

XLII
CONGRESO ANUAL

SCLHH



Z A M O R A

SEMINARIO MENOR SAN ATILANO

15 Y 16 DE MARZO DE 2024

ORGANIZA:





ISBN: 978-84-09-49765-2

ÍNCIDE

1 COMUNICACIONES ORALES

1.1 DARATUMUMAB: UNO DE LOS PRINCIPALES IMPULSORES DE LA MEJORA DE LOS RESULTADOS EN LOS PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL.

Elena Alejo Alonso - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

1.2 EFICACIA Y SEGURIDAD DE FOSTAMATINIB COMO TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE (PTI) EN CASTILLA Y LEÓN: EXPERIENCIA CLÍNICA DE DIEZ HOSPITALES DE NUESTRA COMUNIDAD AUTÓNOMA.

Tomás José González López - Hospital Universitario de Burgos.

1.3 IBRUTINIB EN LOS LINFOMAS DE CÉLULAS GRANDES B QUE INFILTRAL EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: EXPERIENCIA DE LOS HOSPITALES DE CASTILLA Y LEÓN.

David Alonso Castronuño - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

1.4 LA HIPOALBUMINEMIA, ¿UN NUEVO FACTOR DE RIESGO DE PROGRESIÓN EN LOS PACIENTES CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO?

Elena Alejo Alonso - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

1.5 TRANSFUSIÓN DOMICILIARIA: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS

Jhoana Carolina Delgado Torres - Hospital Universitario de Burgos.

2 CASOS CLÍNICOS

2.1 DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO A LA APLASIA PURA DE SERIE ROJA. A PROPOSITO DE UN CASO.

Carlos Puerta Vázquez - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

2.2 EXPLORANDO LO INUSUAL: TUMORACIÓN DE CUERO CABELLUDO EN PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

Jhoana Carolina Delgado Torres - Hospital Universitario de Burgos.

2.3 HEMIPARESIA DE MESES DE EVOLUCIÓN.

Diego Clavo Martín - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

2.4 MÁS ALLÁ DE LOS SÍNTOMAS EN PACIENTE CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO. INCIERTO.

Uxue Lucas Alberdi - Hospital Universitario de Burgos.

2.5 UN FLEMÓN DENTAL DE DIFÍCIL RESOLUCIÓN COMO COMPLICACIÓN POST TERAPIA CAR-T. ANTI CD19.

Carmen Santos Marcos - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

3 CASOS CLÍNICOS CITOLÓGICOS

3.1 MORFOLOGÍA DE UN CIELO ESTRELLADO: LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO INTEGRADO.

Pablo García Jaén - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

3.2 LACTANTE DE 17 MESES CON LEUCOCITOSIS Y SÍNDROME CONSTITUCIONAL.

Evelyn Zapata Tapia - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

3.3 MÁS DIFÍCIL QUE BUSCAR UNA AGUJA EN UN PAJAR.

David Alonso Castronuño - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

4 PÓSTERES

4.1 COMPRESIÓN MEDULAR DE CAUSA EXCEPCIONAL Y DE MUY ALTO RIESGO

Adolfo Fernández Sánchez - Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

4.2 REACTIVACIÓN DE VIRUS JC EN PACIENTE CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B...¿INMUNOSUPRESIÓN O SECUNDARIO A TRATAMIENTO?

Alejandra Blum Domínguez - Hospital Recoletas Campo Grande

4.3 ¡VAYA CON EL NIÑO!

Alejandro Llopis Giménez - Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

4.4 PACIENTE DE 69 AÑOS CON SÍNTOMAS B Y ANTECEDENTE DE LINFOMA DE ZONA MARGINAL

Alejandro Llopis Giménez - Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

4.5 REGISTROS DE TROMBOCITOPENIA INMUNE: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE ESTUDIOS EXISTENTES HASTA LA FECHA.

Alex Javier Cuzco Cevallos - Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos

4.6 VARÓN DE 57 AÑOS CON BICITOPENIA. UN DIAGNÓSTICO INESPERADO.

Alex Javier Cuzco Cevallos - Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos

4.7 ME SOBRAN VITAMINAS

Alfredo Gómez Lacuey - Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

4.8 DOLOR ABDOMINAL A LAS 4 DE LA MAÑANA

Alfredo Gómez Lacuey - Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

4.9 FIEBRE PERSISTENTE EN PACIENTE CON ANEMIA MACROCITICA

Andrea Martín García - Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de León

4.10 ALARGAMIENTO DEL TTPA ¿QUÉ OCURRE CUANDO SE PASA POR ALTO?

Carlos Puerta Vázquez - Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

4.11 ALTERACIÓN DE LA MARCHA, NEUTROPENIA GRAVE Y LESIONES CUTÁNEAS, ¿DÓNDE ESTÁ LA CONEXIÓN?

Cristina Teresa Fuentes Morales - Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid

4.12 HOMBRE DE 80 AÑOS QUE PRESENTA NÓDULO PULMONAR Y MASAS EN TEJIDOS BLANDOS

Johana Carolina Delgado Torres - Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos

4.13 HIPOFIBRINOGENEMIA EN EL ADULTO ¿PRIMARIA O SECUNDARIA?

Esther Zato Hernández - H. Recoletas Campo Grande. Grupo Recoletas. Valladolid

4.14 TRAVESÍA HEMATOLÓGICA: UN ENIGMA DE MORFOLOGÍA INMADURA EN BUSCA DE RESPUESTAS, DESDE LA SIMILITUD CON LMA HASTA EL DESAFÍO EN EL SNC

Gerardo Xavier Aguilar Monserrate - Hospital Clínico Universitario de Valladolid

4.15 TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTE CON HEMOFILIA A

Henar de las Heras Sacedo - Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

4.16 UN HALLAZGO POCO FRECUENTE EN CITOLOGÍA

Henar de las Heras Sacedo - Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

4.17 TROMBOFILIA CONGÉNITA DE ALTO RIESGO EN TROMBOSIS VENOSA: NUESTRA EXPERIENCIA

José Antonio Rodríguez García - Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia

4.18 PERFIL DE LAS TROMBOSIS VENOSAS: TODAS SIMILARES PERO DIFERENTES

José Antonio Rodríguez García - Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia

4.19 ANÁLISIS TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS FUERA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA EN EL AÑO 2023

Leyre Echevarría Lorenzo - Complejo Asistencial Universitario de León

4.20 INFECCIÓN ACTIVA POR CITOMEGALOVIRUS REFRACTARIA A VARIAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE

Miguel Ángel Osorio Manyari - Hospital General de Segovia

4.21 CRISIS TÓNICO CLÓNICA Y BAJO NIVEL DE CONSCIENCIA COMO DEBUT DE UN TRASTORNO COAGULATIVO

Pablo Jiménez Montero - Complejo Asistencial de Segovia

4.22 DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Sara González González - Servicio de Hematología del Complejo Asistencial de Segovia

4.23 EXPERIENCIA CLÍNICA CON TAGRAXOFUSP EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL DE SEGOVIA

Stefania Carvajal Altamiranda - Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial de Segovia

4.24 TROMBOSIS PRE Y POST DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL: IMPLICACIÓN EN LA SUPERVIVENCIA.

Uxue Lucas Alberdi - Servicio de Hematología y Hemoterapia del HUBU

4.25 OJO CON LA RECAÍDA OCULAR DEL LINFOMA

Violeta Reyes Rodríguez- H. Recoletas Campo Grande. Grupo Recoletas. Valladolid

4.26 RECAMBIOS PLASMÁTICOS, ¿UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON LEUCOENCE FALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA SECUNDARIA AL VIRUS JC?

Virginia Jano Fernández - Complejo Asistencial Universitario de León

1

COMUNICACIONES ORALES

1.1 DARATUMUMAB: UNO DE LOS PRINCIPALES IMPULSORES DE LA MEJORA DE LOS RESULTADOS EN LOS PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL.

ALEJO, ELENA (1); PUERTAS, BORJA (1); REY-BÚA, BEATRIZ (1); ALONSO, DAVID (1); NAVARRO, JOSÉ MARÍA (1); PUERTA, CARLOS (1); GARCÍA-JAÉN, PABLO (1); ZAPATA, EVELYN (1); FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, ADOLFO (1); SANTOS-MARCOS, CARMEN (1); FUENTES, CRISTINA T. (1); CLAVO, DIEGO (1); MALAVER, RAFAEL (1); HERNÁNDEZ-MARTOS, ÁNGEL (2); EIROS-BACHILLER, ROCÍO (2); VILLACORTA, EDUARDO (2); GALLEGO, MARÍA (2); HERAS, MANUEL (3); TYSZKIEWICZ, ANYKA (3); SANTOS-BRITZ, ÁNGEL (4); GARCÍA-SANZ, RAMÓN (1); PUIG, NOEMÍ (1); MATEOS, MARÍA VICTORIA (1); GONZÁLEZ-CALLE, VERÓNICA (1)

(1) Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, (2) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, (3) Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Salamanca, (4) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Salamanca

Introducción

La amiloidosis de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (AL) es una discrasia de células plasmáticas (CP) poco frecuente en la que un pequeño clon de CP produce una proteína que se pliega de forma anómala y se deposita en distintos tejidos, dando lugar a un deterioro progresivo de los órganos afectados. La inespecificidad y heterogeneidad de los síntomas iniciales origina importantes demoras en el diagnóstico con el consecuente impacto en la supervivencia de estos pacientes, y en especial, la de aquellos con estadio III-IV de la Clínica Mayo 2012. Por ello, es necesario el uso de tratamientos que permitan alcanzar una respuesta hematológica (RH) rápida y profunda y evitar así que se perpetúe el depósito de la proteína amiloidogénica.

Hasta el momento, los tratamientos empleados en la amiloidosis AL están dirigidos a eliminar el clon de CP. Los esquemas basados en los inhibidores de proteasoma (IP), y concretamente en bortezomib, han sido los tratamientos más empleados en primera línea desde el 2010. Los resultados del ensayo clínico fase III ANDROMEDA convirtieron en 2021 a la combinación daratumumab, bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (Dara-CyBorD) en el único tratamiento de primera línea aprobado para la amiloidosis AL. Sin embargo, existen pocos estudios en vida real sobre el impacto de la utilización de daratumumab en primera línea en los pacientes con amiloidosis AL.

Objetivos

Los objetivos de este estudio son: 1) evaluar las RH y orgánicas (RO) en función de los tratamientos empleados a lo largo del tiempo; 2) determinar el tiempo hasta la RH y RO de acuerdo con los distintos tratamientos utilizados; 3) analizar el impacto de los nuevos fármacos en la supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes con amiloidosis AL.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes con amiloidosis AL que recibieron tratamiento en el Hospital Universitario de Salamanca entre 1999 y 2023. Los tratamientos de inducción se clasificaron en esquemas basados en quimioterapia (QT), incluyendo en este grupo los pacientes que fueron directamente a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), y en esquemas basados en nuevos fármacos (IP, inmunomoduladores [IMiD] o anti-CD38): IP/IMiD y la combinación de anti-CD38 + IP. Las RH fueron evaluadas según los criterios determinados por la International Society of Amyloidosis en 2012 y las RO en función de los criterios de respuesta graduada establecidos por Muchtar et al. Se utilizó un nivel de significación estadística con valores de P inferiores a 0,05.

Resultados / Conclusiones

Noventa pacientes con amiloidosis AL fueron diagnosticados durante este periodo. La mediana de edad al diagnóstico fue de 64 años (rango, 39-90) y 50 (55,6%) fueron hombres. La cadena ligera lambda fue la predominante (78,9%) y 25 (39,7%) pacientes presentaron la t(11;14). La mediana de órganos afectados fue de 2 (rango, 1-6), siendo el corazón (72,2%) y el riñón (65,6%) los más frecuentemente implicados. Catorce (17,9%), 23 (29,5%), 19 (24,4%) y 22 (28,2%) pacientes pertenecían a los estadios I, II, III y IV del sistema revisado de la Clínica Mayo 2012, respectivamente. Los 12 restantes no pudieron ser clasificados por ausencia de alguno de los marcadores. Veinticinco (27,8%) pacientes recibieron esquemas basados en tratamientos convencionales y 63 (70,0%) fueron tratados con nuevos fármacos. En este último grupo, 44 (48,9%) pacientes fueron tratados con esquemas basados en IP/IMiD; 18 (20,0%), con esquemas basados en la combinación de anti-CD38 + IP y 1 (1,1%) paciente recibió daratumumab en monoterapia. En 2 (2,2%) pacientes se optó por la abstención terapéutica. En la serie global, 66 (76,7%) pacientes alcanzaron al menos respuesta hematológica parcial (RP o mejor) y 31 (36,0%) de ellos lograron respuesta hematológica completa (RC). Cuarenta y dos (48,8%) pacientes lograron algún tipo de RO. En 2 pacientes no se pudo evaluar la respuesta, ya que fallecieron precozmente post-TAPH por causa infecciosa. Todos los pacientes que recibieron esquemas basados en anti-CD38 + IP respondieron (RP o mejor), en cambio las respuestas en los otros grupos fueron inferiores: 34 (77,3%) en los tratados con IP/IMiD (odds ratio (OR) no estimable, P=0,027) y 14 (60,9%) con QT (OR no estimable, P=0,003). Además, el 66,7% de los pacientes que recibieron tratamiento con anti-CD38 + IP alcanzaron RC hematológica, en comparación con el 36,4% de los pacientes tratados con IP/IMiD (OR 3,5 [intervalo de confianza (IC) 95% 1,1-11,1]; P=0,034) y el 13,0% de los pacientes tratados con QT (OR 3,7 [IC 95% 1,7-8,0]; P=0,001). En los pacientes con estadio III-IV, el 100% de los tratados con anti-CD38 + IP alcanzaron RP o mejor hematológica respecto al 70,0% de los pacientes tratados con IP/IMiD (OR no estimable, P=0,053) y el 55,6% de los que recibieron QT (OR no estimable, P=0,018). Igualmente, el 70,0% de los pacientes con estadio III-IV tratados con anti-CD38 + IP alcanzaron RC hematológica en comparación con el 45,0% de los que recibieron IP/IMiD (P=0,203) y el 11,1% de los tratados con QT (OR 4,3 [IC 95% 1,3-14,9]; P=0,021). En los pacientes que recibieron esquemas basados en nuevos fármacos el tiempo hasta alcanzar RH (RP o mejor) fue más rápido que en aquellos tratados con QT, con una mediana de 55 vs. 95 días; HR 2,0 [IC 95% 1,1-3,8]; P=0,023). En particular, el tiempo hasta la RH fue menor en los pacientes tratados con anti-CD38 + IP (28 días) en comparación con los pacientes que recibieron IP/IMiD (72 días; HR 3,8 [IC 95% 2,0-7,4]; P< 0,001) y los pacientes tratados con QT (95 días; HR 4,2 [IC 95% 2,2-8,0]; P< 0,001) (Figura 1A).

