneas y sucesivas.

No solo sabemos que existe un porcentaje de pacientes que debido a una presentación agresiva de su enfermedad pueden fallecer de manera precoz en líneas iniciales del tratamiento, si no que además ese porcentaje aumenta si no se utilizan las combinaciones más eficaces.

En nuestros pacientes este cambio terapéutico forzoso, ha provocado una disminución muy importante de la posibilidad de conseguir respuesta del MM y recibir un autotrasplante, con graves consecuencias potenciales.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de un síndrome de DRESS en el contexto de un tratamiento quimioterápico por un cáncer hematológico supone un riesgo añadido de mortalidad precoz no ya solo por las complicaciones derivadas de un síndrome con una elevada mortalidad, si no porque existe un retraso en el inicio del siguiente ciclo debido al largo periodo de estudios alergológicos para determinar qué droga está relacionada con la reacción alérgica, que en ocasiones no se llega a esclarecer nunca. Consideramos importante que se estandaricen los medios diagnósticos fácilmente disponibles en todos los hospitales para identificar la droga causante de manera precisa y así poder seguir utilizando combinaciones de fármacos eficaces y aprobadas en primera línea y sucesivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. J Am Acad Dermatol 2013; 68:709.e1.
2. Illing PT, Purcell AW, McCluskey J. The role of HLA genes in pharmacogenomics: unravelling HLA associated adverse drug reactions. Immunogenetics 2017; 69:617.
3. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, et al. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:S60.



CASO CLÍNICO

**TROMBOPENIA INMUNE MULTIREFRACTARIA EN RESPUESTA TRAS
TRATAMIENTO TRIPLE INMUNOSUPRESOR (AZATIOPRINA, MICOFENOLATO
Y CICLOSPORINA)**

SERRA F., DÍAZ FJ., HERMIDA GJ., GARCÍA C., ÁLVAREZ R., CUEVAS B., CUEVAS V., DUEÑAS V., GONZÁLEZ T.,
LABRADOR J., OLAZABAL J., *LISTA T Y DE VICENTE P.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos.

**Servicio Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Burgos*

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente en el 20% de los pacientes con PTI, no responden a los tratamientos de primera y segunda línea, incluyendo glucocorticoides, esplenectomía y agentes trombopoyéticos. El objetivo principal en este grupo de pacientes es conseguir una cifra de plaquetas que permitan prevenir sangrados clínicamente importantes, más que normalizar el recuento plaquetar (1). Una proporción considerable de estos pacientes no presenta clínica hemorrágica y mantienen una buena calidad de vida. Sin embargo, algunos presentan complicaciones hemorrágicas graves que pueden suponer un riesgo vital. Para este subgrupo de pacientes las opciones terapéuticas son limitadas.

Presentamos un paciente con trombopenia grave con clínica hemorrágica cerebral, cutaneomucosa y urológica multirefractaria a corticoterapia, inmunoglobulinas, agentes trombopoyéticos y esplenectomía.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 69 años bebedor y fumador importante, sin otros antecedentes personales. Se trata de un agricultor y ganadero que vive en el campo, y que refería picaduras frecuentes por garrapatas.

Acude a urgencias el 11/10/2018 por presentar, en los 3 días previos, un cuadro de lesiones bucales de pequeño tamaño que crecieron de manera progresiva, asociando sangrado. También refiere lesiones petequiales en extremidades tanto superiores como inferiores. Destaca la presencia de cuadro catarral intercurrente de 15 días de evolución, con tos y expectoración blanquecina. No sensación distérmica ni fiebre termometrada. En urgencias presenta un hemograma con una trombopenia de 2 mil/ μ l, con resto de series hematológicas normales, bioquímica y coagulación normales y morfología de sangre periférica que no muestra alteraciones ni agregados plaquetarios.

A su ingreso, se realiza estudio de trombopenia sin objetivarse alteraciones, presentando bioquímica completa con LDH y B2 microglobulina, proteinograma, hormonas tiroideas, autoinmunidad y marcadores tumorales normales, así como serología para VIH, Epstein Barr, citomegalovirus y sífilis normales. Presenta infección pasada por VHB. Se realiza ecografía abdominal que tampoco muestra alteraciones.

Tras confirmarse el diagnóstico de trombopenia inmune recibe gammaglobulinas los días 12 y 13/10/2018 (1g/kg/2 días) así como corticoides (1 mg/kg/día) sin presentar respuesta. El 17/10/2018 se



realiza aspirado medular donde se objetiva una médula ósea normocelular sin dismorfias y con megacariocitos ligeramente aumentados en número, de morfología normal, siendo compatible con trombocitopenia de origen periférico.

El 20/10/2018 inicia cuadro de pérdida de fuerza en extremidades e imposibilidad de oposición de pulgar, realizándose TC craneal urgente donde se evidencia hematoma frontal derecho. En este momento se cambia el corticoide a dexametasona (40 mg x 4 días) y vuelven a administrarse gammaglobulinas, esta vez en pauta de 0.4 g/kg/ 5 días, transfundiéndose posteriormente plaquetas, con desaparición de la clínica neurológica.

Recibe Romiplostin a dosis creciente desde 3 microgramos/Kg (22/10/2018, 29/10/2018 y 5/11/2018) sin presentar respuesta. El 29/10/2018 recibe primera infusión de Rituximab (375 mg/m²) que se repite posteriormente de forma semanal los días 5/11/2018 y 12/11/2018. Recibe Entecavir como profilaxis de reactivación de VHB. Ante la ausencia de respuesta a los fármacos mencionados y la tendencia hemorrágica, se solicita esplenectomía, que se realiza previo soporte transfusional intensivo con éxito y sin complicaciones el 9/11/2018.

Se ha reinterrogado en múltiples ocasiones al paciente al no presentar respuesta a ningún tratamiento, realizándose estudio serológico de microorganismos vehiculizados por garrapatas (*Borrelia*, *Rickettsia* spp, *Erlichia* y *Anaplasma*, que han resultado negativos) y recibiendo, previa consulta con el servicio de Enfermedades infecciosas, tratamiento con Doxicilina y TC body que descarta síndrome linfoproliferativo asociado a la presencia de bazos accesorios.

Como complicaciones ha presentado epistaxis que ha requerido de valoración por Otorrinolaringología y tamponamiento, así como sangrado de mucosa oral, incluyendo hematoma en úvula que le dificulta la deglución. Desde el 14/11/2018 ha permanecido con sondaje urinario permanente dada la presencia de hematuria constante y anemizante que ha sido valorada por Urología en múltiples ocasiones por espasmos vesicales dada la obstrucción por formación de coágulos, incluyendo estudios de imagen y precisando de la administración de Fibrinógeno y soporte transfusional intensivo.

Ante la ausencia de respuesta se decide cambio de análogo del receptor de la trombopoyetina (Eltrombopag) que recibe desde el 9/11/2018 a dosis ascendente hasta 75 mg/día asociado a oseltamivir (2) sin presentar respuesta. El 17/12/2018 se decide realizar nuevo estudio medular sin obtenerse muestra en el aspirado esternal (aspirado seco), por lo que se realiza biopsia ósea con diagnóstico de panhiperplasia con predominio megacariocito y fibrosis reticulínica y colágena. Puesto que este efecto secundario puede asociarse a los agonistas de los receptores de la trombopoyetina se decide suspensión de Eltrombopag. Ante esta situación de hiperrefractoriedad y sangrado activo se decide solicitar Fostatinib (3) (aun no aprobado en España) y mientras tanto se inicia triple tratamiento inmunosupresor con Azatioprina, Ciclosporina y Micofenolato (4), con lo que cede la clínica hemorrágica y se obtienen recuentos plaquetares de 25 mil/μl, por lo que se procede al alta, tras 84 días de ingreso, habiendo recibido un total de 47 concentrados de hematíes y 125 pools de plaquetas.

Ha continuado seguimiento ambulatorio donde se ha observado una recuperación paulatina de la cifra de plaquetas bajo tratamiento inmunosupresor con los tres fármacos. Ante cifras de plaquetas normales se suspende la ciclosporina una semana (8/02 al 16/02/19) por insuficiencia renal (CI 50 ml/min/1.73m²) objetivándose nuevamente trombopenia de 80 mil/μl y reintroduciendo posteriormente la Ciclosporina (resolución del problema renal) con normalización de la cifra plaquetar, presentado a fecha de 26/02/2019, 146 mil/μl plaquetas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En los últimos años y tras la incorporación de los nuevos fármacos agonistas de los receptores de la trombopoyetina, la evolución y el manejo farmacológico del paciente con PTI refractaria ha cambiado radicalmente. No obstante existe una proporción no desdeñable de casos que no responden a dichos fármacos.



Hemos identificado un paciente con una trombopenia aguda muy grave (menos de 2 mil/uL plaquetas) de manera mantenida durante 3 meses, refractaria a tratamientos de primera y segunda línea, con clínica hemorrágica activa que suponía un riesgo vital para el paciente.

Disponemos de varias opciones de tratamiento para la PTI refractaria, aunque las tasas de respuestas son muy variables, la experiencia es poca y no hay estudios que evalúen y comparen su eficacia (5): rituximab, danazol, vincristina, inmunosupresores, trasplante de progenitores hematopoyéticos, combinaciones de dichos tratamientos...

Hay que individualizar siempre cada caso, teniendo en cuenta comorbilidades y estilo de vida del paciente, así como las toxicidades de dichas opciones, recordando que los agentes trombopoyéticos no están exentos de complicaciones tales como la fibrosis reticulocítica, la hepatotoxicidad o el incremento del riesgo trombótico

En conclusión, no existen evidencias sobre qué esquema terapéutico es el más efectivo en líneas posteriores a dichos agentes, y por ello hay que individualizar cada caso y no desestimar el tratamiento con inmunosupresores en combinación pues continúa siendo un tratamiento eficaz que puede rescatar a pacientes con opciones terapéuticas limitadas.

REFERENCIAS

1. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *AUGhanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB*. Blood. 2012;120(5):960.
2. Multirefractory primary immune thrombocytopenia; targeting the decreased sialic acid content. *Revilla N, Corral J, Miñano A, Mingot-Castellano ME, Campos RM, Velasco F, Gonzalez N, Galvez E, Berrueto R, Fuentes I, Gonzalez-Lopez TJ, de la Morena-Barrio M, Gonzalez-Porras JR, Vicente V, Lozano ML*. Platelets. 2018 Oct 8:1-9.
3. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *AUNewland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB*. Immunotherapy 2018;10(1):9. Epub 2017 Oct 2.
4. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Arnold DM, Nazi I, Santos A, Chan H, Heddle NM, Warkentin TE, Kelton JG*. Blood. 2010;115(1):29. Epub 2009 Nov 6.
5. Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Matthieu Mahévas, Mathieu Gerfaud-Valentin, Guillaume Moulis, Louis Terriou, Sylvain Audia, Sophie Guenin, Guillaume Le Guenno, Gilles Salles, Olivier Lambotte, Nicolas Limal, Jean-François Viallard, Stéphane Cheze, Cecile Tomowiak, Bruno Royer, Antoine Neel, Odile Debouverie, Arnaud Hot, Isabelle Durieu, Antoinette Perlat, Manuel Cliquennois, Clémence Deteix, Marc Michel, and Bertrand Godeau*. Blood 2016 128:1625-1630.



CASO CLÍNICO

VARÓN JOVEN CON HIPERBILIRRUBINEMIA
Y ESPLENOMEGALIA LEVES

ALONSO MADRIGAL, C.¹; DOMÍNGUEZ ORTEGA, C.¹; NAVARRO NAVARRO, E.¹; URBINA SOTO, L.¹;
SAN NICOLÁS FERNÁNDEZ, H.²; FORTUÑO AGUILÓ, J.²; GONZÁLEZ CEREJO, L.²; GONZÁLEZ REDONDO, J. M.¹

¹Hospital Santiago Apóstol. Miranda de Ebro. Burgos.

²REFERENCE LABORATORY. Barcelona

Varón de 17 años de ascendencia portuguesa, asintomático, en estudio por hiperbilirrubinemia indirecta leve y discreta esplenomegalia (medido por ecografía, 13,5 cm), con hemoglobina 15.2 g/dl, VCM 80.4 fl, CHCM 36.3 g/dl, sin reticulocitosis, haptoglobina y LDH normales.

En el frotis de sangre periférica se identificaron abundantes ovalocitos y eliptocitos (20-30%), hematies elongados normocíticos y normocromos.

Con este caso empezó el estudio familiar (hermana, madre y padre). En la anamnesis se detectó que la madre y la hermana fueron estudiadas por esplenomegalia leve y características morfológicas de eliptocitosis. El padre presentaba un hemograma con morfología eritroide normal.

Morfológicamente la sospecha era de eliptocitosis pero también se solicitaron pruebas para descartar esferocitosis hereditaria. Se solicitó el test de fragilidad osmótica con resultado dentro de la normalidad, y el test de eosina-5-maleimida (EMA). En ésta última, la valoración por citometría de flujo de la reducción de la fluorescencia típica de la esferocitosis hereditaria dio un valor situado en el punto de corte de la normalidad. Por este motivo, se solicitó un estudio molecular consistente en un panel de secuenciación TruSight™ One (Illumina), encontrándose una mutación en el gen EPB4.1.

En nuestro caso clínico, la variante c.928dupC (p.Gln310Profs*3) detectada en el gen EPB4.1 es una mutación de tipo frameshift que no se encuentra descrita en las bases de datos consultadas ni en la bibliografía científica. Este cambio produce la aparición de un codón de terminación en la posición 312 de la proteína. Los estudios bioinformáticos in silico (MutationTaster) clasifican esta variante como mutación patogénica con una probabilidad del 100%.

En la hermana se encontró la misma mutación. Las características de la mutación (frameshift) y el hallazgo en ambos hermanos confirma la mutación como causa de eliptocitosis hereditaria, de herencia autosómica dominante.

DISCUSIÓN

El diagnóstico en este caso es un reto por el hecho de encontrarse asintomático. El estudio comienza a partir de un estudio por hiperbilirrubinemia indirecta y esplenomegalia leves sin anemia, claramente más leves que en la esferocitosis hereditaria. En general, los individuos heterocigotos ofrecen formas asintomáticas, mientras que los homocigotos o afectados por heterocigosis compuestas sufren anemia de gravedad variable. En casos como este, no siempre es posible el diagnóstico de la membranopatía congénita en edad temprana, hasta el punto de que la incidencia real de la eliptocitosis congénita se



desconoce. Su estimación global sería de 1/2000-4000, y afectan sobre todo a áreas endémicas para la malaria (hasta el 2 % en África occidental) y a sujetos de origen africano y mediterráneo.

Es interesante conocer que en la eliptocitosis congénita existe una gran diversidad clínica, genotípica-fenotípica y molecular, incluso inter e intra-familiar, teniendo en común la deformidad elíptica de los hematíes, dato cardinal de su diagnóstico.

La sistemática de diagnóstico comienza con pruebas básicas de laboratorio: desde la microscopía, recuento de eliptocitos, Coombs directo, valoración de alteraciones enzimáticas eritrocitarias, hasta pruebas más específicas como la resistencia osmótica y la eosina-5-maleimida. Debemos interpretar estos datos en su contexto clínico (esplenomegalia, hepatomegalia, ictericia, anemia...), incluso conocer la posibilidad de exacerbaciones por problemas intercurrentes, las formas con anemia hemolítica crónica moderada o grave (10% de casos) y algunos casos de hydrops fetalis descritos.

El defecto molecular primario radica en las proteínas de la membrana del hematíe por mutaciones en los genes de SPTA1 (alfa espectrina), SPTB (beta espectrina) y EPB4.1 (proteína de banda 4.1 de la membrana eritrocitaria) que afectan a la polimerización de la espectrina y que determinan que el citoesqueleto de la membrana de disco bicóncavo se modifique a eliptocito, resultando en un aumento de la fragilidad mecánica, provocando anemia hemolítica. El secuestro esplénico es la causa principal de acortamiento de la vida media de los hematíes.

La clasificación de los trastornos de la membrana eritrocitaria por la base de datos OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) distingue 3 tipos de eliptocitosis: la de tipo 1 por defectos de la banda 4.1, la de tipo 2 por defectos de la cadena alfa espectrina y la de tipo 3 por defectos de la cadena beta espectrina.

Entre las pruebas diagnósticas de laboratorio de la eliptocitosis congénita, no es necesario el test de fragilidad osmótica, pero puede ser útil en casos seleccionados en los que existe sospecha de eliptocitos esferocíticos hereditarios. Este test tiene una sensibilidad y especificidad pobres, por lo que se complementa con el test de EMA, específica para el diagnóstico de esferocitosis hereditaria. Otro test específico, la electroforesis de las proteínas de membrana del hematíe se realiza generalmente en centros de referencia.

El estudio genético no se realiza de manera rutinaria por lo característico de la morfología eritroide. Lo especial de este caso es que se realizó un estudio genético por secuenciación masiva (NGS) en los dos hermanos. Para ello se estudió un panel de 7 genes relacionados con alteraciones de la membrana del hematíe (esferocitosis y eliptocitosis hereditarias): **EPB41**: ERYTHROCYTE MEMBRANE PROTEIN BAND 4.1; **GYPC**: GLYPHOPHORIN C; **SPTA1**: SPECTRIN ALPHA ERYTHROCYTIC 1; **SPTB**: SPECTRIN BETA ERYTHROCYTIC; **ANK1**: ANKYRIN 1; **EPB42**: PROTEIN 4.2, ERYTHROCYTIC; **SLC4A1**: SOLUTE CARRIER FAMILY 4 (ANION EXCHANGER), MEMBER 1.

CONCLUSIONES

1. La morfología eritroide en sangre periférica continúa siendo una herramienta fundamental para el diagnóstico de la patología hematológica.
2. La mayoría de los pacientes con eliptocitosis congénita no padecen anemia y la hemólisis, cuando ocurre es poco marcada, por lo que la sospecha clínico-morfológica es muy importante.
3. Next-Generation Sequencing (NGS) identifica mutaciones genéticas y finalmente correlaciona genotipo-fenotipo, aunque no es un test diagnóstico estrictamente necesario desde el punto de vista terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dood NJ, Lamont G, Tittensor P et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol. 2004; 126(4):455-74.



2. Shiyue M, Jinqu Q, Aiqiu W, Xiaohong L, Yuanyuan Q. Novel compound heterozygous SPTA1 mutations in a patient with hereditary elliptocytosis. *Mol Med Rep.* 2018; 17(4):5903-5911.
3. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica.* 2016; 101(11):1284-1294.
4. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2007; 21(1):1-20.



CASO CLÍNICO-CITOLÓGICO

**LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA Y MIELODISPLASIA:
CONTAR LA DISPLASIA**

CAMPANO GARCÍA A, ANGOMÁS JIMÉNEZ EB, REYES RODRÍGUEZ V, ANDRÉS HERNÁNDEZ N,
GÓMEZ CORNEJO DÍAZ F, GUTIÉRREZ PÉREZ O, CANTALAPIEDRA DIEZ A, FERNÁNDEZ FONTECHA E,
FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ E, BONIS IZQUIERDO E, CIDONCHA MORCILLO B, POZAS MAÑAS MA, AREFI M,
GARCÍA FRADE URÍA LJ

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) y los síndromes mielodisplásicos (SMD) son entidades con carácter propio. Los SMD puede progresar a LMA y las LMA pueden presentar características displásicas. Cuando coexisten, la LMA y la displasia, dan nombre a una entidad dentro de las neoplasias mieloides: LMA con cambios relacionados a mielodisplasia. Para su diagnóstico se requiere al menos un 50% de elementos displásicos en dos o más líneas. En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) de 2017 se establecen las alteraciones citogenéticas diagnósticas asociadas a esta entidad.

CASO CLÍNICO

Mujer de 64 años de edad que se realiza analítica en su centro de salud por "síntomas depresivos", habiendo estado la semana anterior de vacaciones.

Como únicos antecedentes personales destacan histero-anexectomía y hallux valgus, exfumadora desde hace más de veinte años. No presentaba factores de riesgo cardiovascular. Como antecedentes familiares cabe destacar que su madre falleció por un mieloma múltiple. Tenía tres hermanas, todas ellas sanas.

A la exploración física presenta buen estado general, hidratada, normocoloreada, eupneica en reposo, ECOG-0. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones patológicas de interés, rítmica a buena frecuencia, sin ruidos o extratonos. Abdomen: Blando, depresible, ruidos hidroaéreos presentes sin alteraciones, no se palpan masas ni organomegalias.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En su historial médico constaban analíticas realizadas en los años 2008, 2009 y 2012, todas ellas normales. En cambio, en enero de 2018 presenta el siguiente hemograma: leucocitos: 16.900/mm³ (3%N, 95%L, 1%M), Hb: 10.5g/dL (VCM: 106 fL), plaquetas 231.000/mm. Bioquímica con glucosa, iones, parámetros de función renal y hepática normales, LDH: 262 U/L.

El frotis de sangre periférica realizado mostraba un 70% de blastos de mediano y gran tamaño, con varios nucleolos visibles y citoplasma ligeramente basófilo y agranular.

Aspirado esternal: Celularidad global normal. Relación mieloeritroide a favor de la primera por infiltración a expensas de blastos mieloides de mediano y gran tamaño, con citoplasma escaso y ligeramente



basófilo, varios nucleolos visibles, citoplasma que representa el 84% del conteaje. Displasia de serie eritroide del 42%. Serie blanca con un 55% de elementos displásicos. Serie megacariocítica abundante, se observa displasia en 60% de los elementos contados, con presencia de micromegacariocitos, binucleados y monolobulados de pequeño tamaño.

Citoquímica: PAS -, alfa naftol esterasa +/-, MPO -.

Citometría de flujo: 89% son blastos de tamaño intermedio / grande CD34+, CD117 +, cMPO -, cTDT -, CD19 -, cCD3 -, HLA-DR +, CD123 +, CD7 +, CD2 -, CD14 -, cCD79a -, CD36 -, CD16 -, CD13 +, CD11b -, CD61 -, CD15 -, CD56 -, CD33 +, CD64 -, CD4 -, IREM2 -, CD38 -.

Citogenética (FISH): del7q (90%) y del5q (90%)

Biología molecular: WT-1 mutado (26.7%), NPM-1 y FLT3-ITD negativos.

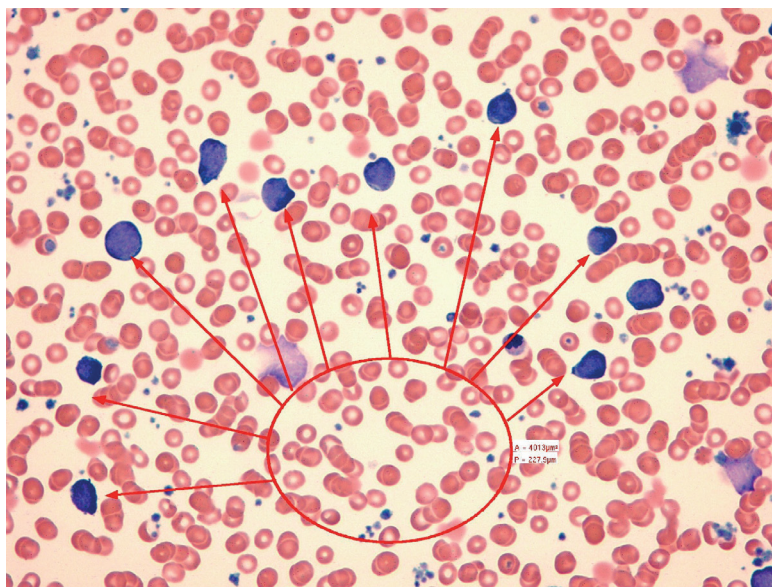


Figura 1. Blastos mieloides.

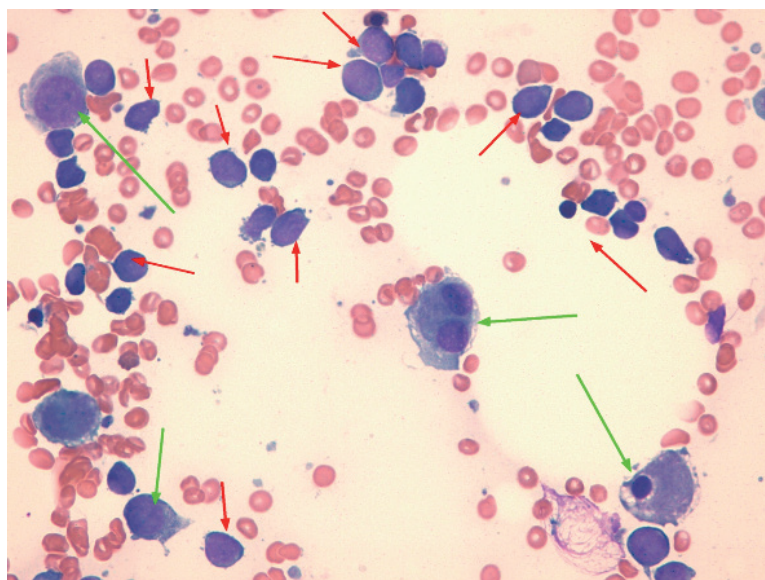


Figura 2. Displasia de megacariocitos (fechas verdes). Blastos mieloides (flechas rojas).



DIAGNÓSTICO

Leucemia mieloide aguda sin maduración LMA-M0 de la FAB. Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados a mielodisplasia según OMS 2017.

TRATAMIENTO

Tratamiento quimioterápico de inducción según protocolo PETHEMA LMA para menores de 65 años (Idarrubicina + ARA-C). Alcanzó respuesta citológica con EMR positiva por CMF (1.2%) a día + 15 del tratamiento de inducción y EMR de 0,4% tras finalizar el mismo. Consolidación tipo FLAG-IDA.

En marzo de 2018, dos meses después del diagnóstico, y dada la progresión, inició tratamiento de rescate con 5-azacitidina. Pese a ello, la paciente presenta franca progresión de la enfermedad presentando en el último estudio medular un 25% de blastos similares a los del diagnóstico. En junio de 2018 ingresa por síndrome febril siendo finalmente exitus en agosto por progresión de LMA y sepsis.

CONCLUSIONES

La leucemia mielobástica aguda con cambios relacionados a mielodisplasia requiere, una vez descartadas las alteraciones citogenéticas o moleculares específicas que clasifican las leucemias agudas, cuantificar el porcentaje de displasia en cada una de las líneas de hematopoyesis. Es importante no solo describir la displasia: hay que informar cuánta displasia se observa porque la presencia de un 50% en dos o más líneas es un requisito para el diagnóstico de esta entidad. En el caso clínico presentado podemos ver que se cumplen los criterios citológicos y citogenéticos para la clasificación de la entidad descrita; no nos planteamos que estuviese asociado un síndrome mielodisplásico previo porque no hay datos que lo sustenten dado que las analíticas realizadas hasta el año 2012 eran estrictamente normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Clasification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017.
2. Woessner Casas S, Florensa Brichs L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. Quinta edición. España: Acción médica, S.A. y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.
3. Figueras Álvarez A, Sierra Gil J. Leucemias. Concepto y clasificación. Leucemias Agudas. Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 4ta edición. Madrid: Luzán 5 S.A.; 2018. p. 265-286.