Similares resultados se observaron para el tiempo hasta la RC hematológica, con una mediana de 16 meses para los pacientes tratados con nuevos fármacos y no alcanzada para aquellos que recibieron QT (HR 3,8 [IC 95% 1,2-12,5]; P=0,029). En concreto, el tiempo hasta la RC hematológica fue significativamente inferior en los pacientes tratados con anti-CD38 + IP (4 meses) respecto a los que recibieron IP/IMiD (no alcanzada, HR 2,5 [IC 95% 1,2-5,4]; P=0,019) y los tratados con QT (no alcanzada, HR 2,4 [IC 95% 1,3-4,5]; P=0,007) (Figura 1B).

Este beneficio se tradujo en los pacientes con estadio III-IV, con una mediana de tiempo hasta la RH de 28 días en los pacientes tratados con anti-CD38 + IP respecto a 77 días para aquellos que recibieron IP/IMiD (HR 4,2 [IC 95% 1,7-10,6]; P=0,002) y 171 días para los que recibieron QT (HR 4,3 [IC 95% 1,5-12,3]; P=0,006). La mediana de tiempo hasta la RC hematológica fue de 3 meses en los pacientes tratados con anti-CD38 + IP en comparación con 9 meses en los que recibieron IP/IMiD (P=0,421) y no alcanzada en los tratados con QT (P=0,073).

En cuanto a la evaluación de la RO, 11 (61,1%) pacientes tratados con anti-CD38 + IP lograron algún tipo de RO respecto a los 22 (50,0%) pacientes que recibieron IP/IMiD (P=0,428) y los 9 (39,1%) pacientes tratados con QT (P=0,166).

Por otro lado, la mediana de tiempo hasta la RO fue de 6 meses para los pacientes que recibieron anti-CD38 + IP respecto a 9 meses para aquellos tratados con IP/IMiD (P=0,163) y 19 meses para los tratados con QT (P=0,088).

Con una mediana de seguimiento de 49 meses (rango, 2-220), la mediana de SLP de la serie global fue de 19 meses (IC 95% 7,7-30,3). La SLP fue más prolongada en los pacientes tratados con nuevos fármacos (25 meses) que en aquellos que recibieron QT (6 meses, P=0,065). Se observaron diferencias estadísticamente significativas (Figura 2A) entre los pacientes tratados con anti-CD38 + IP, con una mediana de SLP no alcanzada y los que recibieron IP/IMiD (18 meses; P=0,084) y QT (6 meses, HR 0,5 [IC 95% 0,3-0,9]; P=0,023). Asimismo, estas diferencias se observaron en los pacientes con estadio III-IV (Figura 2B), con una mediana de SLP no alcanzada en los pacientes que recibieron anti-CD38 + IP respecto a 8 meses en aquellos tratados con IP/IMiD (P=0,059) y 6 meses en los que recibieron QT convencional (HR 0,4 [IC 95% 0,2-0,9]; P=0,023).

Conclusión

- 1) La introducción de los nuevos fármacos, principalmente IP y anti-CD38, supuso una mejora en las RH, especialmente respuestas de calidad (RC), y, en menor medida en las RO, en los pacientes con amiloidosis AL.
- 2) La adición de daratumumab al esquema de tratamiento se tradujo en respuestas más rápidas.
- 3) Además, la incorporación de daratumumab al tratamiento de primera línea supuso un beneficio significativo en la SLP para los pacientes con amiloidosis AL.
- 4) Los mismos beneficios, tanto en términos de respuesta como de SLP, se observaron incluso en el subgrupo de pacientes con peor pronóstico (estadio III-IV de la Mayo).

Bibliografía

1. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchirawala V et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. Nat Rev Dis Prim. 2018; 4:38.
2. Palladini G, Schönland S, Merlini G et al. The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. Blood Cancer J. 2023 Jan 25;13(1):19.
3. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. N Engl J Med. 2021;385(1):46–58.
4. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N et al. Depth of organ response in AL amyloidosis is associated with improved survival: grading the organ response criteria. Leukemia 32, 2240–2249 (2018).

1.2 EFICACIA Y SEGURIDAD DE FOSTAMATINIB COMO TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE (PTI) EN CASTILLA Y LEÓN: EXPERIENCIA CLÍNICA DE DIEZ HOSPITALES DE NUESTRA COMUNIDAD AUTÓNOMA.

GONZÁLEZ-LÓPEZ, TOMÁS JOSÉ (1); AGUILAR-MONSERRATE, GERARDO (2); ALONSO-ALONSO, JOSÉ MARÍA (3); TORRES-TIENZA, ANA (4); HERMIDA, GERARDO (1); GALÁN, PILAR (4); MARCELLINI, SHALLY (4); HERNÁNDEZ-MARTIN, ROBERTO (5); GARCÍA, COVADONGA (1); DE CABO, ERIK (6); DÁVILA-VALLS, JULIO (7) POZAS MAÑAS, MIGUEL ÁNGEL (8) AGUILAR FRANCO, CARLOS (9), DÍAZ GÁLVEZ, FRANCISCO JAVIER (1), MARTÍNEZ-ROBLES, VIOLETA (10)

(1) Hospital Universitario de Burgos (2) Hospital Clínico Universitario de Valladolid (3) Complejo Asistencial de Palencia (4) Complejo Asistencial de Segovia (5) Complejo Asistencial de Zamora (6) Complejo Asistencial de El Bierzo (7) Complejo Asistencial de Ávila (8) HOSPITAL U. RÍO HORTEGA,VALLADOLID (9) Complejo Asistencial de Soria (10)Complejo Asistencial Universitario de León

Introducción

Fostamatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa esplénica (SYK) que previene la destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos. Este fármaco ha demostrado ser eficaz y seguro en la trombocitopenia inmunitaria (PTI). Sin embargo, los ensayos clínicos pueden no reflejar con exactitud lo que ocurre en la práctica clínica. Aquí evaluamos la eficacia y seguridad de uso de fostamatinib en PTI en un contexto de práctica clínica real.

Objetivos

Evaluar en Castilla y León el tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria (PTI) con fostamatinib (Tavlesse®) en la práctica clínica habitual fuera de los ensayos clínicos controlados.

Material y métodos

Estudio observacional multicéntrico, retrospectivo y prospectivo a nivel regional para evaluar el manejo de fostamatinib (Tavlesse®) en pacientes adultos con PTI. Se realizó un análisis de las historias clínicas de todos los pacientes tratados con fostamatinib (Tavlesse®) que padecían PTI en cada centro. Los datos se obtuvieron de manera observacional no intervencionista tras revisión de la historia clínica de los pacientes. Evaluamos así un total de 39 pacientes adultos de 10 centros de Castilla y León que habían sido tratados con fostamatinib para su PTI.

Resultados / Conclusiones

Resultados:

La mediana de edad de nuestra cohorte fue de 77 años (rango intercuartílico, IQR, 65-84 años). 22/39 (56,4%) eran mujeres. Treinta y cuatro de ellos eran PTI primaria, cuatro PTI secundaria y sólo un Síndrome de Evans. Al diagnóstico, ocho (20,5%) pacientes tenían una puntuación ≥ 1 en el índice de comorbilidad del Charlson, la mediana del recuento plaquetario era de $9 \times 10^9 / L$ (IQR, $4-22 \times 10^9 / L$) y 24 (61,5%) pacientes presentaban hemorragias.

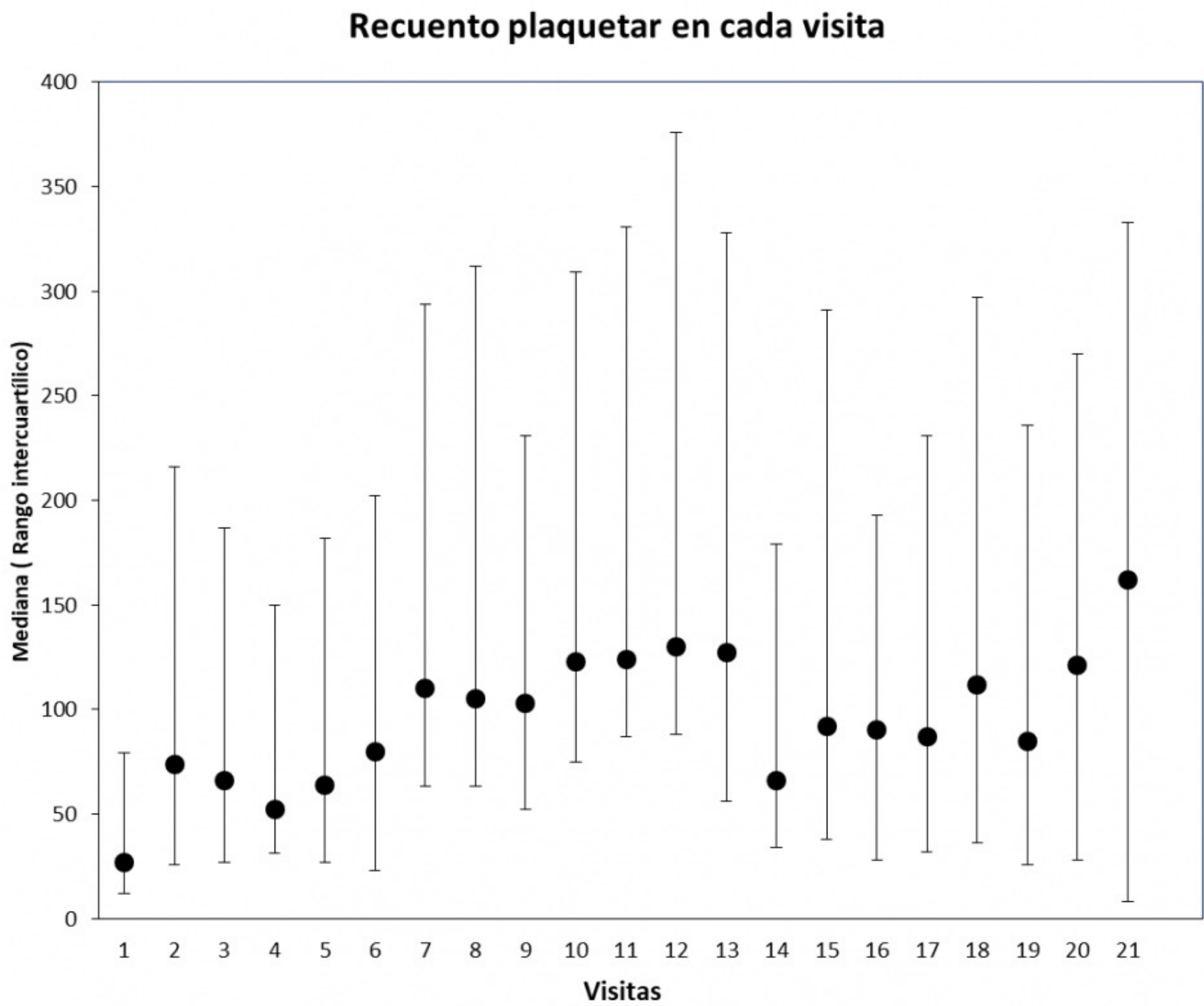
La mediana de tiempo con diagnóstico de PTI al inicio de fostamatinib era de 34 meses (IQR, 9-119 meses). La mediana del número de terapias previas a fostamatinib fue de 3 (IQR, 3-5). De toda la cohorte de 39 pacientes, 27 (69,2%) habían sido expuestos a eltrombopag, 24 (61,5%) a romiplostim, 17 (43,6%) a inmunoglobulinas intravenosas (Igs i.v.), 11 (28,2%) a rituximab y 3 (7,7%) a avatrombopag. Sólo cuatro pacientes estaban esplenectomizados.

25/39 (64,1%) pacientes fueron tratados con fostamatinib en monoterapia durante toda la PTI. El tratamiento concomitante más frecuentemente utilizado fue la prednisona (n=10). Doce pacientes (30,8%) presentaron signos/síntomas de hemorragia en el mes anterior al inicio del tratamiento. La mediana del recuento plaquetario al inicio del tratamiento con fostamatinib fue de $23 \times 10^9 / L$ (IQR, $7-47 \times 10^9 / L$), mientras que la mediana del mayor recuento plaquetario alcanzado tras el tratamiento con fostamatinib fue de $103 \times 10^9 / L$ (IQR, $43-186 \times 10^9 / L$). La mediana de tiempo desde el inicio de fostamatinib hasta la máxima respuesta al tratamiento fue de 46 días (IQR, 11-94). Del mismo modo, la mediana de duración del tratamiento con fostamatinib fue de 61 días (IQR, 26-85). La mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de fostamatinib hasta el aumento de la dosis a 150 mg dos veces al día fue de 28 días (IQR, 14-40). Durante los 24 meses de período de seguimiento del estudio, los pacientes mantuvieron la respuesta un 79,8 % del tiempo que pasaron bajo tratamiento.

Un total de 29/39 pacientes (74,3%) respondieron a fostamatinib. Dieciocho pacientes (46,1%) lograron una respuesta completa (RC, recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9 / L$) y once lograron una respuesta. El recuento plaquetar mostró un ascenso progresivo conforme avanzaban las visitas (Figura 1). Once pacientes (28,2%) experimentaron acontecimientos adversos, principalmente de grado 1-2. Los más frecuentes fueron diarrea (n= 4) e hipertensión (n= 4). Diecisiete pacientes (43,6%) interrumpieron el tratamiento con fostamatinib; catorce de ellos lo hicieron por ineficacia del fármaco. Por el contrario, sólo tres pacientes interrumpieron el tratamiento por toxicidad o acontecimientos adversos graves. Un paciente sufrió un cuadro de hemorragia cerebral grave en el contexto de un episodio de hipertensión severa. Dos pacientes fueron exitus. Un paciente con antecedentes cardiovasculares con la PTI en RC falleció tras padecer un infarto agudo de miocardio. El segundo fallecimiento ocurrió en una paciente portadora de marcapasos que presentó un cuadro de parada cardiorespiratoria (PCR) que se atribuyó a deterioro del mismo.