CASO CLÍNICO-CITOLÓGICO

**TROMBOCITOSIS EN MUJER DE 47 AÑOS CON SOSPECHA
DE SÍNDROME DE RAYNAUD**

HIGUERO-SAAVEDRA V^{1*}, SOBEJANO E^{1*}, AVENDAÑO A¹, PRESA D¹, CARILLO J¹, RIVERA D¹, AZIBEIRO R¹,
FONSECA M¹, REY B¹, LÓPEZ-CADENAS F¹, DIEZ-CAMPELO M¹

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

**Misma colaboración*

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC), *BCR-ABL1* positivo, es un tipo de síndrome mieloproliferativo crónico (SMPc) en el que el principal componente proliferativo es la serie granulocítica. LMC se asocia con dos genes de fusión: *BCR* (en el cromosoma 22) y *ABL* (en el cromosoma 9), que resulta en el gen de fusión *BCR-ABL1*. El resultado de esta traslación es un cromosoma 22 anormal que se denomina cromosoma Philadelphia (Ph).

Como resultado de este gen de fusión se genera una proteína de fusión que incluye un dominio enzimático con actividad catalítica tirosina quinasa, pero que a diferencia del dominio normal (*ABL1*) tiene una actividad incrementada. Es esta desregulación de la actividad tirosina quinasa la que está implicada en la patogénesis de la LMC.

La incidencia anual es de 1-2 casos por 100.000 habitantes con leve predominio en varones. En la actualidad, la mayoría de los pacientes (85%) se diagnostican en fase crónica debido a alteraciones analíticas incidentales, en pacientes con sintomatología inespecífica. La clínica más frecuente es malestar, astenia, pérdida de peso, sudación profusa y plenitud. La exploración física suele ser anodina, excepto por la esplenomegalia, que suele estar presente en un 50-75% de los pacientes.

La presentación analítica suele ser en forma de leucocitosis (mediana de $100 \times 10^9/L$). En el frotis de sangre periférica puede apreciarse neutrofilia marcada con formas en todos los estadios madurativos desde mieloblastos hasta neutrófilos maduros. El recuento de blastos no suele sobrepasar el 2%

Exponemos un caso con una presentación atípica por ser la trombocitosis el hallazgo más representativo del hemograma y no presentar leucocitosis.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 47 años que consulta en el servicio de urgencias por alteraciones vasculares en ambas manos con la sospecha de síndrome de Raynaud.

La paciente presentaba pérdida de fuerza en ambas manos de unos minutos de duración con recuperación espontánea desde hacía 24 horas. Previo a esta sintomatología refería haber tenido parestesias y varios episodios de dolor urente y eritema cutáneo principalmente en manos, pero en ocasiones también en ambas piernas. Había acudido a su médico de familia siendo diagnosticada de eritromelalgia.



La paciente tenía un ECOG de 0 y negaba episodios de cefalea, debilidad, pérdida sensitiva o sangrado. El examen físico fue anodino salvo por leve eritema cutáneo en ambas manos. No tenía adenopatías palpables u organomegalias.

No refería historia familiar o personal relevante salvo un embarazo múltiple fallido.

Se realizó una analítica en urgencias con resultados de bioquímica normal (incluyendo electrolitos, perfil hepático, renal y metabolismo del hierro) salvo niveles anormalmente elevados de lactato deshidrogenasa (LDH 449U/L). Sin embargo, el hemograma presentaba anemia (Hb 11g/dL) y trombocitosis ($5074 \times 10^9/L$) con leucocitos normales.

A la vista de los hallazgos analíticos se realizó un frotis de sangre periférica, donde se evidenció una morfología normal de la serie eritroide, con leve desviación izquierda de serie granulocítica sin displasia relevante o células inmaduras circulantes. La principal alteración, como se había visto en el recuento, fue la trombocitosis grave con múltiples agregados de plaquetas. Llamaba la atención la marcada anisotrombia y la presencia de plaquetas gigantes vacuoladas.

Estos resultados eran compatibles con el diagnóstico de síndrome mieloproliferativo crónico, siendo la trombocitemia esencial (TE) la sospecha principal.

Se realizó una biopsia de médula ósea para alcanzar un diagnóstico preciso. El aspirado mostró una médula normocelular con aumento de serie megacariocítica con rasgos displásicos (megacariocitos monolobulados, presencia de micromegacariocitos). Las series mieloide y eritroide no presentaban rasgos dislámbicos ni aumento de células inmaduras. El informe anatomopatológico también fue concordante con una trombocitemia esencial. Sin embargo, los hallazgos de megatrombopoyesis aberrante no se justificaba por la TE, dado que en esta entidad lo esperable es encontrar núcleos hiperlobulados.

Con la sospecha de un síndrome mieloproliferativo se realizó estudio molecular, que demostró negatividad para mutación *JAK2 V617* pero positiva para *BCR-ABL* confirmando la traslación t(9:22) mediante FISH.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Inicialmente y hasta la confirmación diagnóstica, debido a la sintomatología grave asociada a la trombocitosis, se realizaron dos trombocitoaféresis y se inició tratamiento citorreductor con hidroxiurea. Tras los resultados moleculares y la confirmación diagnóstica de LMC se inició tratamiento con imatinib. La trombocitosis se resolvió tras dos meses de tratamiento. La paciente alcanzó respuesta molecular mayor en seis meses y respuesta molecular completa tras un año de tratamiento. En la actualidad, se mantiene en respuesta molecular completa y continúa en tratamiento con imatinib.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Nuestro caso es especial por ser la trombocitosis el hallazgo analítico mas representativo sin leucocitosis evidente. Esta presentación es más típica de la trombocitemia esencial u otros tipos de SMPc que de una LMC. La incidencia de trombocitosis en LMC es de un 30-50%. Sin embargo, el debut con trombocitosis extremas ($> 1000 \times 10^9/L$) es un hallazgo muy raro de manera aislada como en nuestra paciente.

Un estudio retrospectivo reciente sobre las características clínicas y pronóstico de la LMC pone de manifiesto que el debut con trombocitosis extrema (LMC-T) es más frecuente en mujeres y comporta score de Sokal y Hasford con mayor riesgo. En cuanto a la respuesta al tratamiento, la tasa de respuesta molecular mayor a los 36 meses de tratamiento con ITK (inhibidores de tirosina quinasa) fue mas baja en el grupo LMC-T.



BIBLIOGRAFÍA

- Vardiman J.W. Melo JV Baccarani M. Radich J.P. Kvasnicka H.M. Chronic myeloid leukemia (CML), BCR-ABL1 positive. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017 Revised Edition. Chapter 2. 30-36.
- Sora F, Autore F, Chiusolo P, et al. (2014). Extreme thrombocytosis in chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma*. 55:2958-60. PMID:24684229
- Liu, Zhihe et al. "Analysis of clinical characteristics and efficacy of chronic myeloid leukemia onset with extreme thrombocytosis in the era of tyrosine kinase inhibitors" *OncoTargets and therapy* vol. 10 3515-3520. 17 Jul. 2017.
- Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015;385(9976):1447-59.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6):872-84.
- Shiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2007;357(3):258-65.



COMUNICACIÓN ORAL

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

T. LADO CIVES, S. MARTÍNEZ ÁLVAREZ, A. MARGARIDA DE CASTRO, C. PÉREZ MARTÍNEZ, R. ACEVEDO GARCÍA, R. CUELLO GARCÍA, A. GARCÍA DE COCA, M. BOURGEOIS GARCÍA, M. CASTELLANOS ALONSO, F.J. DÍAZ GÁLVEZ, E. ZATO HERNÁNDEZ, A. GONZÁLEZ GONZÁLEZ, C. DE RAMÓN SÁNCHEZ, J.C. CABALLERO BERROCAL, M.F. MUÑOZ MORENO, M.J. PEÑARRUBIA PONCE

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN

La elección del esquema terapéutico más adecuado en pacientes de edad avanzada con Leucemia aguda mieloblástica (LMA) supone un reto, debido a un mayor número de comorbilidades que dificultan el uso de esquemas intensivos y a la mayor presencia de características biológicas adversas.

MÉTODOS

Análisis retrospectivo de 77 pacientes mayores de 60 años, diagnosticados de LMA, no promielocítica, en nuestro centro de ene-08 a julio-17. El objetivo principal fue el análisis de la supervivencia global (SG) en relación con el tratamiento recibido y como objetivo secundario valorar la influencia de las características clínico-analíticas de los pacientes en dicha supervivencia.

RESULTADOS

La mediana de edad fue 81 años (68-98), el 63,6% de pacientes >75años y el 58,4% eran varones. El 37,6% presentaba un ECOG ≥ 2 y el 35,1% un Índice de comorbilidad de Charlson ≥ 1 . El 57,1% fue LMA de novo, 26% LMA con cambios relacionados con displasia y 16,9% LMA secundaria a tratamiento. El riesgo citogenético fue intermedio en la mayoría de los casos (83,1%). La mediana de blastos en médula ósea fue de 62% (20-100). El 33,8% recibió quimioterapia convencional, 7 de estos pacientes se consolidaron con trasplante (3 alogénicos, 4 autólogos), el 15,6% recibió un agente hipometilante y el 9,1% esquema basado en fludarabina (FLUGA o FLAGIDA LITE); 32 pacientes (41,5%) sólo recibieron tratamiento de soporte. Alcanzó Remisión Completa (RC) el 28,6%. La mediana de SG fue de 3 meses (IC 95% 2,0-3,9). Aunque las medianas de supervivencia fueron mayores en los pacientes que recibieron quimioterapia convencional, 9 meses (IC 95% 0-18) o agentes hipometilantes, 5 meses (IC 95% 0-11,79) con respecto los pacientes que fueron tratados con esquemas basados en fludarabina, 2 meses (IC 95% 0,2-3), las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,059$). Los pacientes con terapia de soporte fueron significativamente peor, mediana de 1 mes (IC 95% 0-2,3) ($p=0,018$). Con respecto a la edad, los pacientes con edad ≤ 75 años alcanzaron una mediana de supervivencia de 9 meses (IC 95% 2,2-15,8) frente a los 2 meses (IC 95% 1-3) en los



mayores de 75 años con una $p < 0,01$. En los pacientes con ECOG ≥ 2 , la mediana de supervivencia fue solo de 1 mes (IC 95% 0-2,3), también con significación estadística. De las características biológicas sólo el FLT3+ alcanzó significación estadística (0,018). A los 12 meses del diagnóstico solo estaban vivos el 26% y a los 24 meses el 9%.

CONCLUSIONES

Se continúan demostrando que la edad y las comorbilidades al diagnóstico (ECOG) son las principales variables pronósticas que influyen de forma significativa en la SG. La presencia de FLT3 confiere un peor pronóstico. Aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas con los diferentes esquemas terapéuticos utilizados, creemos que se debe individualizar los tratamientos en cada caso según comorbilidades.

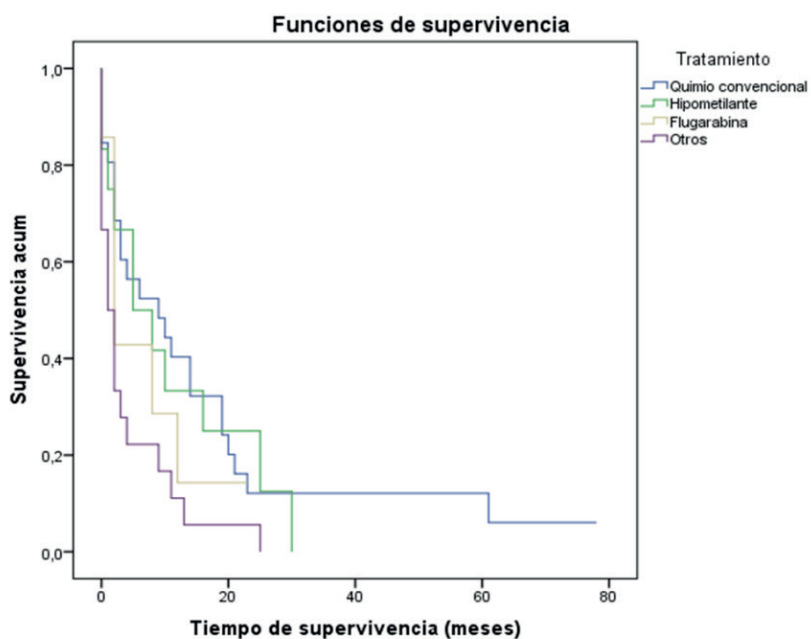
TABLAS

Características de los pacientes al diagnóstico

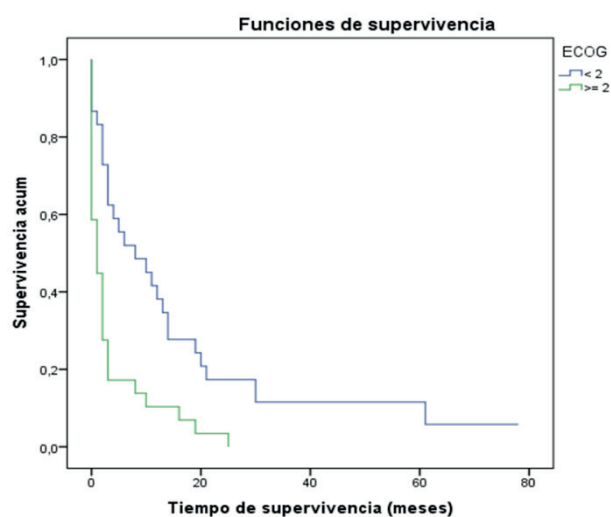
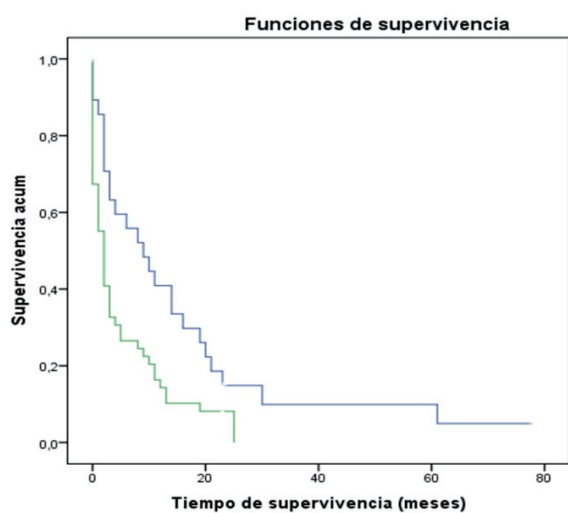
	Características	N (%)
Sexo	Hombre	45 (58,4%)
	Mujer	32 (41,6%)
Edad	≤ 75 años	28 (36,4%)
	> 75 años	49 (63,6%)
ECOG	<2	30 (40%)
	≥ 2	29 (37,6%)
	N.D	18 (23,4%)
Índice de Comorbilidad de Charlson	0	50 (64,9%)
	≥ 1	27 (35,1%)
Diagnóstico	Leucemia de Novo	44 (57,1%)
	Relacionada con displasia	20 (26%)
	Relacionada con tratamiento	13 (16,9%)
Riesgo citogenético	Favorable	1 (1,3%)
	Intermedio	64 (83,1%)
	Desfavorable	5 (6,5%)
	N.D	7 (9,1%)
Marcadores moleculares	FLT3+	2 (2,6%)
	FLT3+/NPM1+	6 (7,8%)
	NPM1+	8 (10,4%)
	FLT-/NPM1-	29 (37,7%)
	N.D	32 (41,5%)
Tipo de tratamiento	Quimioterapia intensiva	26 (33,8%)
	Hipometilantes	12 (15,6%)
	FLUGA/ FLAG-IDA LITE	7 (9,1%)
	Tratamiento de soporte	32 (41,5%)