Conclusiones:

Fostamatinib se utilizó en pacientes refractarios muy fuertemente tratados. Sin embargo, incluso en este tipo de pacientes, fostamatinib demostró ser eficaz y bien tolerado. La asociación de fostamatinib con otros fármacos o su uso en líneas terapéuticas más tempranas puede asociarse a tasas de respuesta plaquetar aún más elevadas. Nuestros resultados en Castilla y León muestran a fostamatinib como un fármaco con un perfil de eficacia y seguridad óptimo.



Bibliografía

Cooper N, Ghanima W, Hill QA, Nicolson PL, Markovtsov V, Kessler C. Recent advances in understanding spleen tyrosine kinase (SYK) in human biology and disease, with a focus on fostamatinib. Platelets. 2023 Dec;34(1):2131751. doi: 10.1080/09537104.2022.2131751. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36331249.

Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, Hellmann A, Windyga J, Sivcheva L, Khalafallah AA, Zaja F, Cooper N, Markovtsov V, Zayed H, Duliege AM. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018 Jul;93(7):921-930. doi: 10.1002/ajh.25125. Epub 2018 May 15. PMID: 29696684; PMCID: PMC6055608.

Boccia R, Cooper N, Ghanima W, Boxer MA, Hill QA, Sholzberg M, Tarantino MD, Todd LK, Tong S, Bussel JB; FIT Clinical Trial Investigators. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2020 Sep;190(6):933-938. doi: 10.1111/bjh.16959. Epub 2020 Jul 23. PMID: 33439486; PMCID: PMC7540289.

Al-Samkari H, Neufeld EJ. Novel therapeutics and future directions for refractory immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2023 Oct;203(1):65-78. doi: 10.1111/bjh.19078. PMID: 37735554.

Cooper N, Altomare I, Thomas MR, Nicolson PLR, Watson SP, Markovtsov V, Todd LK, Masuda E, Bussel JB. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. Ther Adv Hematol. 2021 Apr 30;12:20406207211010875. doi: 10.1177/20406207211010875. PMID: 33995988; PMCID: PMC8111531.

1.3 IBRUTINIB EN LOS LINFOMAS DE CÉLULAS GRANDES B QUE INFILTRAL EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: EXPERIENCIA DE LOS HOSPITALES DE CASTILLA Y LEÓN.

ALONSO CASTRONUÑO, DAVID (1); ALCOCEBA, M. (1); GILABERT, M.C (2); SOLANO, J (3); DIAZ-GÁVEZ, F.J (4); VILLAESCUSA, MT (5); PEÑARRUBIA, MJ (6); GÓMEZ-LACUEY, A (7); MARTÍNEZ-BADAS, MP (8); TORRES, A (9); ALEJO, E (1); NAVARRO, J.M. (1); PUERTA, C. (1); ZAPATA, E. (1); GARCÍA, P. (1); FERNÁNDEZ, A. (1); SANTOS, C. (1); FUENTES, C.T. (1); CLAVO, D. (1); MALAVER, R. (1); DE RAMÓN, C. (1); CABERO, A. (1); MARTÍN, A. (1); GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ; N (1)

(1) Hospital Universitario de Salamanca (2) Complejo Asistencial de León (3) Complejo Asistencial de Palencia (4) Complejo Asistencial de Burgos (5) Complejo Asistencial de Zamora (6) Hospital Clínico Universitario de Valladolid (7) Hospital Río Hortega (8) Hospital Nuestra Señora de Sonsoles (9) Hospital General de Segovia

Introducción

La infiltración del sistema nervioso central (SNC) por linfomas de células grandes B (LCGB) es una circunstancia asociada a mal pronóstico; tanto si esta infiltración es primaria en forma de linfoma primario del SNC (LPSNC) como si se trata de una infiltración secundaria por un LCGB que afecta también otras localizaciones (LSSNC).

En el LPSNC el tratamiento actual basado en inmunopoliquimioterapia con altas dosis de metotrexato (HD-MTX) consigue alcanzar supervivencias a 5 años superiores al 30%, no obstante, en torno al 50% será refractario o recaerá a lo largo del curso de la enfermedad¹. En el caso de los LSSNC, la afectación del SNC suele ser un evento catastrófico².

Por lo tanto, el tratamiento de los LCGB con infiltración del SNC es una necesidad todavía no cubierta con las terapias empleadas hasta el momento, y es necesario plantear nuevos abordajes terapéuticos¹.

Una alternativa en estos pacientes son los inhibidores de tirosin-kinasa-de-Bruton (iBTK). Los iBTK son particularmente activos en los linfomas con mutaciones en los genes MYD88 y CD79B, pertenecientes a las vías de señalización del receptor de la célula B y del “Toll-like receptor”, que producen una mayor activación del factor nuclear kB; como ocurre en el LPSNC y otros LCGB de regiones inmunoprivilegiadas, pertenecientes al subtipo molecular MCD o C5^{3,4}. El ibrutinib, el iBTK más utilizado, es una molécula pequeña que ha demostrado que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. La eficacia de ibrutinib (en monoterapia o combinado) en los LPSNC y en los LSSNC está reportada en varios estudios, incluso en un ensayo clínico fase II que no tuvo continuidad por la aparición de complicaciones infecciosas (aspergilosis).⁶.

Objetivos

Analizar la eficacia en vida real del ibrutinib en pacientes con LPSNC y LSSNC tratados en hospitales de Castilla y León.

Material y métodos

Presentamos un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 25 pacientes consecutivos diagnosticados de LPSNC o LSSNC, entre el 2012 y el 2022, que hubiesen recibido ibrutinib durante la evolución de su enfermedad (en el caso de los LSSNC debían recibir ibrutinib en algún momento en el que el paciente presentase la infiltración del SNC) en distintos centros de Castilla y León.

Dentro de los LSSNC, se excluyeron los diagnosticados de linfoma del manto por la eficacia ya comprobada de los iBTK en este grupo de pacientes.

El fenotipo de la célula de origen se determinó según el algoritmo de Hans.

El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM-SPSS statistics versión22.

Resultados / Conclusiones

La edad mediana de la población del estudio fue de 61 años y el reparto entre los sexos estaba balanceado (el 56% eran mujeres). El diagnóstico de LSSNC fue más frecuente, 14 pacientes (56%) respecto al de LPSNC, que fueron 11 (44%).

Los factores pronósticos al momento del diagnóstico (como LDH, ECOG, afectación de estructuras profundas) mostraron valores muy heterogéneos en el grupo de los pacientes con LPSNC; el 55% de pacientes era de riesgo intermedio según el índice IELSG.

En el caso de los LSSNC, la mayoría presentaban factores pronósticos adversos al momento del diagnóstico, con un IPI mayor de dos en el 70% de los pacientes. El 53% de los pacientes contaban también con un SNC-IPI de alto riesgo, en cinco casos existían órganos de riesgo de infiltración secundaria del SNC (riñón, suprarrenales, mama y testículo). Dos pacientes presentaban infiltración del SNC al momento del diagnóstico, sin embargo, en la mayoría de casos (61%) la infiltración se produjo en la primera recaída; esta situación es acorde a lo ya conocido, que describen que la infiltración en SNC se da en fases precoces de la enfermedad en los LSSNC².

En cuanto a la biología de los linfomas, tanto los LPSNC como los LSSNC mostraron un fenotipo de célula de origen no-centro germinal y solo tres casos de LSSNC tuvieron un fenotipo centro germinal. La proliferación celular fue elevada, ya que todos mostraron un Ki67 >60%. Las mutaciones de MYD88 y CD79 se estudiaron en catorce y nueve pacientes respectivamente; dentro de los LPSNC, en nueve se había estudiado MYD88, estando mutado en siete; mientras que de los cinco LSSNC con estudio de MYD88 solo dos estaban alterados. En el caso de CD79, estaba mutado en cinco de siete pacientes con LPSNC y era negativo en los dos LSSNC en los que se había estudiado.

Respecto a las terapias recibidas antes del ibrutinib, los pacientes con LPSNC recibieron una mediana de una línea previa y los LSSNC de dos. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el uso del ibrutinib fue de 22 meses en los LPSNC y de 14 meses en los LSSNC. Pese a que los pacientes con LPSNC recibieron en global menos líneas de tratamiento que los LSSNC, tardaron más tiempo de mediana en recibir ibrutinib. El 87% de los pacientes recibieron, al menos, una línea previa basada en MTX-HD.

La dosis empleada de ibrutinib fue en casi todos los casos 560mg/día. El 52% recibió ibrutinib asociado a otro tratamiento (inmunoquimioterapia, rituximab o temozolamida).

Dos tercios de los pacientes tratados con ibrutinib (en monoterapia o asociado) presentaron respuesta, el 35% respuesta completa. Estos resultados se asemejan a los observados en los estudios simi-

lares⁷. En los pacientes que recibieron otra terapia asociada al ibrutinib la tasa de respuestas fue del 82% (siendo el 45% completas) respecto al 40% en los que no la asociaron. Cabe destacar que, en dos pacientes la remisión completa alcanzada con ibrutinib permitió realizarles un tratamiento de consolidación (un trasplante autólogo y otro alogénico).

La mediana de seguimiento en pacientes vivos fue de 41 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión tras el inicio de ibrutinib fue de 4 meses, no habiendo diferencias significativas entre LPSNC y LSSNC ni entre haber recibido o no tratamiento asociado al ibrutinib. La mediana de supervivencia global tras el inicio de ibrutinib fue de 6 meses, sin haber tampoco diferencias significativas entre el tipo de diagnóstico ni la terapia asociada.

También se realizó un estudio del perfil de toxicidad del ibrutinib. La incidencia de neutropenia secundaria al tratamiento fue del 38%, si bien, salvo en dos casos, la neutropenia se produjo de forma concomitante a la administración de tratamiento de inmunopoliquimioterapia asociado. El número total de ingresos debidos a complicaciones infecciosas fue de ocho. Solo tres pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento por toxicidad. Un paciente falleció debido a una complicación infecciosa durante el tratamiento con ibrutinib.

CONCLUSIONES

Los resultados muestran que los ibrutinib son eficaces y seguros en el tratamiento de la infiltración por LCGB en el SNC, especialmente en los LPSNC. El ibrutinib consiguió respuestas en una tasa importante de pacientes; sin embargo, estas respuestas no fueron duraderas; si bien parece que hay un pequeño grupo de pacientes que mantiene la respuesta de forma prolongada.

Las limitaciones del estudio no permiten determinar los factores que están relacionados con una mejor respuesta y por lo tanto establecer en que situaciones puede resultar de mayor utilidad el uso de ibrutinib.

A la luz de estos resultados, es necesario llevar a cabo estudios con un tamaño muestral mayor y con un predominio de pacientes que se encuentren en situaciones óptimas para recibir el tratamiento, para de este modo poder valorar de una forma más adecuada la eficacia de ibrutinib en estas situaciones. Así mismo, sería interesante comprobar si los nuevos iBTK aportan un beneficio mayor, tanto en eficacia como en seguridad.

Bibliografía

1. Schaff LR, Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2022;140(9):971-979.
2. El-Galaly TC, et al. Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer*. 2018;93:57–68.
3. Grommes C, et al. Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Discov*. 2017;7(9):1018-1029.
4. Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*
5. Wilson WH, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large-B cell lymphoma. *Nat Med*. 2015;21:922–6.
6. Soussain C, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II ‘proof-of-concept’ iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. *Eur J Cancer*. 2019;117:121-130
7. Lewis KL, et al. Ibrutinib for central nervous system lymphoma: the Australasian Lymphoma Alliance/MD Anderson Cancer Center experience. *Br J Haematol*. 2021;192(6):1049-1053.

1.4 LA HIPOALBUMINEMIA, ¿UN NUEVO FACTOR DE RIESGO DE PROGRESIÓN EN LOS PACIENTES CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO?

ALEJO, ELENA (1); PUERTAS, BORJA (1); REY-BÚA, BEATRIZ (1); AGULLÓ, CRISTINA (2); ALONSO, DAVID (1); NAVARRO, JOSÉ MARÍA (1); PUERTA, CARLOS (1); GARCÍA-JAÉN, PABLO (1); ZAPATA, EVELYN (1); FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, ADOLFO (1); SANTOS-MARCOS, CARMEN (1); FUENTES, CRISTINA T. (1); CLAVO, DIEGO (1); MALAVER, RAFAEL (1); GARCÍA-SANZ, RAMÓN (1); PUIG, NOEMÍ (1); MA-TEOS, MARÍA-VICTORIA (1); GONZÁLEZ-CALLE, VERÓNICA (1)

(1) Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca (2) Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universi-
tario de Salamanca

Introducción

Las discrasias de células plasmáticas (CP) son un grupo amplio y heterogéneo de entidades, en el que la gammapatía monoclonal (GM) de significado incierto (GMSI) es la más frecuente. Se trata de una entidad premaligna asintomática con una elevada prevalencia en la población mayor de 50 años y un riesgo anual de progresión a mieloma múltiple (MM) del 1%.

A lo largo de la historia se han identificado distintos factores pronósticos predictores de progresión de GMSI a otras enfermedades, y particularmente al MM, a partir de los cuales se han elaborado dife-
rentes modelos de estratificación pronóstica. Uno de los modelos más empleados es el de la Clínica Mayo, que identifica cuatro grupos de pacientes con GMSI con distinto riesgo de progresión, hacien-
do posible un abordaje clínico individualizado al riesgo. Recientemente se ha empleado la citometría de flujo (CMF) para identificar a los pacientes con GM que presentan un patrón fenotípico GMSI-like y elaborar así un algoritmo que clasifica a los pacientes en tres grupos pronósticos.

El avance en el conocimiento biológico ha permitido una mejor comprensión de la patogenia de las GM. La progresión de la GMSI a otras enfermedades se ve condicionada no sólo por la CP, sino tam-
bién por el microambiente de la médula ósea (MO) y la interacción de éste con los elementos que lo constituyen. Recientemente se ha descrito cómo el ambiente proinflamatorio del microambiente medular favorece la progresión de la GMSI. En ese sentido, la albúmina es un reactante de fase agu-
da negativo, por lo que en ambientes proinflamatorios sus niveles se encuentran descendidos. Es un marcador inflamatorio disponible en todos los laboratorios de bioquímica y ampliamente empleado en los sistemas pronósticos en el MM. Sin embargo, se desconoce hasta el momento la implicación pronóstica de la hipoalbuminemia en los pacientes con GMSI.

Objetivos

Los objetivos de este estudio son: 1) describir características basales de los pacientes con GMSI; 2) identificar factores pronósticos al diagnóstico de riesgo de progresión; 3) determinar si la hipoalbu-
minemia es un factor pronóstico de progresión; 4) validar los modelos pronósticos de la Clínica Mayo y del patrón fenotípico GMSI-like.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 927 pacientes diagnos-
ticados de GMSI en el Hospital Universitario de Salamanca entre 1990 y 2022 y en seguimiento por hematología. Para establecer el diagnóstico de GMSI se emplearon los criterios definidos por el Inter-
national Myeloma Working Group en 2016. La estratificación de los pacientes en los distintos grupos de riesgo se realizó de acuerdo con el modelo pronóstico de la Clínica Mayo y el del patrón fenotípico GMSI-like. La albúmina se determinó mediante espectrofotometría y se definió la hipoalbuminemia con un valor menor o igual a 3,5 g/dL.

Resultados / Conclusiones

La mediana de edad al diagnóstico fue de 72 años (rango, 28-108 años) y 470 (50,7%) fueron hombres. El isotipo fue IgG en el 67,4% de los pacientes e IgA en el 20,3% y 89 (9,6%) pacientes presentaron una GMSI tipo IgM. Veinte (2,2%) tenían una GMSI de cadenas ligeras y 5 (0,5%) una gammapatía biclonal. La cadena ligera kappa fue la predominante (67,4%). En 702 pacientes se realizó el ratio de cadenas ligeras libres (rCLL), estando alterado en el 38,2%. El 27,2% presentó inmunoparesia con descenso de alguna de las inmunoglobulinas no implicadas. Setenta y cuatro (8,0%) pacientes presentaron hipoal-
buminemia al diagnóstico.

Con una mediana de seguimiento de 83 meses (rango, 2-379 meses), la mediana de tiempo hasta la progresión (TTP) fue de 378 meses (IC 95% no estimable). Cincuenta y dos (5,6%) pacientes progresaron: 39 (75,0%) a MM, 6 (11,5%) a síndromes linfoproliferativos, 4 (7,7%) a MM quiescente, 2 (3,9%) a ami-
loidosis AL y 1 (1,9%) a enfermedad por depósito de cadenas ligeras.

En el análisis univariante, el componente monoclonal (CM) mayor o igual a 1,5 g/dL (hazard ratio (HR) 8,8 [intervalo de confianza (IC) 95% 5,0-15,3]; P< 0,001); el rCLL alterado (HR 3,0 [IC 95% 1,4-6,3]; P=0,004); la inmunoparesia (HR 2,5 [IC 95% 1,2-5,2]; P=0,017); la hipoalbuminemia (HR 4,7 [IC 95% 2,2-10,0]; P< 0,001); presentar 5% o más CP en MO por morfología (HR 7,4 [IC 95% 3,6-15,2]; P< 0,001) y 95% o más CP clonales (CPc) en MO por CMF (HR 5,9 [IC 95% 2,8-12,2]; P< 0,001) conllevaron mayor riesgo de progresión.

En el análisis multivariante, el CM mayor o igual 1,5 g/dL (HR 34,8 [IC 95% 2,1-586,4]; P=0,014), presen-
tar 95% o más CPc por CMF (HR 24,8 [IC 95% 1,1-579,8]; P=0,046) y la hipoalbuminemia (HR 86,8 [IC 95% 3,8-1961,2]; P=0,005) se identificaron como factores independientes asociados a mayor riesgo de progresión.

El modelo pronóstico de la Clínica Mayo se aplicó en 702 (75,7%) pacientes: 295 (42%) fueron clasifica-
dos como bajo riesgo (BR); 280 (39,9%) como riesgo intermedio-bajo; 122 (17,4%) como riesgo interme-
dio-alto y 5 (0,7%) como alto riesgo (AR).

Tomando el grupo de BR como referencia (Figura 1A), los pacientes de riesgo intermedio-bajo pre-
sentaron un riesgo de progresión significativamente mayor, con una mediana de TTP no alcanzada en ambos grupos (HR 4,2 [IC 95% 1,4-13]; P=0,012). El mismo efecto se observó en el grupo de riesgo intermedio-alto y AR, con una mediana de TTP no alcanzada (HR 7,2 [IC 95% 2,2-23,4]; P=0,001) y 61 meses (HR 67,3 [IC 95% 16,7-217,5]; P< 0,001), respectivamente.

Se aplicó el modelo fenotípico GMSI-like en los 430 (46,4%) pacientes a los que se había realizado MO al diagnóstico. Trescientos ocho (71,6%) pacientes presentaron un fenotipo GMSI-like, 122 (28,4%) un

fenotipo intermedio y ninguno tenía un fenotipo MM-like. Se observaron diferencias significativas en el TTP entre los grupos intermedio y GMSI-like, con una mediana de TTP de 228 y 378 meses, respectivamente (HR 4,1 [IC 95% 1,9-8,6]; $P < 0,001$) (Figura 1B).

Como la hipoalbuminemia fue identificada como un factor pronóstico independiente de riesgo de progresión, se exploraron las características basales de estos pacientes. Los pacientes con hipoalbuminemia tuvieron una mediana de edad al diagnóstico superior, siendo el 75,7% mayores de 70 años respecto al 57,7% de los pacientes con albúmina normal (odds ratio [OR] 2,3 [IC 95% 1,3-3,9]; $P = 0,003$). La hipoalbuminemia fue más frecuente en hombres (63,5%) que en mujeres (37,0%; OR 1,8 [IC 95% 1,1-2,9]; $P = 0,023$). El isotipo IgA fue más frecuente en los pacientes con hipoalbuminemia, 32,4% vs. 19,2% (OR 2,0 [IC 1,2-3,4]; $P = 0,008$). La GMSI de cadenas ligeras fue más frecuente en los pacientes con hipoalbuminemia (5,5% vs. 1,9%; $P = 0,053$). Los pacientes con hipoalbuminemia presentaron niveles inferiores de hemoglobina ($11,9 \pm 1,9$ vs. $13,8 \pm 1,8$ g/dL; $P < 0,001$) y valores superiores de creatinina ($1,4 \pm 0,9$ vs. $1,0 \pm 0,4$ mg/dL; $P < 0,001$). No hubo diferencias en la infiltración en MO por morfología ni por CMF entre ambos grupos.

La mediana de TTP de los pacientes con hipoalbuminemia fue significativamente inferior (157 meses) respecto a los pacientes con niveles normales de albúmina (378 meses; HR 4,7 [IC 95% 2,2-10,0]; $P < 0,001$).

Se analizó el impacto de la hipoalbuminemia en los diferentes grupos pronósticos de la Clínica Mayo y se observó que, dentro del grupo de riesgo intermedio-alto, los pacientes con hipoalbuminemia presentaron mayor riesgo de progresión con una mediana de TTP de 86 meses respecto a no alcanzada en aquellos sin hipoalbuminemia (HR 7,5 [IC 95% 1,8-32,0]; $P = 0,006$) (Figura 2A). En el resto de los grupos, la hipoalbuminemia no aportó diferencias significativas en el TTP.

Asimismo, se investigó el papel de la hipoalbuminemia en el modelo fenotípico GMSI-like: los pacientes con hipoalbuminemia del grupo intermedio tuvieron un riesgo de progresión hasta 5 veces superior que los que presentaron valores normales de albúmina al diagnóstico, con una mediana de TTP de 116 meses vs. no alcanzada (HR 4,9 [IC 95% 1,1-22,0]; $P = 0,040$) (Figura 2B).

Conclusión

1. El CM mayor o igual a 1,5 g/dL, el rCLL alterado, la inmunoparesia, la hipoalbuminemia, presentar 5% o más CP por morfología y 95% o más CPC por CMF se identificaron como factores predictores de mayor riesgo de progresión. El CM mayor o igual a 1,5 g/dL, la hipoalbuminemia y presentar 95% o más CPC por CMF fueron identificados como factores pronósticos independientes de progresión en el análisis multivariante.
2. Los modelos pronósticos de la Clínica Mayo y del patrón fenotípico GMSI-like fueron validados en nuestra serie.
3. La hipoalbuminemia se asoció con factores de mal pronóstico ya conocidos en el MM, siendo más frecuente en pacientes mayores, el sexo masculino y el subtipo IgA. Igualmente, estos pacientes presentaron menores niveles de hemoglobina y mayores valores de creatinina al diagnóstico.
4. En los pacientes de riesgo intermedio-alto de la Clínica Mayo, la hipoalbuminemia aumentó hasta 7 veces el riesgo de progresión, siendo casi equiparable con el de los pacientes de AR. La hipoalbuminemia supuso un incremento significativo del riesgo de progresión en el grupo intermedio del patrón fenotípico GMSI-like.
5. Si se confirma en estudios independientes, la hipoalbuminemia podría convertirse en un nuevo marcador inflamatorio con valor pronóstico en los pacientes con GMSI.

Bibliografía

1. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2005 Aug 1;106(3):812-7.
2. Burgos L, Tamariz-Amador LE, Puig N et al. PETHEMA/GEM Cooperative Group. Definition and Clinical Significance of the Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance-Like Phenotype in Patients With Monoclonal Gammopathies. J Clin Oncol. 2023 Mar 17.
3. Cenzano I, Cocera M, Bantan A et al. Comprehensive Characterization of the Bone Marrow Microenvironment Transcriptional Remodeling in the Progression from MGUS to Smoldering and Multiple Myeloma. Blood. Volume 142, Supplement 1. 2023. Page 88.

1.5 TRANSFUSIÓN DOMICILIARIA: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS

DELGADO TORRES, JC (1); CUZCO CEVALLOS, AJ (1); LUCAS ALBERDI, U (1); DUEÑAS HERNANDO, V (1); ORDEN SANTAMARÍA, I (2); SANCHÁ MIJANGOS, AD (2); ÁLVAREZ NUÑO, R (1); CAMPUZANO SAAVEDRA, V (1); CUEVAS RUIZ, B (1); CUEVAS RUIZ, MV (1); DE VICENTE CÁMARA, P (1); HERMIDA FERNÁNDEZ, G. J. (1); GARCÍA DÍAZ, C. (1); GONZÁLEZ LÓPEZ, T.J. (1); GONZÁLEZ TEODOMIRO, A.C. (1); LABRADOR GÓMEZ, J. (1); SERRA TORAL, F. (1); OLAZÁBAL HERRERO, J. (1); DÍAZ GÁLVEZ, F.J. (1)

(1) Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario de Burgos. (2) Servicio de Hospitalización a Domicilio del Hospital Universitario de Burgos (2).

Introducción

La transfusión en el ámbito domiciliario ha sido empleada en todo el mundo durante las últimas décadas y actualmente está experimentando un crecimiento notable con tendencia a que continúe en los próximos años. Este enfoque busca descentralizar la atención hospitalaria con el objetivo de mejorar la autonomía y calidad de vida de los pacientes, por lo que esta práctica se ha vuelto más relevante debido a diversos factores como el aumento de la esperanza de vida, la presencia de enfermedades crónicas que requieren transfusiones periódicas y la búsqueda de alternativas para minimizar el riesgo de infecciones nosocomiales, especialmente en situaciones como la pandemia de COVID-19.¹

Aunque los riesgos asociados con este tipo de transfusión son fundamentalmente los mismos que los de las transfusiones convencionales, su realización fuera del entorno hospitalario exige una atención especial a las medidas de seguridad, así como la implementación de requisitos adicionales para garantizar la seguridad del paciente.¹

En este trabajo se propone revisar las transfusiones realizadas por Hospitalización a Domicilio (HAD) durante un periodo de 3 años de actividad, para conocer la prevalencia y las características de los pacientes.

Objetivos

Conocer la prevalencia de la transfusión domiciliaria de componentes sanguíneos las unidades transfundidas y las características de los pacientes en HAD del Hospital Universitario de Burgos.

Material y métodos

Estudio descriptivo transversal de los pacientes transfundidos en la Unidad de Hospitalización a Domicilio (HAD) del Hospital Universitario de Burgos (HUBU) desde el 01 de enero de 2021 hasta el 31 de diciembre de 2023. El número total de pacientes ingresados en HAD durante el periodo 2021-2022 y 2023 fue de 922, 1005 y 1062 pacientes respectivamente.

Criterios de inclusión: pacientes con cualquier patología que precisará de transfusión de concentrados de hematíes, plaquetas o plasma durante su estancia en HAD y que estuviera bajo seguimiento programado o interconsulta de otro servicio con este propósito, los datos fueron recopilados del registro de la historia clínica, clasificando los grupos patológicos como oncológicos, oncohematológicos, anemia ferropénica y anemia crónica multifactorial. Para el análisis estadístico empleamos el programa estadístico SPSS versión 25.

Resultados / Conclusiones

Se realizaron 488 eventos transfusionales en el período comprendido entre el 1 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2023 a 157 pacientes, con una mediana de edad de 89 años (26-100) de los cuales el 55.41% (87) eran mujeres. La prevalencia de eventos transfusionales en pacientes ingresados en HAD en el período 2021-2022 y 2023 fue del 16.32%.

El componente sanguíneo más transfundidos fueron los concentrados de hematíes 94,47% (461), seguido de concentrados plaquetarios 3.07% (15), concentrados de hematíes irradiados 2.87% (14) y plasma fresco congelado 0.41% (2).

La media global del número de eventos transfusionales fue de 3 unidades por paciente (Tabla 1). Durante el período 2021 y 2022 la media se encontraba en 3 unidades por paciente, mientras que en el 2023 la media fue de 2.8 unidades por paciente, esto puede corresponder con la pandemia de COVID durante estos periodos, donde la minimización del contacto hospitalario prevaleció por el riesgo de infección nosocomial, siendo una opción segura evitando exposiciones innecesarias.