Análisis comparativo de supervivencia en función del tratamiento recibido



Análisis comparativo de supervivencia en función de la edad y ECOG





COMUNICACIÓN ORAL

**COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE INR MEDIDOS CON EL COAGUCHEK-XS
Y EL COAGULÓMETRO ESTÁNDAR DE REFERENCIA STAGO STA-R**GARCÍA DÍAZ C, LABRADOR J, CUEVAS B, CUEVAS V, DUEÑAS V, OLAZÁBAL J, ÁLVAREZ R,
GONZÁLEZ LÓPEZ T, J. HERMIDA G, DE VICENTE P.*Hospital Universitario de Burgos***INTRODUCCIÓN**

El control óptimo de la actividad anticoagulante de los fármacos AntivitaminaK (AVK) continúa siendo parte importante de la actividad diaria de los Servicios de Hematología.

Momento crítico es el control en los pacientes ingresados en el hospital, que reciben estos fármacos en situaciones de enfermedad aguda, cuando precisan realización de pruebas invasivas o cirugías urgentes y cuando con gran frecuencia reciben otras medicaciones que pueden interactuar con la anticoagulación.

El control del INR de los pacientes anticoagulados con AVK con el dispositivo portátil Coaguchek en sangre capilar, está ampliamente implantado y validado en el pasado en la literatura, sin embargo a principios de septiembre de 2018 recibimos la alerta de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios informando de que los lotes de tiras reactivas utilizadas con el dispositivo Coaguchek, que estábamos utilizando, fabricadas por Roche Diagnostica GmbH, Alemania, presentaban desviaciones en los valores de INR superiores a 4,5, por lo que en estos casos, los resultados debían verificarse frente a un método de laboratorio en sangre obtenida por punción venosa. Pasados unos meses la compañía proporcionó nuevos lotes de tiras reactivas recalibradas con las que se habría solventado el problema.

Ante las dudas generadas y nuestra impresión subjetiva de que los controles de INR no eran suficientemente fiables, decidimos comparar los valores de INR realizados con el coagulómetro portátil Coaguchek con los valores de INR obtenidos en nuestro coagulómetro de rutina STAGO STA-R.

OBJETIVOS

Evaluar la exactitud y precisión de los valores de INR obtenidos en sangre capilar con el coagulómetro portátil Coaguchek XS en los pacientes anticoagulados con AVKs durante la hospitalización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante un período de tres meses, (noviembre/18 a enero/19) se realizaron 133 controles consecutivos de INR a pacientes anticoagulados con AVK hospitalizados en diferentes servicios del hospital tanto médicos como quirúrgicos.

Se recogieron los datos de edad, sexo y causa de anticoagulación. Todos los pacientes fueron convenientemente informados.



Para determinación del INR en el coagulómetro portátil Coaguchek XS (Roche Diagnostics, GmbH Mannheim Germany), se utilizaron las tiras reactivas recalibradas autorizadas Coaguchek XS-PT Test.

Las muestras se obtuvieron por punción digital en la habitación del paciente con el dispositivo Accu-CHEK Safe-T-ProUno por la misma enfermera en todos los pacientes.

En el mismo horario, con un margen de 60 minutos, la misma enfermera extrajo las muestras de sangre por venopunción en vena antecubital que se recogió por sistema de vacío en tubos de citrato sódico (concentración final 0.105 M). Fueron procesados inmediatamente según los estándares del laboratorio de coagulación. El INR se determinó en el coagulómetro STAGO STA-R Evolution (Stago, Asnières sur Seine, France) utilizando la tromboplastina STA- Neoplastine CI PLUS (ISI 1.31), que ha pasado los controles de calidad internos y externos con resultados óptimos.

El análisis de los datos se procesó mediante el software estadístico Epidat 4.1 con un intervalo de confianza del 95%. Previamente se ha utilizado para la recogida y tratamiento de los mismos Microsoft Office Excel 2010.

Se realiza un análisis descriptivo de la muestra aportando medias (desviación estándar) y frecuencia relativa (frecuencia absoluta) según las características y distribución de las variables.

RESULTADOS

Características de nuestra población (Tabla 1): Se realizaron 134 INRs por los dos métodos. Todos los pacientes tomaban Acenocumarol.

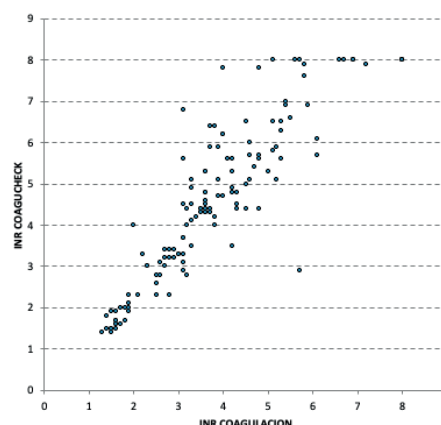
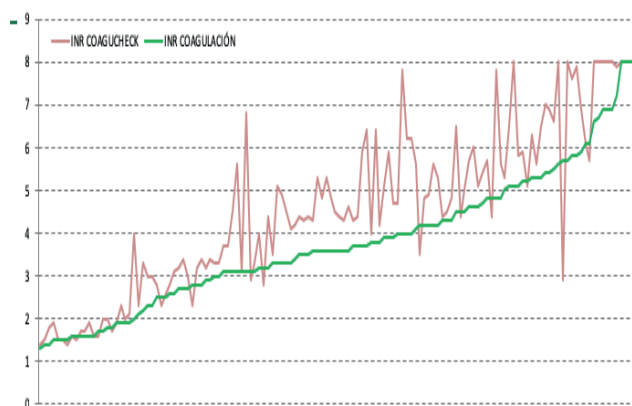
42 eran varones (31%) y 92 mujeres (69%).

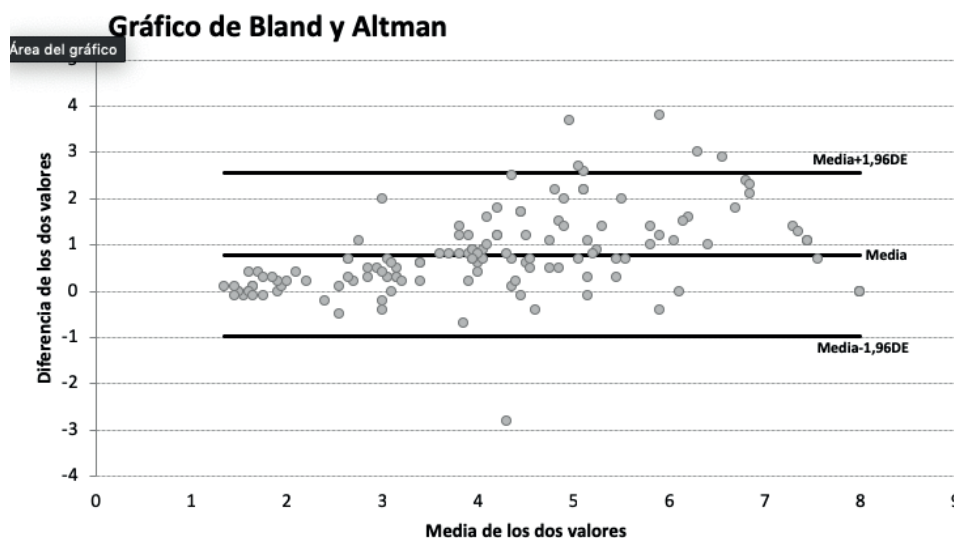
La edad media 81,95 años

El diagnóstico mas frecuente fue Fibrilación Auricular en 77 de los pacientes (58%); Enfermedad tromboembólica venosa TEP/TVP 28 (21%); Prótesis Mec Mitral y Ao + Prótesis biológica 27 (21%).

Como se observa en el resultado del gráfico de Bland y Altman el INR Coguchek proporciona valores más altos que INR Coagulación, con una diferencia media de 0,77 puntos. Los límites de concordancia indican que los valores de INR Coaguchek están entre 0,99 por encima de INR Coagulación y 2,55 por debajo. Tales diferencias no son aceptables para considerar equivalentes ambos métodos.

Cuando se analiza toda la muestra, la concordancia es aceptable pero cuando analizamos por subgrupos de INR existen intervalos con concordancia inaceptable (tabla ICC). En el análisis con el índice kappa la concordancia también es baja.





	INR COAGULACION	INR COAGUCHEK		
	n	n	Coincidencia	Kappa
2 - 3	20	17	9	45%
2,5 - 3,5	35	23	18	51%
3 - 4	45	22	9	20%

	Valor	IC (95,0%)
Media de las diferencias	0,779	0,625 0,933
DE de las diferencias	0,901	
Media-1,96DE*	-0,988	-1,251 -0,724
Media+1,96DE*	2,546	2,283 2,809

	n	ICC	lim inf	lim sup
Todas	134	0,786	0,712	0,843
<=1,7	15	0,269	0,000	0,673
1,8-1,9	6	0,116	0,000	0,796
<2	21	0,606	0,253	0,818
2 - 3	20	0,000	0,000	0,256
2,5 - 3,5	35	0,107	0,000	0,420
3 - 4	45	0,000	0,000	0,150
> 3,5	73	0,491	0,296	0,647
4 - 5	25	0,000	0,000	0,104
5-5,9	18	0,000	0,000	0,324
6-7,9	7	0,281	0,000	0,821
>=8	4	1,000		

CONCLUSIONES

Según nuestros resultados no existe una correlación adecuada entre los INRs obtenidos con el coagulómetro portátil y el estándar, sobre todo cuando agrupamos los datos por rangos de INR.

Se precisa ampliar el estudio con un número superior de muestras para profundizar en estos resultados y valorar el uso de Tromboplastinas con ISIs más similares.

BIBLIOGRAFÍA

- Macit Kalçik, Mahmut Yesin, Mustafa Ozan Gürsoy, Sabahattin Gündüz, Süleyman Karakoyun, Mehmet Ali Astrarcioglu, Emrah Bayam, Sinan Cersit, Mehmet Özkan . Comparison of the INR Values Measured by CoaguChek XS Coagulometer and Conventional Laboratory Methods in Patients on VKA Therapy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2017, Vol 23(2) 187-194



- Accuracy of point of care coagulometers to reference laboratory measurements in patients on oral anticoagulation therapy. Jean-Guillaume Dillinger, Thirizi Si Moussi, Natacha Berge, Clarie Bal Dit Sollier. *Thrombosis Research*. 140 (2016) 65-72
- Christensen TD, Larsen TB. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(2): 251-260
- Donaldson M, Sullivan J, Norbeck A. Comparison of international normalized ratios provided by two point-of-care device an laboratory-based venipuncture in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Am J Health-Syst Pharm*. 2010;67(19): 1616-1622
- Karon BS, McBane RD, Chaudhry R, Beyer LK, Santrach PJ. Accuracy of capillary whole blood international normalized ratio on the CoaguChek S, CoaguChek XS, and i-STAT 1 point-of-care analyzers. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(1): 88-92.



COMUNICACIÓN ORAL

**EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON EL COAGULÓMETRO
XPRECIA STRIDE™ EN EL CONTROL DEL TRATAMIENTO
CON ANTICOAGULANTES ORALES ANTIVITAMINA K**

JORGE LABRADOR¹, COVADONGA GARCÍA DÍAZ², BEATRIZ CUEVAS², VICTORIA CUEVAS², VIRGINIA DUEÑAS²,
JUAN OLAZÁBAL², RODOLFO ÁLVAREZ², TOMÁS J. GONZÁLEZ-LÓPEZ², GERARDO J. HERMIDA², PILAR DE VICENTE²

¹Unidad de Investigación, ²Servicio de Hematología.
Complejo Asistencial Universitario de Burgos

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antitrombótico es de importancia capital para la práctica clínica diaria, puesto que es de uso generalizado, ya que es la base del tratamiento de la cardiopatía embolígena y del tromboembolismo venoso por la elevada eficacia que ha demostrado en ambos contextos clínicos, siempre que se consiga optimizar la estrategia anticoagulante y reducir el riesgo hemorrágico. Entre los fármacos anticoagulantes, destacan los fármacos antivitaminas K (AVK), que ejercen su función reduciendo la concentración en sangre de los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX y X). En España contamos con dos fármacos, el acenocumarol y la warfarina, que fundamentalmente difieren en la vida media de su actividad. La dosis-respuesta es enormemente variable e influenciada por múltiples factores (farmacocinéticos, farmacodinámicos, mutaciones en el gen VKOR, polimorfismos del CYP2C9).