El tipo de paciente que recibieron transfusión (Tabla 2) fueron con mayor frecuencia los pacientes con anemia ferropénica (33%) y anemia crónica multifactorial (26%) siendo el periodo del 2021 el de mayor cuantía 38% seguido de pacientes oncohematológicos 22%, oncológicos 19%, permaneciendo en los dos últimos años.

Igualmente, durante el periodo del 2021 el destino de procedencia con mayor frecuencia fue Atención Primaria (37%) y las residencias geriátricas (25%). Observándose según nuestro registro desde el año 2009 un aumento creciente de la demanda de transfusiones domiciliarias (Figura 1), atribuyéndose en parte a cambios demográficos en la población de pacientes, las mejoras en las tasas de supervivencia, el envejecimiento, el incremento de las condiciones que requieren cuidados crónicos³, así como disminuir el riesgo de infecciones nosocomiales sobre todo en la pandemia de COVID-19. Durante el año 2021, se registraron únicamente 2 reacciones transfusionales leves, lo que representa el 0,93% del total de transfusiones realizadas. En contraste, no se identificó ninguna reacción adversa en el año 2022, mientras que en el 2023 se observaron nuevamente 2 reacciones transfusionales, todas ellas de carácter leve, representando un 2,02% del total de transfusiones. El evento adverso más frecuente fue la reacción transfusional febril no hemolítica (NHFT), caracterizada por un aumento de la temperatura superior a 1°C, junto con escalofríos y/o tiritona tras 30-60min del inicio de la transfusión. Todas las reacciones leves se manejaron eficientemente en el domicilio del individuo de acuerdo con los protocolos existentes para el manejo de complicaciones transfusionales.

Rodríguez-Corte y col. realizaron una revisión sistemática sobre la transfusión domiciliaria que incluyeron 14 estudios para un total de 2.208 pacientes, de los cuales 1943 pacientes registraron algún tipo de reacción adversa, de las cuales la mayoría fueron leves⁴.

Sin embargo, surge una preocupación significativa en torno a la práctica de transfusiones fuera del entorno hospitalario, relacionada con la limitación del cuidado complejo en caso de reacciones adversas severas. Un programa de transfusión extrahospitalaria debe incorporar precauciones adecuadas para garantizar la seguridad del paciente y evitar exposiciones innecesarias⁵. Por consiguiente, la selección de pacientes aptos para recibir transfusiones en el hogar debe llevarse a cabo de manera minuciosa, basándose en criterios estrictos de elegibilidad basado en los criterios de la Sociedad Española de Transfusiones⁶ que según nuestro programa de transfusión domiciliaria debe cumplir con todos los siguientes requisitos:

- Paciente que cumpla criterios generales de ingreso en HAD. Paciente alerta, orientado y colaborador, capaz de explicar cualquier síntoma sugestivo de reacción transfusional. De no ser así el médico valorará específicamente cada caso.
- Paciente con estabilidad clínica y anemia sintomática, con indicación de transfusión.
- Transfusión de concentrados de hematíes, plaquetas y plasma fresco congelado.
- Paciente sin antecedentes de reacción transfusional grave.
- Paciente no portador de autoanticuerpos o aloanticuerpos eritrocitarios con riesgo de complicaciones.
- Disponibilidad de acompañante adulto, responsable, que le acompañe durante todo el acto transfusional.
- Facilidad para la evacuación al hospital en caso necesario.
- Conexión telefónica operativa con la unidad de HAD.

El área de actuación del servicio de Hospitalización a domicilio es la ciudad de Burgos y barrios (107 km²), los trayectos son máximo 15 minutos. La misma distancia máxima fue señalada por el estudio realizado por García et al.¹ Desde marzo 2023 se registra el inicio y cierre de la transfusión mediante la PDA (Personal Digital Assistant) del programa de seguridad transfusional X-match, ya que se trata de un sistema de lectura óptica a través de terminales PDA que mediante control online a tiempo real, permiten la comunicación y exportación de datos con el banco de sangre, así como la generación de alarmas y monitorización de todo el proceso, garantizando de forma segura la transfusión del producto correcto al paciente correspondiente, disminuyendo las incidencias relacionadas con la administración de hemoderivados, mejorando la seguridad del paciente en toda la cadena transfusional, fortaleciendo así la calidad y seguridad de la práctica de transfusiones domiciliarias.

2

CASOS CLÍNICOS

2.1 DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO A LA APLASIA PURA DE SERIE ROJA. A PROPOSITO DE UN CASO.

PUERTA VÁZQUEZ, CARLOS (1); FONSECA SANTOS, MARTA (1); AZIBEIRO, RAÚL (1); AVENDAÑO, ALEJANDRO (1); JIMÉNEZ, TAMARA (1); MUNTION, SANDRA (1); DEL REY, MÓNICA (1); LUMBRERAS, EVA (1); HERNÁNDEZ RIVAS, JESUS MARÍA (1); DIEZ CAMPELO, MARÍA (1); PUERTA VÁZQUEZ, C (1); FONSECA SANTOS, M(1); AZIBEIRO, R (1); AVENDAÑO, A (1); JIMÉNEZ, T (1); MUNTION, S (1); DEL REY, M (1); LUMBRERAS, E (1); GONZÁLEZ, T (1); GARCÍA, P (1); ZAPATA, E (1); ALONSO, D (1); ALEJO, E (1); NAVARRO, JM (1); FERNÁNDEZ, A (1); FUENTES, C (1); SANTOS, C (1); MALAVER, R (1); CLAVO, D (1); HERNÁNDEZ-RIVAS, JM. (1); DÍEZ CAMPELO, M. (1).

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto heterogéneo de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas. Se caracterizan por hematopoyesis ineficaz lo que se traduce en citopenias y alteraciones morfológicas celulares (1,2). El diagnóstico se basa en la presencia de citopenias más de 6 meses (excepto exceso de blastos o alteraciones definidas por citogenética), evidencia morfológica de displasia en estudio de médula ósea, apoyado por estudios adicionales como cariotipo, citometría de flujo y estudios genéticos (1), aunque en el año 2022 tanto la WHO como la ICC reconocen SMD definidos por alteraciones genéticas sin ser necesaria la displasia morfológica (3,4). Al no disponer de datos patognomónicos en el diagnóstico se deben excluir otras causas de citopenias y displasia secundaria (2).

Existen diversos modelos pronósticos (IPSS, WPSS, IPSS-R e IPSS-M) para estratificar a los pacientes en función del riesgo, lo cual resulta esencial para la elección de tratamiento e incluye el riesgo citogenético, porcentaje de blastos en médula ósea, hemoglobina, plaquetas y neutrófilos (1). Al diagnóstico la mayor parte de los SMD se presentan como bajo riesgo, siendo la anemia la manifestación más habitual. En estos casos el objetivo del tratamiento es la corrección de las citopenias y la reducción de la sintomatología derivada de las mismas (2). Se consideran candidatos a recibir tratamiento por la anemia aquellos que presenten una hemoglobina $\leq 10\text{g/dL}$ o sintomatología anémica. Además del soporte transfusional las principales opciones de tratamiento aprobadas son los agentes estimulantes de la eritropoyetina (AEE), Lenalidomida en pacientes 5q- y recientemente Luspatercept en pacientes con sideroblastos en anillo y fracaso a AEE, además de tratamientos dentro de ensayo clínico u otras alternativas menos usadas como azacitidina, terapia inmunosupresora o trasplante alogénico en casos seleccionados (1,2,5).

Motivo de consulta, historia clínica. Antecedentes y enfermedad actual. Pruebas complementarias

Varón de 78 años de edad que como antecedentes relevantes presenta hipertensión arterial, dislipemia, claudicación intermitente e infarto agudo de miocardio en 2012. Es diagnosticado en su centro de origen en 2020 de Síndrome Mielodisplásico con displasia multilínea según OMS 2017, con citogenética normal, clasificándose como SMD de bajo riesgo (IPSS-R de 2) y presentando desde el diagnóstico anemia como única citopenia relevante. Inicia EPO al diagnóstico pero es refractario por lo que recibe soporte transfusional periódico según necesidades y quelación con Exjade. En marzo de 2022 es incluido en Ensayo Clínico con un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa pero sin mostrar ninguna respuesta.

Es derivado a nuestro centro en octubre de 2022. En ese momento se repite estudio medular con hallazgos superponibles al del diagnóstico. Inicia tratamiento dentro de Ensayo Clínico con NIS793 (Anticuerpo anti-TGF-beta) del que recibe 6 ciclos de tratamiento sin mostrar respuesta por lo que sale del ensayo e inicia nueva línea de tratamiento en otro Ensayo Clínico en mayo de 2023 con elritercept (Inhibidor de la señalización de la familia del TGF-beta) del que recibe 8 ciclos sin objetivar ninguna respuesta a nivel de la anemia y el soporte transfusional.

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

Ante la nula respuesta presentada se repite estudio medular en noviembre de 2023 en el que destaca ausencia de serie eritroide, sin observarse eritroblastos siendo compatible con eritroblastopenia. Se inicia estudio de esta eritroblastopenia incluyendo Parvovirus B19 (IgG pos pero IgM neg). Incidentalmente se detecta en NGS de la médula de Noviembre una mutación en STAT3 que no se asocia a SMD pero se relaciona con Leucemia de Linfocitos Grandes Granulares (LLGG) por lo que se solicita estudio de Biología Molecular en médula que demuestra clonalidad T. A pesar de no haber presentado linfocitosis, ni morfología atípica de los mismos en el frotis durante la evolución, estudio de citometría de flujo en sangre periférica confirma una población de linfocitos T patológicos compatible con Leucemia de Linfocitos Grandes Granulares.

Por tanto, dados los hallazgos en las pruebas diagnósticas, la anemia y falta de respuesta a tratamientos al menos en el momento actual se justifica por la presencia de una aplasia pura de serie roja asociada a la leucemia de linfocitos grandes granulares por lo que ha iniciado tratamiento de primera línea con Ciclofosfamida a mediados de Enero de 2023, por el momento con mejoría sintomática y disminución parcial de su soporte transfusional habitual.

Discusión, conclusiones o interés del caso

El diagnóstico de SMD requiere excluir la existencia de otras enfermedades o causas secundarias de citopenias mediante historia clínica y pruebas complementarias. El diagnóstico diferencial incluye normalmente deficiencias de B12, ácido fólico y hierro, citopenias tóxicas, enfermedad renal o hepática, infecciones virales, citopenias autoinmunes, clon HPN en pacientes con estudio citogenético normal y SMD hipoplásico y estudio de poblaciones linfocitarias T mediante citometría de flujo ante sospecha de LLGG (2). Los pacientes con SMD también pueden empeorar sus citopenias basales por causas secundarias durante el tratamiento o evolución de la enfermedad, que hay que descartar antes de concluir que el paciente es refractario al tratamiento o que han empeorado las citopenias por su enfermedad de base (Infecciones, sangrado, carencial...).

La presencia de eritroblastopenia en el contexto de SMD está descrita (6) y plantea un diagnóstico diferencial entre la anemia aplásica adquirida y los SMD hipoplásicos, en el que cobran aún más importancia la presencia de anomalías cromosómicas y mutaciones somáticas(7). Otro de los diagnósticos diferenciales que se deben plantear en una sospecha de SMD es la Leucemia de linfocitos grandes granulares (2,5), un raro trastorno linfoproliferativo crónico definido por la expansión clonal persistente (>6 meses) de linfocitos de morfología característica cuyas principales manifestaciones analíticas son la linfocitosis, la neutropenia y la anemia (8). Se asocia frecuentemente con patología autoinmune, neoplasias sólidas o hematológicas como el SMD, existiendo estudios que sugieren una fisiopatología común para ambas entidades (9,10). Entre las manifestaciones autoinmunes, es importante conocer que hasta un 5% de los casos asocian aplasia pura de serie roja (8). El diagnóstico de la LLGG se basa en la morfología, inmunofenotipo y demostración de clonalidad. La mutación de STAT3 está implicada en la patogenia de la enfermedad (8). El tratamiento en la mayoría de los casos consiste en inmunosupresores como Ciclofosfamida, Metotrexato o Ciclosporina (8). En el caso presentado, desde el diagnóstico se define como SMD con displasia multilinea, en los estudio morfológicos de médula en nuestro centro destaca la escasa representación de la serie eritroide que disminuye progresivamente hasta la ausencia total de la misma en el último estudio de médula.

La ausencia de anomalías citogenéticas y de mutaciones en la NGS habitualmente relacionadas con SMD junto con la presencia de la mutación de STAT3, y la población clonal T con inmunofenotipo compatible con LLGG (la cual se puede asociar con aplasia pura de serie roja), hacen sospechar que esta pueda ser la causa de la anemia del paciente y por tanto se ha iniciado tratamiento inmunosupresor con Ciclofosfamida. En el futuro será necesario valorar la respuesta de la anemia a este tratamiento para reevaluar de nuevo el diagnóstico del paciente.

Bibliografía

1. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. agosto de 2023;98(8):1307-25.
2. Guías Españolas de SMD y LMMC del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD), Edición 2020.
3. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 1 de julio de 2022;36(7):1703-19.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 15 de septiembre de 2022;140(11):1200-28.
5. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. febrero de 2021;32(2):142-56.
6. Martinaud C, Pons S, Ménard G, Gisserot O, de Jaureguiberry JP, Brisou P. Syndromes myélodysplasiques érythroblastopéniques. Rev Médecine Interne. 1 de enero de 2011;32(1):33-8.
7. Durrani J, Maciejewski JP. Idiopathic aplastic anemia vs hypocellular myelodysplastic syndrome. Hematology. 6 de diciembre de 2019;2019(1):97-104.
8. Magnano L, Rivero A, Matutes E. Large Granular Lymphocytic Leukemia: Current State of Diagnosis, Pathogenesis and Treatment. Curr Oncol Rep. 2022 May;24(5):633-644. doi: 10.1007/s11912-021-01159-y. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35212923.
9. Sauntharajah Y, Molldrem JJ, Rivera M, Williams A, Stetler-Stevenson M, Sorbara L, et al. Coincident myelodysplastic syndrome and T-cell large granular lymphocytic disease: clinical and pathophysiological features. Br J Haematol. 1 de enero de 2001;112(1):195-200.
10. Huh YO, Medeiros LJ, Ravandi F, Konoplev S, Jorgensen JL, Miranda RN. T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia Associated With Myelodysplastic Syndrome: A Clinicopathologic Study of Nine Cases. Am J Clin Pathol. marzo de 2009;131(3):347-56.

2.2 EXPLORANDO LO INUSUAL: TUMORACIÓN DE CUERO CABELLUDO EN PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

DELGADO TORRES, JC (1); LUCAS ALBERDI, U (1); CUZCO CEVALLOS, AJ (1); CAMPUZANO SAAVEDRA, V (1); LISTA ARAUJO, MT (2); ÁLVAREZ NUÑO, R (1); CUEVAS RUIZ, B (1); CUEVAS RUIZ, MV (1); DE VICENTE CÁMARA, P (1); DUEÑAS HERNANDO, V (1); HERMIDA FERNÁNDEZ, G.J. (1); GARCÍA DÍAZ, C. (1); GONZÁLEZ LÓPEZ, T.J. (1); GONZÁLEZ TEODOMIRO, A.C. (1); LABRADOR GÓMEZ, J. (1); SERRA TORAL, F. (1); OLAZÁBAL HERRERO, J. (1); DÍAZ GÁLVEZ, F.J. (1)

(1) Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario de Burgos. (2) Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Burgos.

Introducción

El sarcoma granulocítico (SG), conocido también como tumor mieloide extramedular es una neoplasia sólida del sistema hematopoyético que se desarrolla fuera de la médula ósea. Se ha observado que la incidencia de SG en pacientes con antecedentes de leucemia mieloide aguda oscila entre el 3% y el 9%, mientras que en aquellos con procesos mieloides crónicos es aproximadamente cinco veces menor. Además, se han reportado casos en individuos con antecedentes de síndrome mielodisplásico, síndrome hipereosinofílico y leucemia eosinofílica crónica (1,2).

Motivo de consulta, historia clínica. Antecedentes y enfermedad actual. Pruebas complementarias

MOTIVO DE CONSULTA:

Aumento de volumen del cuero cabelludo a nivel parietal izquierdo y pérdida de 10kg en los últimos 6 meses.

ANTECEDENTES PERSONALES:

Mujer de 58 años de nacionalidad boliviana con los siguientes antecedentes:
- 2016: Síndrome Mieloproliferativo crónico (SMPc) tipo Trombocitemia esencial (TE) JAK2/CARL no mutado diagnosticado en otro centro. BCR-ABL negativo. IPSET-T 0. En tratamiento con Hidroxiurea (noviembre 2021) y posteriormente Anagrelide (agosto de 2021).
- 2023: Por eosinofilia y basofilia en sangre periférica, se realiza estudio de médula ósea objetivándose Leucemia Mieloide Crónica (LMC) confirmándose por citogenética t(9;22), en fase crónica con eosinofilia, iniciando tratamiento con Imatinib 400mg/24h desde 15 mayo de 2023 con respuesta hematológica completa al mes del inicio del tratamiento.

ENFERMEDAD ACTUAL

Acude a urgencias en septiembre de 2023 por aumento de volumen de cuero cabelludo a nivel parietal de 4 días de evolución con dolor tipo pulsátil que se irradia hacia ojo izquierdo.
• Exploración física: Presenta a nivel parietal izquierdo tumoración de consistencia pétrea, dolorosa al tacto, no móvil, sin focalidad neurológica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN SU CENTRO DE ORIGEN

• Hemograma: Hb 11. 5 g/dL, Leucocitos 4.0x10^3/μL, Neutrófilos 2.9x10^3/μL, Plaquetas 466.0x10^3/μL. Coagulación: AP: 73%, INR: 1.3, TTPAr: 0.9, Fibrinógeno: 577 mg/dL. Bioquímica: Creat: 0.85 mg/dL, Calcio 12.9 mg/dL, GPT/ALT 10 UI/L, Na: 133 mEq/L, Potasio: 4.0 mEq/L, PCR: 113 mg/L.
• Rx de cráneo: lesión lítica de 3cm.
• TAC cerebral: masa en hueso parietal izquierdo con componentes de partes blandas que crece intracranealmente de 48mm que desplaza el lóbulo parietal izquierdo sin clara infiltración del mismo.
• BAG de lesión de cuero cabelludo: infiltración por proliferación neoplásica formada por células que presentan tamaño intermedio con núcleo redondeado y nucléolo prominente con escaso citoplasma. El estudio inmunohistoquímico muestra positividad con CD45, CD43, CD34, Triptasa, CD117, y de forma débil y focal con mieloperoxidasa, Ki67 90%. Infiltración por neoplasia con hallazgos compatibles con sarcoma mieloide.
• TC body: Afectación ósea metastásica en cuerpos vertebrales T10 y L1.

La paciente es trasladada desde su centro de referencia a nuestra institución para completar estudios.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN NUESTRO CENTRO.

• RM cerebral: Tumoración ósea intradiploica parietal superior izquierda con masa de partes blandas asociada, que presenta componente intra y extracraneal. (Figura 1).
• Estudio de médula ósea:
- Médula ósea: Médula ósea hipocelular. Disminución de progenitores hematopoyéticos, sin dismorfias. Se objetivan un 3% de células blásticas.
- FISH: translocación t (9;22) (q34;q11)/BCR:ABL, muestra la presencia de un 15% de células positivas para la translocación t(9;22)(q34;q11)/BCR:ABL.
- BM en MO: t(9;22) BCR/ABL positivo. Negatividad para t(15;17)PML/RARalfa, inv(16), t(8;21)RUNX1/RUNX1T1, NPM1, FLT3-ITD, FLT3-TKD.
- BM en SP: Translocación t(9;22)BCR/ABL: Positivo. N° total de copias BCR-ABL: 445500.2. ABL no mutado.

Se repite biopsia de tumoración cuero cabelludo y se revisa biopsia anterior confirmándose por los hallazgos inmunohistoquímicos e histológicos (Figura 2) el diagnóstico anatomopatológico de sarcoma mieloide.

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

DIAGNÓSTICO

Los resultados previamente mencionados confirman la presencia de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en respuesta parcial Ph (Positiva) en fase blástica (ELN/OMS) por sarcoma mieloide craneal en tratamiento con Imatinib.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se inicia tratamiento con quimioterapia intensiva según esquema Idarrubicina + Citarabina (3+7) asociado a Ponatinib, con intención de disminuir las interacciones con antifúngicos de amplio espectro usado en profilaxis. Debido a la procedencia de la paciente se solicitan serologías de Chagas (inmunocromatográfico) que resulta positivo sin repercusión clínica, siendo negativo el resto de serologías. Como complicación asociada al tratamiento en el día +4 presenta crisis hipertensivas sin respuesta a tratamiento médico, sustituyendo el tratamiento por Dasatinib que reduce el riesgo de crisis hipertensivas, presentando buen control tensional posterior.

En el día +11 presenta neutropenia febril con aislamiento de Pseudomona putida en urocultivo pero a pesar de tratamiento microbiano dirigido persiste síndrome febril, por lo que se amplía tratamiento antimicrobiano con Meropenem + Teicoplanina + Caspofungina + Aciclovir en ausencia de focalidad infecciosa, sin aislamientos microbiológicos posteriores.

En el +28 persiste aplasia profunda con necesidades transfusionales, presentando complicaciones hemorrágicas en forma de rectorragias. Debido a persistencia de fiebre se realizó TAC body en el que se objetiva respuesta parcial radiológica de la enfermedad craneal por disminución del tamaño del mismo (Figura 3), evidenciándose focos de consolidación subpleurales y áreas de vidrio deslustrado en ambos pulmones, por lo que se suspende Dasatinib. Se realiza broncoscopia con Lavado Broncoalveolar (BAL) para toma de muestras microbiológicas, y se solicita galactomanano en suero siendo positivo, ante la sospecha de Infección Fúngica Invasora (IFI) posible se inicia tratamiento con Voriconazol. En las siguientes 24 horas presenta hemoptisis y desaturación al 78% con inestabilidad hemodinámica siendo ingresada en UCI. Presenta shock séptico con fracaso multiorgánico y hemorragia alveolar con hemoptisis franca de hasta 400cc que a pesar de todas las medidas implementadas es refractaria sin posibilidad del control de la hemorragia produciéndose el exitus a las 24 horas de su ingreso. En resultados posteriores se aísla Stenotrophomonas maltophilia en BAL >10.000 UFC/mL, hemocultivos, así como en cultivo de MO y PCR cuantitativa Pneumocystis jirovecii positivo con 110 copias/mL.

Discusión, conclusiones o interés del caso

DISCUSIÓN

Los resultados previamente mencionados confirman la presencia de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en respuesta parcial Ph (Positiva) en fase blástica (ELN/OMS) por sarcoma mieloide craneal en tratamiento con Imatinib.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La LMC se puede clasificar en tres fases: fase crónica, fase acelerada y fase blástica, la mayoría de los casos el SG se presenta durante la fase acelerada o crisis blástica (3). El SG puede aparecer en diversas ubicaciones anatómicas, siendo más frecuente en tejidos blandos, el sistema musculoesquelético, los ganglios linfáticos, el sistema gastrointestinal, hueso y región epidural. Su desarrollo en el sistema nervioso central (SNC) es excepcional pudiendo afectar tanto la columna vertebral como el compartimiento craneal. Así, también los SG intracraneales pueden desarrollarse en el tejido óseo de la órbita, senos paranasales, la base o calota craneal, como en nuestro caso que se ubicaba en región parietal izquierda, que a pesar de ejercer efecto masa sobre las estructuras adyacentes apenas presentaba manifestaciones clínicas neurológicas. El enfoque terapéutico de los SG-SNC es el de su enfermedad hematológica subyacente, sin embargo, la intervención quirúrgica es indudable en aquellos casos donde hay un deterioro neurológico progresivo sin respuesta al tratamiento médico. (4)

Una vez confirmado el diagnóstico, se ha considerado la radioterapia combinada con quimioterapia el tratamiento óptimo de SG-SNC (4). Sin embargo, la selección del tratamiento puede variar de acuerdo a los diferentes síntomas, la localización tumoral y las condiciones generales, como en nuestro caso que se inició tratamiento con quimioterapia presentando buena tolerancia y disminución rápida de la masa tumoral, sin apenas clínica neurológica.

Es relevante destacar la presencia tanto en el BAL, hemocultivos y cultivo de MO el aislamiento de S. maltophilia, un microorganismo gramnegativo multirresistente conocido por principalmente infecciones respiratorias, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, incluidos aquellos con neoplasias hematológicas. Esta bacteria está asociada con el uso de antimicrobianos de amplio espectro y es intrínsecamente resistente a los betalactámicos, incluso a los carbapenémicos. Por lo general, responde al cotrimoxazol y las quinolonas, pero en nuestro caso, a pesar del tratamiento de amplio espectro, no se logró una cobertura adecuada contra este microorganismo, documentándose la presencia de neumonía severa con hemorragia pulmonar rápidamente progresiva en este tipo de pacientes. Las manifestaciones menos comunes incluyen endocarditis, mastoiditis, peritonitis, meningitis, infecciones de tejidos blandos (5). Sin embargo, el aislamiento de este patógeno en la médula ósea de nuestra paciente resulta controvertido.

CONCLUSIÓN

EL SG es una rara entidad, siendo infrecuente su aparición tanto a nivel craneal como del SNC, y que suele coexistir o preceder a un proceso oncohematológico sistémico, siendo más frecuente en pacientes con NMPc.

El tratamiento principal es el de la patología hematológica de base, y la asociación de radioterapia o tratamiento quirúrgico va a depender de las características del paciente y la localización de la lesión.

Imágenes del caso

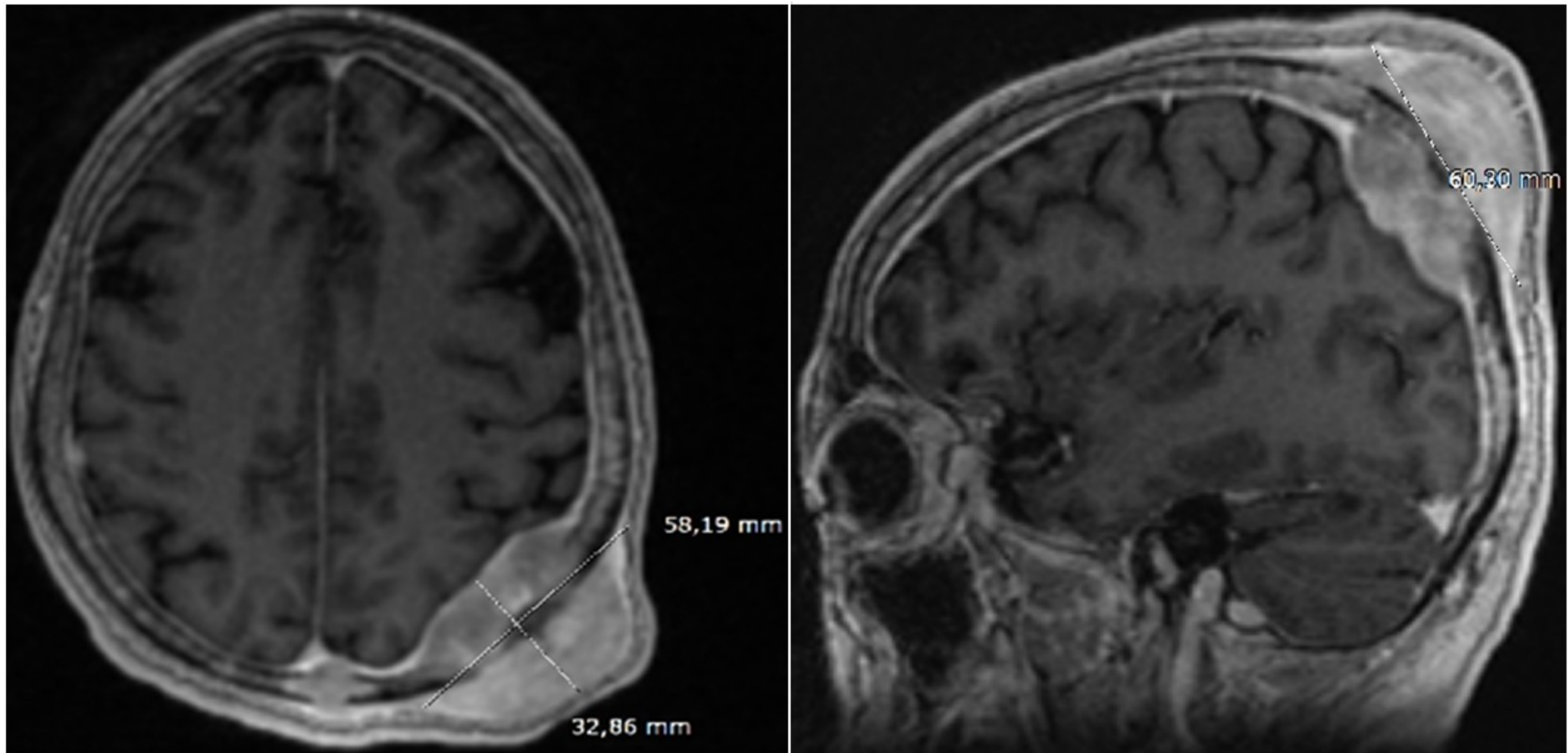


Figura 1. RM Cerebral: Tumoración ósea intrapieloica parietal superior izquierda con masa de partes blandas con componente extra e intracraneal. Tiene unos diámetros aproximados de 42 x 58 x 60 mm (ejes AP x TR x CC). Ejerce efecto de masa sobre las estructuras adyacentes con compresión sobre el lóbulo parietal izquierdo siendo visible muesca de LCR entre la tumoración y el parénquima cerebral excepto en tercio medio donde la tumoración presenta unas lobulaciones y ejerce mayor compresión extrínseca sobre las circunvoluciones, sin clara infiltración del parénquima.