Aparte de la enorme variabilidad interindividual e intraindividual, una característica crítica de estos fármacos es la muy estrecha ventana terapéutica. Pequeñas variaciones de la dosis pueden trasladar al paciente de una zona de seguridad a niveles de riesgo elevado tromboembólico (por defecto) o elevado riesgo hemorrágico (por exceso). Por este motivo, deben ser monitorizados, debiendo hacerse controles más frecuentes ante alteraciones clínicas significativas del estado clínico del paciente, como es el caso de los pacientes hospitalizados.

La monitorización se basa en la práctica del INR (*International Normalized Ratio*), razón del tiempo de protrombina modificada para homologar su resultado se cual sea la tromboplastina usada.

Actualmente existen varios dispositivos portátiles para la determinación cuantitativa del tiempo de protrombina en sangre total capilar fresca, siendo las tiras reactivas CoaguChek, fabricadas por Roche Diagnostics GmbH, Alemania, las utilizadas en nuestra práctica habitual. Estas tiras reactivas se utilizan con los medidores CoaguChek XS, CoaguChek XS Plus, CoaguChek XS Pro, CoaguChek INRange y CoaguChek Pro II. Sin embargo, el pasado 7 de septiembre de 2018, La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó de que con determinados lotes de estas tiras reactivas se han observado desviaciones en los valores elevados de INR superiores a 4,5, por lo que en estos casos, los resultados deben verificarse frente a un método de laboratorio, motivo por el que evaluamos en nuestro centro los nuevos lotes de tiras reactivas CoaguChek, confirmando que no se habían corregido estas desviaciones, por lo que nos propusimos utilizar otros dispositivos portáti-



les disponibles para la determinación cuantitativa in vitro del tiempo de protrombina en sangre total capilar fresca.

OBJETIVOS

Analizar los resultados obtenidos en el control del tratamiento con AVK en sangre capilar mediante el coagulómetro portátil Xprecia Stride™ (Siemens Healthcare Diagnostics Inc) en pacientes hospitalizados en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante un período de 3 semanas, se realizaron 109 determinaciones consecutivas de INR en sangre venosa con el coagulómetro Stago Sta-R como método de referencia, y en sangre capilar con el sistema Xprecia Stride™ (Siemens Healthcare Diagnostics Inc).

Se recogieron de forma anonimizada la edad, el sexo, el motivo del tratamiento anticoagulante. Todos los pacientes fueron convenientemente informados.

Para la determinación del INR en el coagulómetro portátil Xprecia Stride™, se utilizaron las tiras reactivas para PT/INR del Sistema Xprecia™.

Las muestras se obtuvieron por punción digital con el dispositivo con la lanceta en la habitación del paciente por la misma enfermera en todos los pacientes.

En el mismo horario, con un margen de 60 minutos, la misma enfermera extrajo las muestras de sangre por venopunción en vena antecubital, por sistema de vacío en tubos de citrato sódico (concentración final 0.105 M). Fueron procesados inmediatamente según los estándares del laboratorio de coagulación. El INR se determinó en el coagulómetro Stago Sta-R Evolution (Stago, Asnières sur Seine, France) utilizando la tromboplastina STA-Neoplastine CI PLUS (ISI 1.0), que ha pasado los controles de calidad internos y también externos con resultados óptimos.

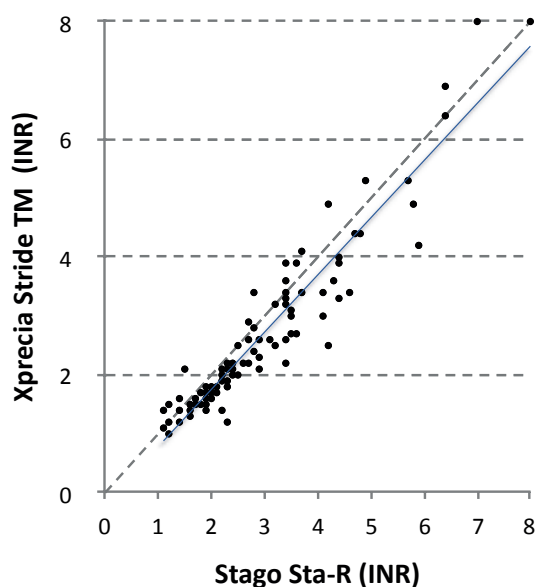
El intervalo de informe del INR se sitúa entre 0,8 y 8,0. Los resultados que queden fuera de este intervalo no se mostrarán.

Para el análisis estadístico, los datos se procesaron mediante el software estadístico Epidat 4.1 con un intervalo de confianza del 95%. Previamente se ha utilizado para la recogida y tratamiento de los mismos Microsoft Office Excel 2010.

RESULTADOS

Se realizaron 109 determinaciones de INR, la media de edad de los pacientes fue de 81,72 ($\pm$ 10,69) años, el 53% eran varones (n=58).

El 61% de los pacientes (n=65) presentaban una fibrilación auricular no valvular, 19 pacientes (17%) presentaban una enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venos profunda, tromboembolismo pulmonar), el 12% tenían una prótesis mitral mecánica (n=13), 5 pacientes estaban anticoagulados por alguna prótesis valvular biológica, y los otros 5 pacientes presentaban otro tipo de cardiopatías o alteraciones embolígenas.

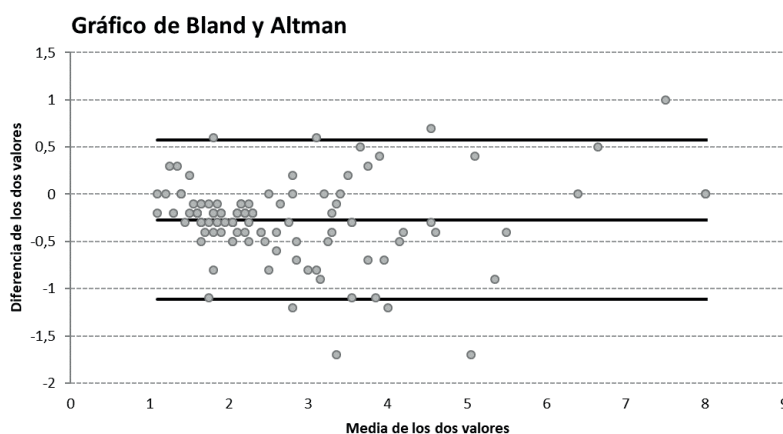


El coeficiente de determinación (R^2) de la regresión lineal entre ambos métodos fue de 0,91, al igual que en los ensayos clínicos en los que se comparó con el coagulómetro Siemens BCS XP.

Los coeficientes de variación (CV) típica del INR determinado por el coagulómetro portátil Xprecia Stride fueron superiores al 10%, como se muestran a continuación:

INR	n	media	DT	% de CV
0,8 - 1,9	45	1,57	0,23	15%
2,0 - 3,0	32	2,35	0,30	13%
3,1 - 4,5	21	3,64	0,40	11%
4,6 - 8	9	6,41	1,36	21%

A continuación, realizamos un estudio de concordancia, en el que observamos que el sistema Xprecia Stride™, proporciona valores más bajos de INR que el coagulómetro Stago Sta-R Evolution, con una diferencia media de 0,27. Como se muestra en el gráfico de Bland-Altman, los límites de concordancia indican que los valores de INR del sistema Xprecia Stride™ están entre 1,12 por debajo del valor del INR determinado por el Stago Sta-R Evolution y 0,58 por encima.





	Valor	IC (95,0%)	
Media de las diferencias	-0,2697	-0,3517	-0,1877
DE de las diferencias	0,4319		
Media-1,96DE*	-1,1163	-1,2565	-0,9762
Media+1,96DE*	0,5769	0,4367	0,717

Si solo nos fijamos en si el valor de INR se sitúa dentro de los siguientes intervalos: 2-3; 3,5-3,5 y entre 3-4; observamos que el valor de INR solo fue coincidente en alrededor del 60% de las determinaciones, con un índice de concordancia (kappa) entre 0,44 y 0,53, como se ve en la siguiente tabla:

INR	Stago Sta-R n	Xprecia Stride n	Coincidencia		Kappa
2 - 3	42	34	24	57%	0,438
2,5 - 3,5	26	24	16	62%	0,533
3 - 4	18	19	11	61%	0,512

CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos, los dos sistemas utilizados en la medición de INR para el control del tratamiento anticoagulante con fármacos AVK no son intercambiables. A pesar de la buena correlación entre las dos técnicas, el índice de concordancia (kappa) es inaceptable. El sistema Xprecia Stride™ proporciona valores más bajos de INR que el coagulómetro Stago Sta-R Evolution, por lo que podríamos elevar el riesgo hemorrágico de estos pacientes al tratarles por exceso.



COMUNICACIÓN ORAL

**FILTROS DE VENA CAVA INFERIOR. REVISIÓN Y ESTADO ACTUAL.
EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

PÉREZ MARTÍNEZ, C.¹, ACEVEDO GARCÍA, R.¹, BOMBÍN CANAL, C.¹, CEBEIRA MORO, M.J.¹,
DE LA FUENTE GRACIANI, I.¹, CABALLERO BERROCAL, J.C.¹, PÉREZ GONZÁLEZ, S.¹, GÓMEZ GARCÍA, L.M.¹,
CUELLO GARCÍA, R.¹, GARCÍA DE COCA, A.¹, BOURGEOIS GARCÍA, M.¹, GOLVANO GUERRERO, E.M.¹,
GARCÍA BACELAR, A.¹, PEÑARRUBIA PONCE, M.J.¹, BRIZUELA J. M.²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN

El principal objetivo del tratamiento anticoagulante tras un primer evento trombótico es evitar que se formen nuevos trombos. Sin embargo, los pacientes con historia de trombosis venosa profunda tienen más de un 30% de probabilidades de presentar un nuevo episodio.

La finalidad de los filtros de vena cava inferior es impedir la llegada a la circulación pulmonar de trombos formados en la circulación venosa profunda de las extremidades inferiores, minimizando el riesgo de embolia pulmonar. No obstante, se asocian a complicaciones y secuelas tardías, como episodios recurrentes de TVP y el desarrollo de síndrome posttrombótico.

OBJETIVOS

- Evaluar las indicaciones de colocación de filtros de vena cava inferior.
- Determinar el éxito técnico de implantación y las complicaciones posteriores a su colocación.
- Establecer la eficacia clínica en la prevención de embolismos pulmonares recurrentes al agregar un filtro de vena cava inferior.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo que incluye todos los FILTROS DE VENA CAVA INFERIOR colocados desde enero de 2008 hasta diciembre de 2018 en nuestro centro.

Los FVCI fueron colocados por cirugía vascular y radiología intervencionista, mediante escopia y con abordaje percutáneo mediante punción venosa con técnica de Seldinger por vía femoral hasta su implantación en vena cava inferior por debajo de las venas renales.

El material del que están constituidos los FVCI es nitinol, siendo todos ellos auto-expandibles y de carácter permanente.

RESULTADOS

Se analizaron datos de un total de 30 pacientes siendo 14 (46.7%) varones y 16 (53.3%) mujeres. La media de edad de los pacientes a estudio es de 66 años.



Indicaciones para colocación de FVCI:

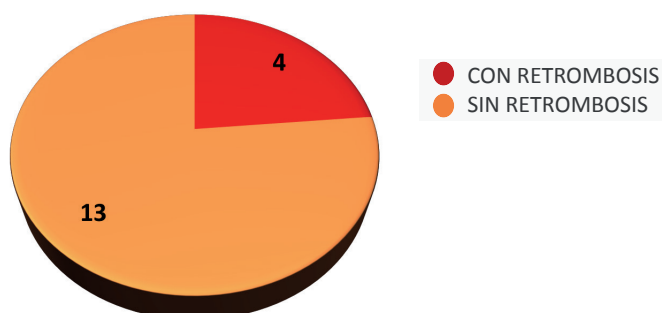
1. Pacientes con contraindicación absoluta para el uso de anticoagulación.
2. Pacientes que presentan eventos trombóticos recurrentes a pesar de tratamiento anticoagulante.
3. Pacientes con eventos trombóticos en los que se observa un trombo flotante en el sistema venoso profundo.

17 pacientes (56.7%) presentan **eventos trombóticos (64.7% TVP+TEP y 35.3% TVP) y contraindicación para la anticoagulación**.

- Motivos de contraindicación de anticoagulación:
 - 9 pacientes (52.9%) con sangrados intracraneales, de los cuales 33.3% hematoma subdural, 33.3% hemorragia subaracnoidea, 22.2% ictus hemorrágico y 11.1% rotura de aneurisma cerebral.
 - 4 pacientes (23.5%) con hemorragia digestiva.
 - 2 pacientes (11.76%) con metrorragia debido a neoplasia ginecológica.
 - 2 pacientes (11.76%) con hematoma retroperitoneal.
- **Recurrencia de TVP en 4 pacientes (23.5%):**
 - 1 paciente que presenta 2 episodios de TVP en el contexto de neoplasia gástrica y tratamiento anticoagulante con HBPM que se suspende con motivo de hemorragia digestiva alta, decidiéndose colocación de FVCI y con complicación posterior de TVP y resultando en exitus.
 - 1 paciente que presenta TVP + TEP iniciándose anticoagulación con acenocumarol y que presenta hematoma retroperitoneal gigante en el que se decide suspender tratamiento anticoagulante y colocar FVCI, sin instaurarse terapia anticoagulante posterior por sangrado activo y que presenta TVP posteriormente.
 - 2 pacientes con hematoma subdural que durante el periodo de inmovilización al ingreso presentan TVP + TEP, decidiéndose la colocación de FVCI y posteriormente terapia anticoagulante con HBPM, pese a lo cual presentan TVP recurrente.
- Los pacientes restantes que no presentaron eventos trombóticos (76.5%) tras la colocación de FVCI iniciaron terapia anticoagulante con acenocumarol en un 84.6% y anticoagulantes de acción directa en un 15.4%.