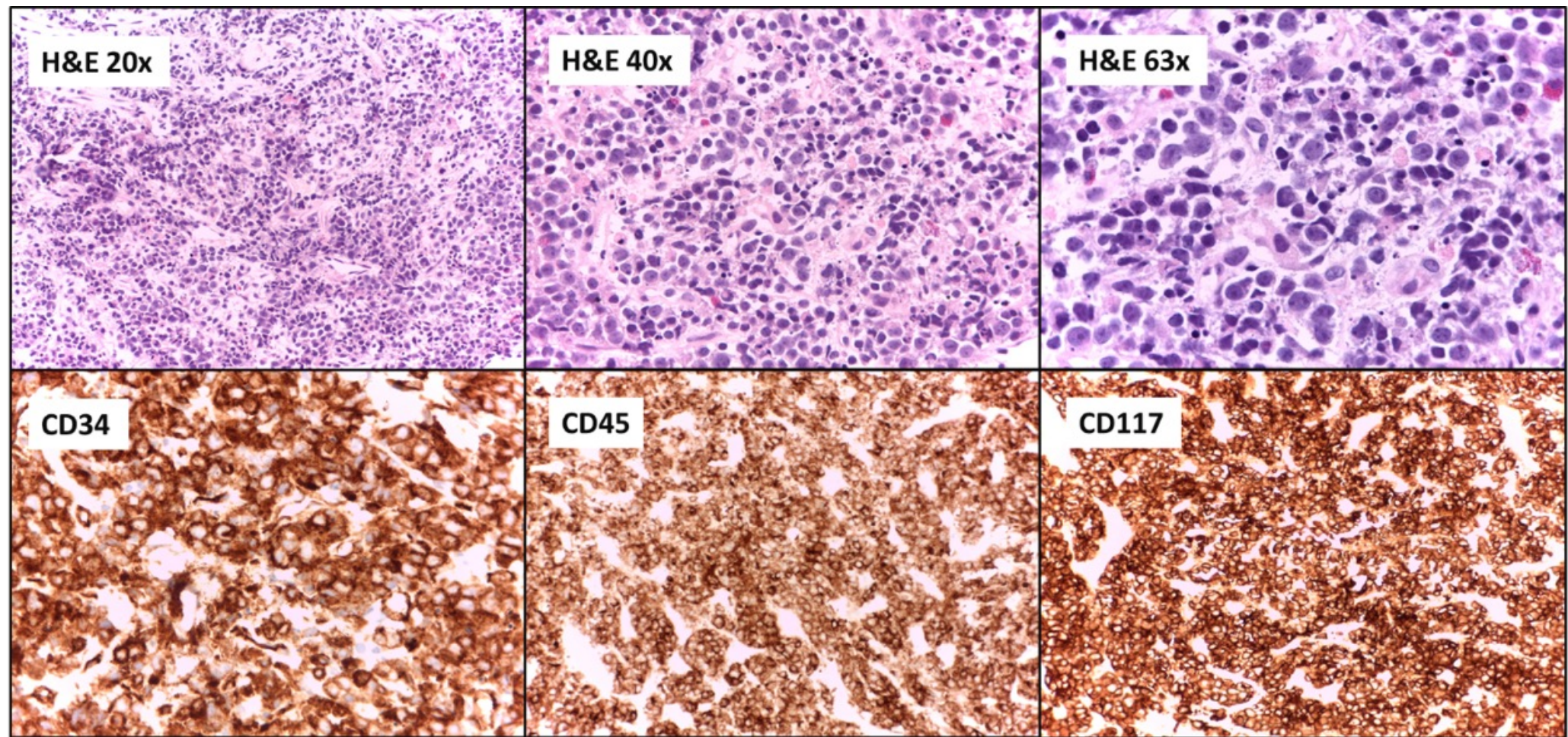


Figura 2: HEMATOXILINA Y EOSINA 20,40 Y 63 X: proliferación difuso de células inmaduras con núcleo redondeado u ovalado, cromatina blástica, nucléolo inconspicuo y escaso citoplasma eosinofílico. Frecuentes células apoptóticas y mitosis. Las células tumorales se acompañan de escasos eosinófilos. **CD34:** positivo en células tumorales (es un marcador vascular que puede marcar en células linfoides y mieloides inmaduras). **CD117:** positivo en células tumorales (positivo en blastos mieloides, promielocitos, y célula intersticial de Cajal). **CD45:** positivo en células tumorales (el CD45 o antígeno leucocitario común es positivo en linfocitos, granulocitos y células plasmáticas). **Ki 67:** positividad nuclear en células tumorales, 80%. (mide índice proliferativo).

Bibliografía

1. Vilariño A, Carrasco Moro R, Sosa FP, Ley Urzaiz L, Vicente MLÁ. Central nervous system granulocytic sarcoma: Report of 2 cases and review of the literature. Neurocirugia (Astur:Engl Ed). 2020 Jan-Feb;31(1):47-51. English, Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2019.04.006. Epub 2019 May 31. PMID: 31160224.

2. Wang H, Wang H, Ma Q, Chen Y. Intracranial granulocytic sarcoma: two cases and literature review. Int J Clin Exp Med. 2015 Oct 15;8(10):19586-90. PMID: 26770615; PMCID: PMC4694515.

3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2022 Sep;97(9):1236-1256. doi: 10.1002/ajh.26642. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35751859.

4. Yang B, Yang C, Fang J, Yang J, Xu Y. Clinikoradiological characteristics, management and prognosis of primary myeloid sarcoma of the central nervous system: A report of four cases. Oncol Lett. 2017 Sep;14(3):3825-3831. doi: 10.3892/ol.2017.6620. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28927153; PMCID: PMC5587933.

5. Penagos SC, Giraldo N, Vallejo C, McEwen O, Hidron A. First report of survival in two patients with hematologic malignancy and Stenotrophomonas maltophilia hemorrhagic pneumonia treated with trimethoprim-sulfamethoxazole-based combination antibiotic therapy. J Infect Chemother. 2020 Apr;26(4):397-399. doi: 10.1016/j.jiac.2019.12.003. Epub 2019 Dec 25. PMID: 31882384.

2.3 HEMIPARESIA DE MESES DE EVOLUCIÓN.

CLAVO MARTÍN, DIEGO (1); FUENTES, CT (1); FERNÁNDEZ , ADOLFO (1); SANTOS, CARMEN (1); MALAVER, RAFAEL (1); ALONSO, DAVID (1); ALEJO, ELENA (1); NAVARRO, JOSÉ MARÍA (1); GARCÍA, PABLO (1); PUERTA, CARLOS (1); ZAPATA E; HERNÁNDEZ A (1); GARCÍA A (1); BAILE M (1); AVENDAÑO A (1); CABRERO M (1); MARTÍN AA (1); LÓPEZ L (1); LÓPEZ M (1); CABERO A (1)

(1) Hospital Universitario de Salamanca

Introducción

El linfoma T/NK extranodal tipo nasal es un subtipo infrecuente de linfoma no Hodgkin, con mayor incidencia en la población asiática y latinoamericana. Sin embargo, cada vez se reportan más casos en población caucásica.

Suele aparecer de forma localizada y su comportamiento es agresivo. Se asocia habitualmente a estados de inmunosupresión y al virus de Epstein Barr. Afecta fundamentalmente al tracto aerodigestivo superior (principalmente cavidad nasal). Otras localizaciones como la piel, tracto gastrointestinal o pulmón son menos frecuentes y, concretamente, la afectación de sistema nervioso central (SNC) es extremadamente infrecuente.

Motivo de consulta, historia clínica. Antecedentes y enfermedad actual. Pruebas complementarias

Varón de 54 años, con antecedentes de dislipemia y artrosis exclusivamente. Acude a urgencias en enero de 2023 por cuadro brusco de debilidad en miembro inferior izquierdo y relajación de esfínteres.

A la exploración neurológica se objetivó debilidad de miembro inferior izquierdo (fuerza 4/5 en flexión de cadera izquierda, 4/5 en flexo-extensión de rodilla y 4/5 flexo-extensión del pie) e hiperreflexia universal, sin alteración de la sensibilidad en ese momento. Se realizó TC cerebral urgente con hallazgo de lesión parietal derecha por lo que ingresa en neurocirugía para estudio. Dadas las características de la lesión, se desestimó realización de biopsia de la misma y punción lumbar diagnóstica, debido al elevado riesgo asociado a dichos procedimientos, así como la posibilidad de que la etiología de la lesión fuese vascular. Recibió corticoterapia con Dexametasona debido al efecto masa de la lesión, con lo cual presentó mejoría significativa, tanto clínica como mediante prueba de imagen (práctica desaparición de la lesión), lo que permitió continuar estudio ambulatorio.

Se deriva a consultas de neurología, donde es valorado por primera vez en marzo de 2023. Se realiza estudio neurosonológico y cardiológico, que no explicaron la etiología vascular y se mantiene seguimiento para completar estudio, sin gran deterioro clínico en este lapso de tiempo, realizándose descenso de corticoterapia de forma progresiva.

En agosto de 2023 ingresa en neurología por empeoramiento clínico, con aumento de la debilidad de miembro inferior izquierdo con imposibilidad para la deambulación y debilidad también en miembro superior ipsilateral. Se repite TAC cerebral, que muestra incremento del tamaño de la lesión frontoparietal derecha, así como del edema perilesional. En ese momento se reevalúa por parte de neurocirugía y deciden realizar **biopsia estereotáxica** el 08/09/2023, asumiendo los riesgos derivados de dicha intervención.

Pruebas complementarias:

- Analítica al inicio del cuadro clínico: FG >90 mL/min, iones en rango, LDH 350 U/L, PCR 1.8 mg/dL. Sin citopenias en el hemograma. No ha presentado grandes alteraciones analíticas desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.
- RMN al inicio (03/02/23): lesión de características tumorales multicéntrica a nivel parietal derecho, con poca captación tras la administración de contraste, edema periférico y con centro hipointenso en secuencias T1 y de susceptibilidad magnética que sugiere sangrado, todo ello en probable relación con glioblastoma multicéntrico.
- RMN (20/02/23): dos focos con características hemorrágicas subagudas en corteza parasagital de lóbulo frontal derecho, con edema perilesional, sin realce significativo tras contraste. Sugerente de evolución de lesión isquémica establecida con transformación hemorrágica.

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

Diagnóstico:

Los resultados de la biopsia estereotáxica son compatibles con infiltración por LINFOMA T/NK EXTRANODAL DE TIPO NASAL.

Inmunofenotipo: CD45(+), CD3(+), CD2(+), CD7 (pérdida parcial), CD5(-), CD8(-), TdT(-), CD56(+), **EBER (EBV +)**, Granzima B(+), TIA-1 (+ focal), Perforina (+), CD30(+), CD20(-). Proteína glial fibrilar ácida [GFAP]: negativa.

Se completó estudio de extensión con PET-TC que descarta afectación a otros niveles y biopsia de médula ósea en la que no se aprecia infiltración.

Se trata por tanto de un **LINFOMA T/NK NASAL CON AFECTACIÓN CEREBRAL EXCLUSIVA**, con índice pronóstico KPI 1 punto, índice pronóstico NK 0 puntos, con PCR VEB en suero negativa pero positiva en biopsia de la lesión tumoral.

Tratamiento y evolución

Una vez confirmado el diagnóstico se traslada a cargo de Hematología y tras completar estudio de extensión se inicia tratamiento quimioterápico según esquema **SMILE** (Dexametasona, Metotrexate, Ifosfamida, L-Asparraginas, Etopósido) el 23/09/23. Se administran dosis incrementadas de Metotrexate (3 g/m²) por la afectación neurológica y PEG-Asparraginas como alternativa a la L-Asparraginas con mejor perfil de toxicidad.

Recibió cuatro ciclos de quimioterapia hospitalizado, sin desarrollo de complicaciones relevantes. Presenta mejoría clínica progresiva, con disminución de la debilidad, logrando la deambulación con apoyo tras el segundo ciclo (previamente utilizaba silla de ruedas), persistiendo aún cierta hipoestesia en miembro inferior izquierdo. Se mantiene el seguimiento por el servicio de Neurología durante las hospitalizaciones, así como ambulatoriamente en consultas externas.