10 pacientes (33.3%) que presentaron **eventos trombóticos recurrentes (TVP o TVP+TEP) a pesar del tratamiento anticoagulante** decidiéndose colocación de FVCI.

**Pacientes con eventos
trombóticos y
contraindicación
para tratamiento
anticoagulante**

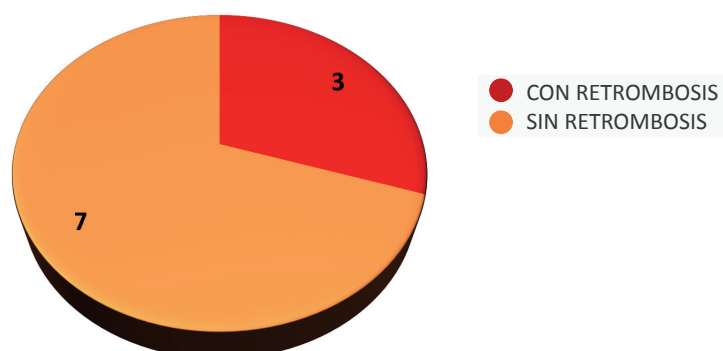




• **Recurrencia de eventos trombóticos** (TVP, TEP, trombosis vena cava superior) **en 3 pacientes (30 %):**

- 1 paciente que presentó TVP+TEP en el contexto de neoplasia de ovario en tratamiento quimioterápico y con anticoagulación con HBPM. Se decide colocación de FVCI continuándose con HBPM, pese a lo cual presenta recurrencia de TVP hasta en 2 ocasiones y trombosis parcial de filtro de vena cava inferior, finalizando en exitus.
- 1 paciente que presenta TVP+TEP en el contexto de neoplasia de pulmón iniciándose tratamiento anticoagulante con acenocumarol y que presenta nuevo episodio de embolismo pulmonar encontrándose en ese momento en rango terapéutico, por lo que se decide colocación de FVCI y continuar con acenocumarol pero presenta tercer episodio de embolismo pulmonar y finaliza en exitus.
- 1 paciente que presentó 2 episodios de TVP+TEP pese a tratamiento anticoagulante con acenocumarol en rango terapéutico decidiéndose colocación de FVCI y continuar con acenocumarol, tras lo cual presenta trombosis de vena cava superior que evoluciona favorablemente manteniendo tratamiento anticoagulante con acenocumarol y modificando el rango de INR a 2.5-3.5.

**Pacientes con eventos
trombóticos
recurrentes pese a
tratamiento anticoagulante**

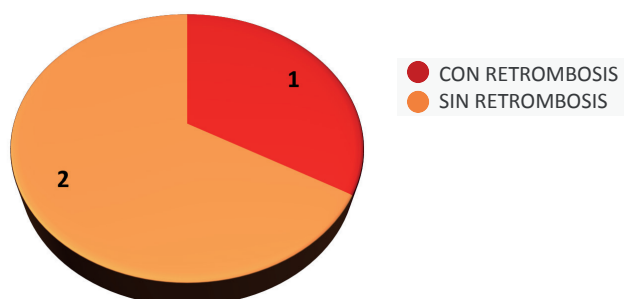


3 pacientes (10%) con **eventos trombóticos en los que se observa un trombo flotante en el sistema venoso profundo:**

- En los 3 casos se trató de pacientes jóvenes que presentaban tromboembolismo bilateral masivo objetivándose en ileocavografía un trombo flotante de alto riesgo embolígeno a nivel de vena iliaca común, motivo por el cual se decide colocación de FVCI.
- **Recurrencia de eventos trombóticos en 1 paciente (33.3%)** en el contexto de neoplasia renal avanzada que presenta un primer evento trombótico (TEP) visualizándose un trombo flotante en vena iliaca común y que tras colocación de FVCI pese a anticoagulación con HBPM presenta trombosis a nivel de venas suprahepáticas y vena renal izquierda y que concluye en exitus.
- Los pacientes que no presentaron trombosis tras colocación de FVCI (66.7%) iniciaron tratamiento anticoagulante con acenocumarol manteniéndose hasta la actualidad.



Pacientes con trombos flotantes en sistema venoso profundo



No se han documentado casos de muerte relacionada con el procedimiento de colocación de los filtros de vena cava inferior, problemas de inserción, mal funcionamiento, perforación, migración o pérdida de integridad.

CONCLUSIONES

En vista a los resultados del presente estudio podemos concluir una incidencia no desdeñable de nuevos eventos tromboticos (26.7%) tras colocación del filtro de vena cava inferior.

En un 3.3% de los pacientes se observa recurrencia de embolismo pulmonar, en un 16.7% trombosis venosa profunda y en un 6.7% trombosis a otros niveles (vena cava superior, venas suprahepáticas y vena renal izquierda).

En cuanto a las complicaciones precoces tras la inserción de un FVCI como la trombosis en el lugar de la inserción ocurren en un 3.3% de los casos de nuestro estudio siendo mayor en la literatura (10%).

Cabe destacar que los pacientes de nuestro estudio que presentan una neoplasia maligna activa presentan un mayor porcentaje de eventos tromboticos, debiendo prestar especial atención a estos pacientes.

IMÁGENES COMPLEMENTARIAS

Eficacia clínica en la prevención de eventos tromboticos al agregar un filtro de vena cava inferior

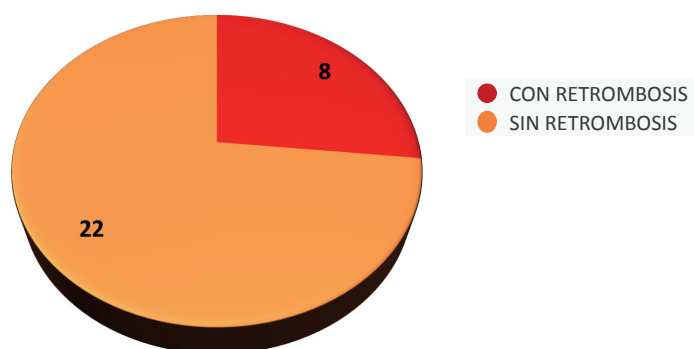


Gráfico 1. Eficacia clínica en la prevención de eventos tromboticos al agregar un filtro de vena cava inferior.

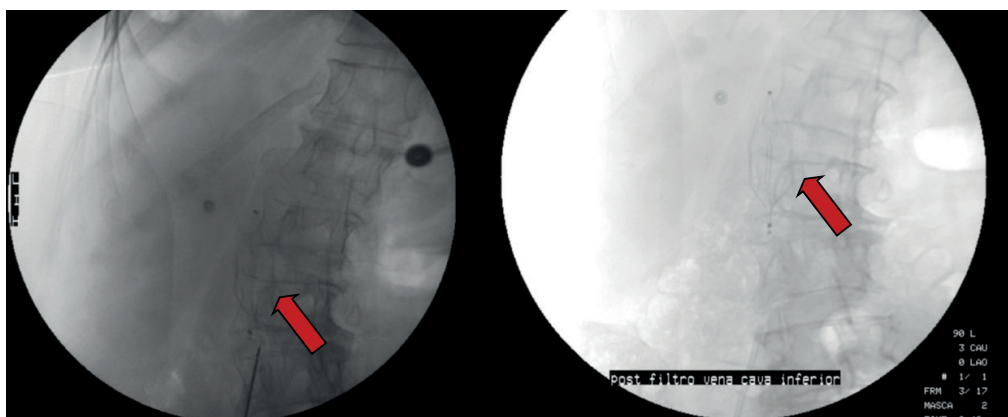


Imagen 1. Colocación de filtro de vena cava inferior por vía de acceso femoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Removing Retrievable Inferior Vena Cava Filters: Initial Communications. Available at: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm396377.htm>. Accessed May 22, 2016.
2. Higgins JPT, Green S, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: www.handbook.cochrane.org. Accessed March 1, 2017.
3. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338: 409–15.
4. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416–22.



COMUNICACIÓN ORAL

**IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS VARIANTES GENÉTICAS MEDIANTE
SECUENCIACIÓN MASIVA EN DIEZ PACIENTES CON SÍNDROME
DE HERMANSKY-PUDLAK**

RAÚL AZIBEIRO MELCHOR¹, JOSE RAMÓN GONZÁLEZ-PORRAS¹, MARTA FONSECA¹, BEATRIZ REY¹, SARA MORAIS^{2*},
VERONICA PALMA-BARQUEROS³, ROCIO BENITO⁴, NURIA BERMEJO⁵, MUTLU KARKUCAK⁶,
MARIA TRAPERO-MARUGAN⁷, NATALIA BOHDAN³, MÓNICA PEREIRA², ANA MARIN-QUÍLEZ⁴, JORGE OLIVEIRA⁸,
YUSUF YUCEL⁶, ROSARIO SANTOS⁸, JOSE PADILLA³, KAMILA JANUSZ⁴, CATARINA LAU², MARTA MARTIN-IZQUIERDO⁴,
EDUARDA COUTO², JUAN FRANCISCO RUIZ-PIVIDAL³, JESUS MARIA HERNÁNDEZ-RIVAS^{1,4}, JOSE RIVERA^{3#*},
JOSE MARIA BASTIDA^{1*}.

¹Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain; ²Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário do Porto-UMIB/ICBAS/UP, Porto, Portugal; ³Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CB15/00055-CIBERER, Murcia 30003, Spain. ⁴IBSAL, IBMCC, CIC, Universidad de Salamanca-CSIC, Salamanca. Spain; ⁵Department of Hematology, Hospital San Pedro de Alcantara, Cáceres, Spain; ⁶Department of Medical Genetics, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey; ⁷Department of Hematology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain; ⁸Unidade de Genética Molecular, Centro de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar Universitário do Porto-UMIB/ICBAS/UP, Porto, Portugal; # On behalf of the Project "Functional and Molecular Characterization of Patients with Inherited Platelet Disorders" of the Hemorrhagic Diathesis Working Group of the Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) es un trastorno multisistémico raro con herencia autosómico recesiva que se caracteriza por la presencia de diátesis hemorrágica y albinismo oculocutáneo asociándose a variadas complicaciones como inmunodeficiencia, colitis granulomatosa o fibrosis pulmonar. El defecto genético puede aparecer en 10 genes diferentes que están relacionados con vías intracelulares de formación de lisosomas. Cada gen se ha relacionado con una variante diferente de la enfermedad.

Dada la gran cantidad de genes involucrados en la enfermedad (140 exones) y la falta de una relación estrecha entre genotipo y fenotipo, el diagnóstico molecular es complicado. La secuenciación masiva permite la determinación simultánea de variantes genéticas en todos los genes implicados facilitando el diagnóstico.

OBJETIVOS

En este trabajo, hemos estudiado seis familias no relacionadas, procedentes de España, Turquía y Portugal, que presentaban sospecha de HPS por albinismo oculocutáneo (ACO) y diátesis hemorrágica. El objetivo del estudio fue caracterizar el fenotipo clínico y plaquetario, así como la aplicación de la secuenciación masiva en la caracterización genotípica de los mismos que nos permita ampliar el conocimiento sobre las variantes genéticas involucradas en la patogenia.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se tomaron muestras de sangre periférica de cada paciente para hemograma agregación plaquetaria, citometría de flujo, microscopia electrónica y aislamiento de DNA.

La secuenciación masiva se llevó a cabo utilizando un panel de 72 genes relacionados con los trastornos plaquetarios congénitos [1] en que se incluían 9 genes relacionados con HPS. La identificación de las variantes patogénicas se realizó mediante la aplicación de filtros de calidad, de consecuencia de la proteína (desechando secuencias sinónimas y variantes en regiones intrónicas), de distribución de la población (MAF), así como la aplicación de modelos *in silico*. Las variantes fueron clasificadas según las recomendaciones del Colegio Americano de Genética y Medicina Molecular [2-5]

RESULTADOS

Familia	Pacientes	Sangrado	Otra clínica	Granulos densos	Variante genética
1	P1:13 años, mujer P2:16 años, mujer No consanguineidad	P1+P2: Epistaxis, equimosis y menorragia. P1: sangrado GI y post cirugía	P1+P2: OCA P1: enfermedad de Crohn	Reducción severa de los granulos	<i>HPS4</i> : c.2054delC ((p. Pro685Leufs*17)
2	P3: 40 años, mujer P4: 48 años, mujer Consanguineidad	P3+P4: equimosis y epistaxis P3: sangrado GI	Ambas: OCA y nistagmo P3: colectomizada P4: fibrosis pulmonar	-	<i>HPS4</i> : c.272T>C (p.Leu91Pro)
3	P5: 25 años, hombre. No consanguineidad	Epistaxis, equimosis y sangrado GI	OCA, estrabismo y angiodisplasias	Reducción severa de los gránulos	<i>HPS3</i> : c.2464C>T (p.Arg822*)
4	P6: 26 años, hombre P7: 56 años, mujer No consanguineidad	P6+P7: epistaxis, equimosis y sangrado tras extracción dentaria	OCA y nistagmo	Reducción severa de los gránulos	<i>DTNBP1</i> : c.307C>T (p.Gln103*)
5	P8: 18 años, mujer. No consanguineidad	Equimosis, sangrado con pequeñas heridas y extracciones dentarias y menorragia	OCA, estrabismo, nistagmo, déficit grave de agudeza visual, exotropia y tortícolis	Ausencia de gránulos	<i>DTNBP1</i> c.307C>T (p.Gln103*)
6	P9: 9 años, hombre P10: 13 años, mujer Consanguineidad	P9+P10: epistaxis, equimosis y sangrado con pequeñas heridas P10: menorragia	Ambos: OCA, nistagmo, déficit grave de agudeza visual P10: epilepsia y retraso mental leve	Reducción severa de los gránulos	<i>HPS6</i> c.60_64dup (p.Leu22Argfs*33)

DISCUSIÓN

El síndrome de Hermansky-Pudlak pertenece a un grupo genéticamente heterogéneo de desórdenes autosómico recesivos con una prevalencia estimada en el mundo de 1 a 9 casos por cada millón de



individuos que se caracteriza por presentar albinismo oculocutáneo asociado a diferentes manifestaciones clínicas, como diátesis hemorrágica, fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa, inmunodeficiencia o incluso alteraciones neurológicas.

El diagnóstico clásico de HPS se establece mediante las características clínicas y el fenotipo plaquetar (que muestra una reducción importante de los gránulos densos). La identificación de variantes patogénicas bialélicas en alguno de los 10 genes implicados (*AP3B1*, *AP3D1*, *BLOC1S6*, *DTNBP1*, *HPS1*, *HPS3*, *HPS4*, *HPS5* o *HPS6*) confirma el diagnóstico y distingue esta enfermedad de otros desórdenes genéticos.

Sin embargo, esta heterogeneidad genética hace del HPS una enfermedad cuyo diagnóstico molecular es complejo y aunque algunos estudios han sugerido una relación genotipo-fenotipo estrecha en la enfermedad la relación entre las diferentes variantes genéticas causantes de la enfermedad y la presentación clínica final no es perfecta. Cuando se usa secuenciación de cada gen por separado se recomienda testar *HPS3*, *HPS5* y *HPS6* en los individuos con clínica leve y *HPS1* y *HPS4* en aquellos con afectación grave. Si aparece neutropenia o las infecciones son parte importante de la clínica se recomienda incluir *AP3B1*. Actualmente, con los avances en secuenciación masiva, los genes implicados pueden analizarse de manera simultánea lo cual ayuda en el diagnóstico molecular de HPS.

Con dicha estrategia conseguimos identificar las variantes causantes de la enfermedad en las 6 familias. En la Familia 1, encontramos una delección de par de bases (c.2054delC) que ya había sido previamente detectada en *HPS4* en un paciente asiático con fibrosis pulmonar [6], pero sin historia de albinismo o sangrado. Sin embargo, en nuestro paciente no existieron manifestaciones pulmonares, aunque podrían desarrollarse con la edad.

En la familia 2, se encontró una variante *missense* no conocida (c.272T>C; p.Leu91Pro) en el gen *HPS4*. La mayor parte de las variantes encontradas en ese gen corresponden a variantes *nonsense* (8/15) aunque también se han encontrado otros tipos, entre ellas una del tipo *missense* [7]. En esta familia uno de los probandos padecía neumonía intersticial mientras que el otro presentaba colitis, evidenciando la importante heterogeneidad clínica incluso dentro de la misma familia.

En cuanto a la Familia 3, se encontró una variante *nonsense* no conocida (c.2464C>T; pArg822*) en el gen *HPS3* en heterocigosis, tanto en el probando como en su madre, que permanecía asintomática. En este contexto, fenómenos epigenéticos o de haploinsuficiencia podrían contribuir a la variación del fenotipo a pesar de encontrarse la variante genética solo en heterocigosis. Además, la imposibilidad de encontrar una segunda variante genética en el individuo podría ser consecuencia de la incapacidad intrínseca de la secuenciación masiva para demostrar variantes en intrones, anomalías groseras, reordenamientos, grandes delecciones o duplicaciones que requieren el uso de otras técnicas genómicas [8].

Curiosamente, el análisis genético realizado en las dos familias que procedían de la misma región de Portugal pero no estaban emparentadas (Familias 4 y 5) reveló la misma variante *nonsense* (c.307C>T, p.Gln103*) en el exón 5 de *DTNBP1* que fue descrita por primera vez en una mujer portuguesa [9]. Esto sugiere la presencia de un efecto fundador en esta población. Aunque las variantes que aparecen en este gen suelen estar relacionadas con consanguineidad, en nuestro caso no existía dicha característica. Finalmente en la Familia 6 se encontró una variante no conocida del tipo duplicación con cambio en el marco de lectura (p.Leu22Argfs*33) en el gen *HPS6* asociado en nuestro paciente, de manera no habitual, a retraso mental leve.

CONCLUSIONES

El síndrome de Hermansky-Pudlak es un trastorno genético raro que se presenta con hipopigmentación, diátesis hemorrágica y disfunción orgánica en otros órganos como aparato digestivo y pulmón debido a la acumulación de material de desecho por disfunción lisosómica. La enfermedad aparece como consecuencia de variantes genéticas patológicas en alguno de los diez genes implicados en la misma.

Dado que la relación entre genotipo y fenotipo es muy pobre y que la determinación sucesiva de cada uno de los genes causantes es cara y costosa pensamos en la utilidad en este caso de la secuenciación



masiva. El uso de un panel genético analizado mediante secuenciación masiva podría ser utilizado para el diagnóstico de los pacientes con hallazgos clínicos y biológicos de HPS. Además, el uso de secuenciación masiva ha permitido ampliar el conocimiento sobre las variantes genéticas implicadas en el espectro clínico de la HPS y podría ofrecer la oportunidad de ofrecer consejo genético a los pacientes aquejados de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bastida JM, Lozano ML, Benito R, et al. Introducing high-throughput sequencing into mainstream genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica*. 2018;103:148-162.
2. Bastida JM, Benito R, Lozano ML, et al. Molecular diagnosis of inherited coagulation and bleeding disorders. *Semin Thromb hemost*. 2018 (Accepted).
3. Lozano ML, Cook A, Bastida JM, et al. Novel mutations in RASGRP2 encoding for CalDAG-GEFI abrogate Rap1 activation causing platelet dysfunction. *Blood*. 2016;128:1282-1289.
4. Bastida JM, Del Rey M, Revilla N, et al. Wiskott-Aldrich syndrome in a child presenting with macrothrombocytopenia. *Platelets*. 2017;28:417-420.
5. Bastida JM, Benito R, Janusz K, et al. Two novel variants of the ABCG5 gene cause xanthelasmas and macrothrombocytopenia: a brief review of hematologic abnormalities of sitosterolemia. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1859-1866.
6. Bachli EB, Brack T, Eppler E, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 4 in a patient from Sri-Lanka with pulmonary fibrosis. *Am J Med Genet A*. 2004;127:201-207.
7. Sandrock-Lang K, Böckelmann D, Eberl W, Schmitt-Kästner S, Zieger B. A novel nonsense mutation in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 4. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;69:113-116.
8. Weaver JM, Edwards PA. Targeted next-generation sequencing for routine clinical screening of mutations. *Genome Med*. 2011;3:58.
9. Li W, Zhang Q, Oiso N, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 7 (HPS-7) results from mutant dysbindin, a member of the biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 (BLOC-1). *Nat Genet*. 2003;35:84-89.



COMUNICACIÓN ORAL

PLASMOCITOMAS INTRAPARENQUIMATOSOS, UNA ENTIDAD EXCEPCIONAL

GARCÍA BACELAR, A., GARCÍA DE COCA, A., CUELLO GARCÍA, R., PEÑARRUBIA PONCE, M.J., BOMBÍN CANAL, C., CEBEIRA MORO, M.J., DE LA FUENTE GRACIANI, I., GÓMEZ GARCÍA, L.M., BOURGEOIS GARCÍA, M., GOLVANO GUERRERO, E.M., CABALLERO BERROCAL, J.C., PÉREZ GONZÁLEZ, S., ACEVEDO GARCÍA, R.M., PÉREZ MARTÍNEZ, C.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

RESUMEN

El mieloma múltiple afecta con frecuencia al sistema nervioso central especialmente por compresión del cordón espinal secundaria a infiltración vertebral. Por otro lado los plasmocitomas solitarios, son poco frecuentes en la cavidad craneal. La presencia de plasmocitomas intracraneales es conocida en la literatura por publicación de casos.

Describimos en esta revisión tres casos de plasmocitomas: uno a nivel de base de cráneo, otro a nivel de fosa nasal y el último en localización parieto-occipital.

INTRODUCCIÓN

La primera proliferación neoplásica de células plasmáticas fue descrita por Dalrymple y Bence-Jones en 1846. Ellos describieron una proliferación neoplásica diseminada de células plasmáticas caracterizada por marcada proteinuria y dolores óseos. Rustizky en 1873 acuñó el término mieloma múltiple. Los tumores de células plasmáticas pueden manifestarse como tres entidades: a) mieloma múltiple; b) plasmocitoma solitario óseo; o c) plasmocitoma extramedular. Los plasmocitomas solitarios suponen <10% de las neoplasias de células plasmáticas. El aspirado medular debe ser normal y no deben existir otras lesiones demostrables en otras zonas ni evidencia de daño orgánico. Se distinguen dos tipos principales: 1) Plasmocitoma óseo, afectando sobre todo a los huesos largos y esqueleto axial. 2) Plasmocitoma extramedular.

CASOS CLÍNICOS**Caso 1**

Varón de 77 años, sin alergias medicamentosas conocidas con antecedentes médicos de EPOC, TBC pulmonar a los 23 años, adenocarcinoma de próstata en 2008 tratada con radioterapia, proctitis, prótesis en ambas caderas, exfumador.

Acude a urgencias en 2018, por visión doble monocular en ojo izquierdo y desviación ocular nasal de forma súbita de 5 meses de evolución y cefalea intermitente. En Urgencias se realiza *TAC cerebral*: donde se observa una gran masa centrada en silla turca y clivus expansiva que tras la administración de contraste presentaba intensa captación. Ante estos hallazgos se decide ingreso en el Servicio de Medicina Interna para estudio.



En la exploración neurológica destaca incapacidad para la abducción ojo izquierdo así como parálisis del VI par ipsilateral. Resto de exploración física sin alteraciones.

RMN cerebral: masa expansiva centrada en clivus con crecimiento anterosuperior hacia región selar, rodeando senos cavernosos y ambas arterias carótidas produciendo desplazamiento superior de ambos nervios ópticos.

TAC toracoabdominopélvica: se observa lesión lítica en cartílago tiroideo izquierdo con interrupción cortical.

Biopsia de clivus por parte de ORL: anatomía patológica muestra proliferación hipercelular difusa, de características malignas compuesta por células anaplásicas con hábito plasmacitoide. Expresión CD38, Kappa, CD56, Ciclina D1 y MUM-1 positivas. *Conclusión:* Plasmocitoma con expresión Kappa y Ciclina-D1.

Dados los resultados de anatomía patológica y diagnóstico de plasmocitoma, se realiza pase de Servicio a Hematología.

Mielograma: Médula ósea normocelular con adecuada representación de las tres series, que no cumple criterio morfológico para Mieloma Múltiple.

PET TAC: lesiones líticas con captación de FDG compatible con infiltración por mieloma múltiple.

Citogenética: negativa para 14q32-IGH, negativa para t(4;14)-FGFR3/IGH, negativa para p53/C17.

Diagnóstico: Mieloma múltiple con plasmocitoma en clivus y con > 1 lesión lítica pr PET-TAC (estadio Durie- Salmon IA). IPI (ISS-R) I. Inicia tratamiento según esquema quimioterápico de Velcade-Melfalan-Prednisona paralelamente con radioterapia.

Caso clínico 2:

Mujer de 73 años de edad con antecedentes personales de HTA, dislipemia, hiperuricemia, glaucoma, carcinoma de endometrio, ingresa en 2016 en el Servicio de Medicina Interna por presentar dolor en hemicara derecha de 2 meses de evolución y pérdida de fuerza en la mano derecha. En la exploración neurológica se observa ptosis palpebral derecha, ligero borramiento del surco nasogeniano derecho, pérdida de fuerza en brazo derecho 4/5. Romberg (ligera inestabilidad sin caída). Resto sin hallazgos.

TAC craneal: Gran masa de comportamiento agresivo ligeramente hiperdensa con respecto al parénquima cerebral, que ocupa fosa craneal media derecha y se extiende hacia seno cavernoso, seno maxilar, fosa pterigoidea, seno esfenoidal, celdillas etmoidales posteriores y pared posterior del seno maxilar.

RMN cerebral: Se confirma la existencia de una extensa masa tumoral sólida captante, de carácter infiltrante multiespacial. Afectación de la fosa craneal media derecha, ejerciendo efecto masa y desplazando el polo anterior del lóbulo temporal.

Se realiza biopsia de masa localizada en espacio masticador derecho cuya anatomía patológica muestra proliferación de células de hábito plasmocitoide.

Inicia tratamiento con curso corto de tratamiento según esquema VRD (bortezomib, lenalidomida y dexametosa) hasta poder aplicar radioterapia local. En la evaluación tras tratamiento con PET/TAC se observa respuesta completa. En controles de seguimiento se evidencia de forma progresiva aumento del CM con un pico de 1,52 gr/dl. En mielograma: 7% de células plasmáticas.

Diagnóstico: Mieloma múltiple IgG Kappa, estadio II-A Durie Salmon, ISS -2, RISS 2 iniciando tratamiento según esquema lenalidomida y dexametosona en febrero de 2018.

Caso clínico 3:

Paciente de 42 años con antecedentes de meningo-encefalitis en la infancia, que en 1997 comienza con tumoración en región parieto-occipital izquierda y cefalea moderada. Posteriormente la tumoración aumenta hasta ser de unos 4-5 cm y se acompaña de diplopía en campo visual izquierdo y estrabismo.



Exploración: Ecog 0. Tumoración parieto-occipital izquierda con parálisis del VI par. Resto de exploración sin hallazgos. Hemograma, bioquímica y coagulación sin alteraciones.

Aspirado medular iliaco: celularidad normal con buen equilibrio cuantitativo en las 3 líneas y gradiente madurativo conservado. *Biopsia de médula ósea:* celularidad y grasa conservada con representación de las tres líneas y maduración normal.

TC cerebral: 1. a nivel de seno cavernoso que destruye parte del ápex del peñasco y base del esfenoides penetrando en fosa nasal izquierda, 2. parieto-occipital izquierda que se corresponde con la tumoración intracraneal que destruye las tablas y penetra dentro del cráneo y 3. de la convexidad que afecta también a la tabla ósea de 4 x 3 cm. Tras contraste captan homogéneamente y la mayor produce discreta compresión de asta occipital del ventrículo lateral.

RM cerebral: lesión ósea de la bóveda a nivel parieto-occipital izquierda con masa de partes blandas a nivel de línea media de 4,5 x 1,5 cm y otra lesión ósea con componente de masa que penetra entre la fosa posterior y la región supratentorial de 5 cm.

Gamma 99mTC: áreas hiperactivas en cráneo y 9ª costilla izquierda.

Se realizó extirpación periférica de hueso y resección subtotal de la tumoración situada en región parieto-temporal izquierda, cuyo estudio histopatológico corresponde a infiltración en sábana de células plasmáticas Lambda+.

Diagnóstico: Mieloma múltiple con afectación de partes blandas del encéfalo. Se inició tratamiento de poliquimioterapia alternante VBAD-VCMP cada 28 días; complementariamente radioterapia holocraneal.

DISCUSIÓN

Los plasmocitomas intracraneales constituyen una neoplasia infrecuente en la práctica neuroquirúrgica. El plasmocitoma puede afectar al sistema nervioso central de tres maneras: surgiendo desde el hueso e infiltrando el espacio epidural, surgiendo de la duramadre o bien del propio parénquima cerebral.

Las manifestaciones neurológicas varían desde síntomas de hipertensión intracraneal como cefalea, náuseas, vómitos y alteraciones visuales, hasta la afectación del seno cavernoso con compromiso del V y VI pares craneales.

El diagnóstico de plasmocitoma es histológico caracterizado por la presencia de agregados de células plasmáticas con frecuentes atipias. Son neoplasias constituidas por células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas, en general de tipo A, G o una de las cadenas ligeras (kappa o lambda). Al realizar el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta las metástasis y el meningioma. La naturaleza osteolítica de la lesión, nos orienta para realizar el diagnóstico de plasmocitoma intracraneal. La tomografía usualmente revela una lesión osteolítica, hiperdensa que refuerza al contraste, como ocurre en la revisión de nuestros 3 casos. El 50% de los pacientes afectados de plasmocitoma solitario progresan a MM en los 3 años siguientes al diagnóstico. La persistencia del CM más allá del año del tratamiento, y sobre todo su aumento, es un signo analítico de alarma de progresión a MM.

El tratamiento consiste en radioterapia local (40-50 Gy) asociada o no a cirugía.

La supervivencia a 5 años libre de enfermedad oscila entre el 50 y 90% en la mayoría de los autores.

A modo de conclusión, es importante señalar: 1) Los plasmocitomas de localización intracraneal son una entidad rara y la mayoría son extramedulares bien localizados pero con agresividad local. Actualmente disponemos de un base limitada de casos. 2) Al diagnóstico debe excluirse el MM y por anemia, hipercalcemia y daño a otros órganos. 3) La progresión a MM es el fallo más frecuente y como predictor de enfermedad destaca el infiltrado de médula por células plasmáticas.



BIBLIOGRAFÍA

- Pregrado de Hematología, 4ª edición. J. M. Moraleda Jiménez Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
- Plasmocitoma intracraneal solitario. H. Sandoval, W. Egas, I. Jorge, F. Robaina. Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín.
- Plasmocitoma solitario intracraneal extramedular. Reporte de dos casos. Lorena Riuas. José R. Guzmán, Eduardo Mora-La Cruz. José Cardozo. I Departamento de Patología. Hospital General del Sur. Departamento de Neurocirugía. Hospital Universitario. Departamento de Radiología, Hospital Clínico. Maracaibo - Venezuela.
- Plasmocitoma solitario de cabeza y cuello. Presentación de tres casos y revisión de la literatura. A.J. Fernández Pérez, M. Sancho Mestre, J.R. Gras Albert, J. Talavera Sánchez. Servicio de otorrinolaringología. Hospital general y universitario de Alicante.



COMUNICACIÓN ORAL

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA ADQUIRIDA EN EL TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

CASTILLO ROSA, J.C.; VALENCIA CASTILLO, S.L; DÍAZ VALDÉS, J.; TORRES TIENZA, A.; GARCÍA MATEO, A.;
OLIVIER CORNACCHIA M^a.C.; MARCELLINI ANTONIO, S.; ZATO HERNÁNDEZ, E; LORENZO JAMBRINA A;
QUEIZÁN HERNÁNDEZ J.A.

*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Segovia.
Correo Electrónico: jcastillor@saludcastillayleon.es*

INTRODUCCIÓN

La Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT), dentro de los síndromes de microangiopatías trombóticas, es una enfermedad rara con una alta mortalidad, caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y daños orgánicos, provocada por un déficit de la metaloproteasa ADAMTS-13, cuya función es escindir los múltímeros del factor von Willebrand¹. La incidencia estimada en España es entre 2-10 casos por millón de habitantes². Esta puede ser congénita o adquirida.

En la PTT adquirida, los episodios de recurrencia ocurren en intervalos irregulares entre el 11 % a 36% de los pacientes. Estos se producen ocasionalmente durante el embarazo, especialmente en el último trimestre o posparto inmediato³. El registro inglés de PTT representa la mayor cohorte de PTT, asociada al embarazo en el momento actual, en la misma se han registrado 10 mujeres con antecedente de PTT, con 15 partos vivos. Estas pacientes fueron activamente monitorizadas durante el embarazo y en el periodo postparto. No se registraron muertes maternas ni fetales, y todos los nacimientos ocurrieron el tercer trimestre. No siendo así en las pacientes que tuvieron su debut de PTT adquirida durante el embarazo (12 casos: 2 de ellos en el primer trimestre; ninguno con RN a término) donde la supervivencia fetal global fue del 58%⁴.

Presentamos el caso de una paciente con un episodio de PTT adquirido en el tercer trimestre de su primer embarazo.

RESUMEN DEL CASO

Mujer de 26 años de edad, primigesta, con Antecedentes Personales de: Intolerancia al nolitil®, hipertensión endocraneal benigna por Pseudotumor cerebri diagnosticada en el 2011 con válvula de derivación lumboperitoneal, neuropatía óptica isquémica secundaria, lesión peniforme a nivel de cabeza de núcleo caudado izquierdo compatible con lesión isquémica lacunar en estadio agudo-subagudo, portadora heterocigota de la mutación del gen de la protrombina G20210A, y fumadora de 20 cigarrillos/día; y que, en Noviembre del 2013, debutó con un cuadro de anemia microangiopática, siendo diagnosticada de PTT con disminución de la actividad de ADAMTS-13 en plasma (3%), secundaria a anticuerpos anti ADAMTS-13 (3.89) en posible relación a la ingesta de anticonceptivos orales, que había iniciado su uso en Mayo/2013. En ese momento fue tratada con 23 sesiones de plasmaféresis, corticoides y 4 dosis de Rituximab® (última dosis el 30/12/2013); alcanzando la situación de R.C.



En mayo del 2018, tras conocerse que la paciente estaba embarazada, y dado a su antecedente de PTT, se decide seguimiento estrecho con niveles de actividad de ADAMTS-13, hemograma, frotis de sangre periférica, reticulocitos y bioquímica mensuales hasta finalización del embarazo por nuestro Servicio. A partir del segundo trimestre, se inició tratamiento profiláctico con antiagregación con baja dosis de ácido acetil salicílico (100mg/día) y anticoagulación con HBPM (clexane® 40mg/día). Durante el seguimiento de la actividad del ADAMTS-13 se obtuvieron los resultados presentados en la Tabla 1.

Tabla 1. Monitorización de actividad de ADAMTS-13

Fecha	Actividad ADAMTS-13
17/05/2018 (1º trimestre)	20%
11/07/2018 (2º trimestre)	20%
23/09/2018 (3º trimestre)	0%
02/10/2018 (cesárea)	22%
09/10/2018 (post-parto)	0%
13/11/2018 (post-parto)	70%

En la semana 31 (18/09/2018) de gestación la paciente presentó un cuadro de pielonefritis aguda, con descenso brusco de plaquetas ($58.000 \times 10^3/\mu\text{L}$), por lo que se decidió su ingreso en el Servicio de Ginecología para iniciar tratamiento y vigilancia estricta.

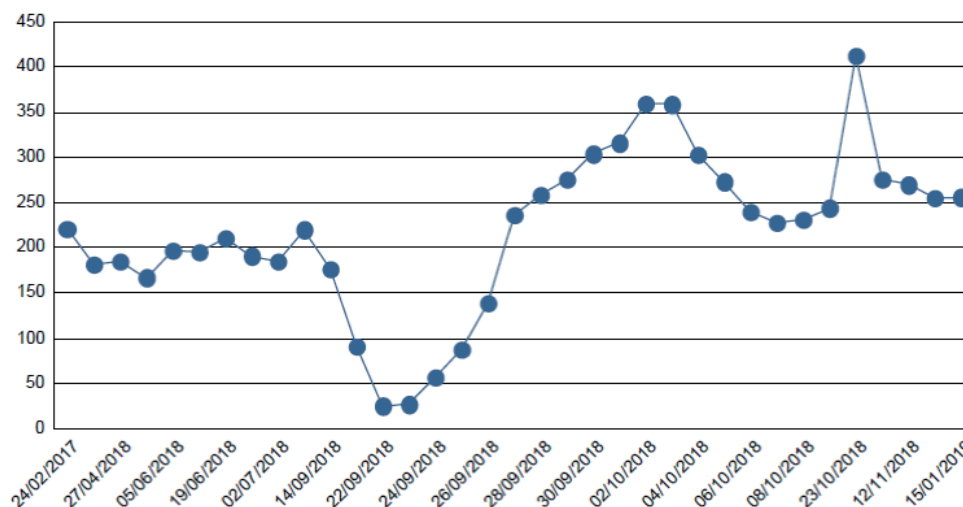
TRATAMIENTO

Tras su ingreso, se inició tratamiento para la pielonefritis con antibioterapia (Augmentine® 1gr cada 8 horas durante 7 días y ceftriaxona 2 gr/ día). Además se suspendió el Adiro® y el clexane®; y se inició Metilprednisolona a altas dosis (1,5mg/kg/día)

A los 5 días de ingreso, persistía descenso de plaquetas ($10.000 \times 10^3/\mu\text{L}$) y se objetivó incremento de reticulocitos en sangre periférica, incremento de la anemia y datos de hemólisis, ADAMTS-13: 0 % (rango de normalidad: 40-124%). Por ello, se decide iniciar plasmaferesis diarias (inicio el 23/09/2018). El día 02/10/2018, habiendo alcanzado las 34 semanas de gestación, se realiza cesárea sin complicaciones obstétricas, con varón pretérmino de 2530gr de peso, APGAR: 9/10. Tras la finalización del embarazo, y dado el aumento de la actividad del ADAMTS-13 y de plaquetas, se suspendieron las plasmaferesis y esteroides, y se monitoriza a la paciente semanalmente. Además se reinicia la profilaxis con clexane® 40mg/d con vista a mantenerlo hasta 6 semanas post parto. A la semana del post parto, presentó nuevamente actividad de ADAMTS-13 de 0% con recuento normal de plaquetas, por lo que se inició prednisona a 1mg/kg/d, siendo los controles de ADAMTS-13 posteriores, con actividad $\geq 70\%$, motivo por el cual se inicia el descenso de esteroides, hasta la suspensión. (ver tabla1 y 2).



Tabla 2. Seguimiento de plaquetas



DISCUSIÓN

La gestación es un factor de riesgo para la recurrencia de un evento agudo de PTT, en pacientes con antecedentes de PTT adquirida no relacionada con la gestación, y existe un alto riesgo de recaída durante embarazos futuros³. En mujeres con antecedente de TTP adquirido no relacionado con el embarazo, como es el caso de nuestra paciente, la actividad de ADAMTS-13 al inicio del embarazo es un buen indicador de recaída⁵. Algunos trabajos sugieren que las mujeres con adquisición previa de PTT no relacionada con el embarazo y actividad normal de ADAMTS-13 al inicio del embarazo, y que mantienen actividad normal del ADAMTS13, tienen una baja tasa de recaída de la enfermedad. Es por ello que se recomienda la monitorización de la actividad del ADAMTS-13 durante el embarazo en mujeres con antecedentes de PTT adquirida, y el inicio de plasmaféresis si la actividad del ADAMTS-13 es menor al 10%, para prevenir trombosis microvascular, que podría afectar la función de la placenta⁶; y como consecuencia aumento de la morbi-mortalidad feto-maternal.

En nuestro caso clínico, dado al seguimiento estrecho con controles analíticos y la actividad de ADAMTS-13, y el inicio precoz de tratamiento de la PTT, la paciente tuvo buena evolución clínica y respuesta a tratamiento de primera línea, disminuyendo el riesgo de morbi-mortalidad materno-infantil, y no necesitando tratamiento con anticuerpo monoclonal anti CD 20 como sí necesitó con su debut en el 2013.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jansen N et al. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. N Engl J Med 2014;371:654-66.
2. J. De La Rubia, E. Contreras, J. del río-Garma. Púrpura trombótica Trombocitopénica. Medicina Clínica.2011;136 (12): 534-540.
3. Moake J: Von willebrand factor, ADAMTS-13, and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Elsevier. semin Hematol 41:4-14,2004.
4. Scully M, Thomas M, et al. Thrombotic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. Blood. 2014, 124 (2) 211-9.
5. Ducloy-Bouthors AS, caron C, subtil D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: medical and biological monitoring of six pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 200;111 (2): 146-152.
6. Gris JC, Mercier E, et al. Low-molecularweight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. Blood. 2004; 103 (10): 3695-3699.

SECRETARÍA TÉCNICA



Avenida de la Paz, 22A. 1º C. 09004 Burgos
Tel. 947 256 010 - 947 257 710 - e-mail: congresos@grupo-otr.com - www.grupo-otr.com