Debido a que se trata de una enfermedad infrecuente y de comportamiento poco predecible, tras cada ciclo se realiza prueba de imagen (TAC y/o RMN) en las que se aprecia reducción paulatina de la lesión, aunque presenta un componente hemorrágico subagudo/crónico, por lo que se reforzó el tratamiento de soporte hemoterápico.

Se plantea la administración de 4 ciclos de quimioterapia y consolidación con trasplante alogénico. Sin embargo, en la evaluación tras el 4º ciclo se encuentra en respuesta parcial por prueba de imagen (RMN y PET-TC), por lo que se decide asociar tratamiento con Radioterapia, en vistas de mejorar la respuesta previa a trasplante.

Discusión, conclusiones o interés del caso

Los linfomas primarios del SNC suponen menos del 2-4% de todas las neoplasias intracraneales y la mayoría de ellos corresponden histológicamente a linfoma B difuso de células grandes (en torno al 90%), siendo mucho menos frecuentes los linfomas T.

Aunque son extremadamente infrecuentes, y de ahí la relevancia de nuestro caso, los linfomas T/NK extranodales del SNC son una entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial.

La bibliografía referida a los linfomas T-NK extranodales con afectación exclusiva de SNC es muy escasa, basada en series cortas de pacientes, con empleo de tratamientos variados y pronóstico infausto, describiendo supervivencias globales no superiores a los 6 meses en muchos casos.

Se trata de un tumor agresivo, con escasa respuesta al tratamiento quimioterápico estándar. Esto se debe a la expresión en las células tumorales de la glucoproteína P que le confiere resistencia a múltiples fármacos (multidrug resistant phenotype). Así, los esquemas basados en antraciclinas utilizados de forma habitual resultan poco efectivos en este subgrupo de linfomas. Por ello, se han desarrollado en los últimos años nuevos esquemas quimioterápicos, la mayoría de ellos basados en L-asparaginas, la cual induce apoptosis de las células NK in vitro.

Entre estos esquemas de tratamiento, uno de los más estandarizados es el SMILE (Dexametasona, Metotrexate, Ifosfamida, L-Asparraginas, Etopósido), que ha demostrado aceptables resultados, pero a expensas de una toxicidad no despreciable. En nuestro caso, la toxicidad inicial resultó asumible, incluso pese a aumentar la dosis de Metotrexato, debido probablemente a la edad y buena condición física del paciente.

Otra opción terapéutica a valorar es la radioterapia localizada, combinada con quimioterapia, principalmente en estadios localizados. Históricamente, dicho tratamiento resultaba poco atractivo debido a una elevada toxicidad neurológica. En la actualidad, con la mejora de la técnica y la adecuación de la dosis, es un tratamiento a tener en cuenta. En nuestro paciente propusimos dicha terapia para reforzar el tratamiento quimioterápico y como puente al trasplante alogénico, en vistas de optimizar la respuesta pre-trasplante.

El trasplante autólogo no ha mostrado beneficio adicional en la supervivencia, por lo que no se recomienda su uso. Sí parece aportar beneficio el trasplante alogénico, dado su potencial curativo, basado en el efecto injerto contra linfoma. Sin embargo, dada la escasa bibliografía disponible, se necesitan más estudios y en series más amplias de pacientes, para establecer la terapia óptima y el papel del trasplante alogénico en esta entidad.

En conclusión, la importancia de nuestro caso reside en que se trata de un tumor extremadamente infrecuente, especialmente en nuestro medio, más aún si tenemos en consideración la localización aislada en SNC. Por otro lado, la respuesta al tratamiento quimioterápico ha sido satisfactoria y se prevé mejorarla asociando radioterapia, así como consolidarla con la realización de un trasplante alogénico, todo ello en vistas de lograr una mejor supervivencia de la descrita en la mayoría de las series.

Bibliografía

1. Tse, E., Zhao, W. L., Xiong, J., -amp; Kwong, Y. L. (2022). How we treat NK/T-cell lymphomas. Journal of hematology -amp; oncology, 15(1), 74
2. Azem, A., Caddell, R., Nelson, R., Isenalumhe, L., Gaballa, S., Chavez, J., Bello, C., Pinilla, J., Sokol, L., Shah, B., -amp; Saeed, H. (2023). Toxicity of a Modified PEG-Asparaginase-Based SMILE Regimen Is Comparable to L-Asparaginase-Based SMILE in a Non-Asian Population. Clinical lymphoma, myeloma -amp; leukemia, 23(8), 606–609
3. Li, J., Li, Y., Zeng, R., Lin, J., Zhong, M., Liu, X., He, Y., He, J., Ouyang, Z., Huang, L., Xiao, L., -amp; Zhou, H. (2020). Optimal Courses of Chemotherapy Combined with Radiotherapy for Low-Risk Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: A Propensity Score Matching Analysis. Therapeutics and clinical risk management, 16, 1151–1163
4. Qin, L., Li, Y., He, Y., Zeng, R., Pan, T., Zuo, Y., Xiao, L., -amp; Zhou, H. (2022). Successful Treatment of Primary CNS Extranodal NK/T-Cell Lymphoma with Surgery and Chemotherapy Combined with Sintilimab: A Case Report and Literature Review. OncoTargets and therapy, 15, 1–11
5. Yamaguchi, M., Kwong, Y. L., Kim, W. S. et al (2011). Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 29(33), 4410–4416

2.4 MÁS ALLÁ DE LOS SÍNTOMAS EN PACIENTE CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO. INCIERTO.

LUCAS ALBERDI, UXUE (1); CUZCO CEVALLOS, AJ (1); DELGADO TORRES, JC (1); LÓPEZ VELOSO, M (2); CUEVAS RUIZ, B (1); CUEVAS RUIZ, MV (1); ALVAREZ NUÑO, R (1); CAMPUZANO SAAVEDRA, V. (1); HERMIDA FERNANDEZ, GJ (1); GARCÍA DÍAZ, C (1); GONZÁLEZ LÓPEZ, T.J. (1); GONZÁLEZ TEODOMIRO, A.C. (1); LABRADOR GÓMEZ, J. (1); SERRA TORAL, F. (1); DE VICENTE CÁMARA, P. (1); OLAZÁBAL HERRERO, J. (1); DÍAZ GÁLVEZ, F.J. (1)

(1) Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Burgos (2) Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Burgos

Introducción

El síndrome de fuga capilar sistémica idiopático (SFCSI) es un trastorno poco común caracterizado por episodios de hipotensión severa, hipoalbuminemia y hemoconcentración. Fue descrito por primera vez en 1960 por Clarkson, denominándose síndrome o enfermedad de Clarkson (1,2,3). Las pruebas histológicas realizadas en pacientes con SFCSI no han demostrado defectos en los capilares (4).

Motivo de consulta, historia clínica. Antecedentes y enfermedad actual. Pruebas complementarias

Motivo de consulta:

Dolor en miembros inferiores, astenia y mareos.

Historia clínica:

Varón 44 años, AP de miositis viral aguda por gripe B (2015), episodios recurrentes documentados en 2017 y 2018 con lesión axonal severa de ambos nervios peroneos. Biopsia muscular (2019), donde se objetiva miopatía vacuolar con depósitos de glucógeno, por lo que se deriva a centro de referencia descartándose glucogenosis clínica y analíticamente tras estudio sin trastorno neuromuscular subyacente. En 2020, GMSI IgG Lambda de bajo riesgo en seguimiento por hematología en CEX.

Enfermedad actual:

Acude a urgencias por dolor en miembros inferiores sugestivo de miositis sin descartar infección. Se decide manejo ambulatorio con corticoterapia, acudiendo nuevamente a las horas por empeoramiento del dolor, náuseas y vómitos. Se decide ingreso hospitalario en medicina interna y previo al ingreso, comienza con cuadro de dificultad respiratoria repentina, hipotensión, baja respuesta a estímulos, pupilas midriáticas y Glasgow 3. Se avisa a UCI que realiza intubación, posteriormente presenta PCR con ritmo en asistolia y se inicia RCP avanzada, consiguiendo circulación espontánea tras 20min.

Exploración física a la llegada a UCI:

Pupilas de 4mm reactivas. AC: taquicardia sinusal sin soplos. AP: hipoventilación, roncus generalizados. ABD: blando, no masas ni visceromegalias. MMII: edematizados con leve enrojecimiento, sin calor, inflamación bilateral de cuádriceps, pulsos simétricos, no signos TVP.

Pruebas complementarias:

Analítica al ingreso: Hb 21.3 g/dL, Hematocrito 65%, Leucocitos 42.4x10^3/μL, Neutrófilos 34.4x10^3/μL, Linfocitos 5.8x10^3/μL, Monocitos 1.6x10^3/μL, Plaquetas 162.0x10^3/μL, Urea 71mg/dL, Creatinina 3.21mg/dL, Calcio 7.7 mg/dl, Bilirrubina total 0.2, CK 208 UI/L, Na 142 mEq/L, Ácido láctico 16.8 mmol/L, Troponinas 75ng/L, PCR 4mg/L.

Gasometría arterial: pH 6.83, pCO2 48.0 mmHg, pO2 408.0 mmHg, ctCO2 9.5 mmol/L, cHCO3 8.0 mmol/L, HCO3st 3.8 mmol/L, BE -27.1mmol/L, sO2(c) 99.9 %.

Analítica en UCI: PT 2,2 g/dlL, Albúmina 1,47 g/dL, CK 30157 UI/L LDH 734 UI/L

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

Diagnóstico:

Se realiza ecocardiograma intra-UCI evidenciando signos de hipovolemia que concuerdan con hematocrito elevado (65%) y normalidad de la función ventricular. Se atribuye cuadro clínico a miositis de probable origen autoinmune junto con shock distributivo y FMO.

Tratamiento y evolución:

Se inicia reposición del volumen con soporte vasoactivo tras inestabilidad hemodinámica. A las horas presenta salida de sangre por SNG, realizándose gastroscopia, evidenciando necrosis esofágica del tercio distal. Presenta aumento del perímetro circunferencial de las 4 extremidades compatibles con síndrome compartimental. Se inicia antibioterapia empírica de amplio espectro. Teniendo en cuenta el antecedente de miositis, se administra bolo de corticoides. Se realiza TAC abdominal donde se aprecia isquemia del colon ascendente y transverso. Se realizan fasciotomías de ambos muslos y piernas laterales y mediales y antebrazos, liberando los compartimentos. Se envían nuevas biopsias a centro de referencia, objetivando cambios mínimos histológicos de miopatía inmunomediada. Ante resultado, se comenta caso con el servicio de Autoinmunes y Hematología, decidiendo recambio plasmático terapéutico con mala tolerancia e inestabilidad hemodinámica, requiriendo dosis de vasoactivos. Se intercambió un volumen plasmático de 4 L. Finalmente, en BAS positividad para virus de parainfluenza, siendo este el posible desencadenante del episodio actual. Ante la severidad de cuadro, con debut de hemoconcentración, hipotensión e hipoalbuminemia, el cuadro sería compatible con síndrome de fuga capilar idiopático. Se inicia tratamiento con Inmunoglobulinas. Se realiza TAC craneal que concluye edema cerebral difuso, probable componente isquémico en ganglios de la base y componente de herniación transtentorial ascendente. Posteriormente desarrolla muerte encefálica. Tras valoración en sesión médica, con neurofisiólogos y neurocirujanos, se consensua junto a familia la limitación del esfuerzo terapéutico. En autopsia clínica se objetivan datos de síndrome de fuga capilar idiopática.

Discusión, conclusiones o interés del caso

Discusión caso clínico:

Se han reportado hasta la actualidad 260 casos aproximadamente a nivel mundial (1). Es más frecuente en adultos de edad media, sin mostrar predilección sexual (1, 2), aunque también se han descrito casos en niños (1).

Se han propuesto diferentes hipótesis con falta de evidencia suficiente para formular una teoría que explique la causa precisa de SFCSI, por lo que hasta el momento es desconocida (1,2). Algunos hallazgos apoyan una base inmunológica para el SFCSI (7). Es frecuente la asociación de SFCSI con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) en muchos pacientes (3), sin quedar claro su papel en esta entidad (1,2,5), siendo la más frecuente la GMSI tipo IgG (9), como en nuestro caso.

Una de las hipótesis formuladas es el papel de proteínas monoclonales: la mayoría de los pacientes, en las series de casos realizadas, cursan con una GMSI, con elevación de niveles de paraproteína en la fase aguda y reducción tras la remisión. Este hallazgo probablemente se comporta como un epifenómeno y no como causa directa dado que estudios in vitro con células endoteliales sanas expuestas a paraproteínas de tres pacientes con SFCSI no generaron efectos citotóxicos (1,2). En un estudio realizado por W. Zhang y colaboradores, refieren remisión del cuadro de SFCSI con la reducción de niveles de paraproteína (10).

El SFCSI tiene tres fases:

Fase prodrómica: los síntomas más frecuentes de esta fase son fatiga, irritabilidad, náuseas, dolor abdominal, mialgias en extremidades, polidipsia e incremento súbito de peso.

Fase de extravasación: hipotensión, hipoalbuminemia y hemoconcentración. La hipovolemia intravascular desencadena hipotensión arterial pudiendo producir un shock hipovolémico. El SFCSI cursa con hemoconcentración severa, dato que permite diferenciarlo de otras causas de shock. En una cohorte de 25 pacientes de la Clínica Mayo la media del hematocrito fue de 60.5% durante las crisis. En cuanto a la hipoalbuminemia, es una de sus características cardinales. En un estudio los pacientes con SFCSI tenían una albúmina sérica media de $1,7 \pm 0,7$ g/dl. Estos datos analíticos mencionados también los observamos en nuestro caso.

Fase de recuperación: es característico el requerimiento cada vez menor de líquidos para mantener un volumen intravascular apropiado. Líquidos extravasados son reclutados nuevamente por el espacio intravascular, con riesgo alto de desarrollar sobrecarga de volumen intravascular y edema pulmonar (EAP).

El tratamiento está dirigido a la estabilización del paciente, manejo del volumen sanguíneo y de la perfusión tisular con fluidoterapia. Se debe evaluar constantemente la eficacia de la terapia hídrica, especialmente en la fase de recuperación.

En cuanto al tratamiento farmacológico, en un estudio altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) fueron eficaces contra el SFCSI en tres pacientes, aunque se desconoce el mecanismo exacto (1,2). Se administraron las mismas en el paciente de nuestro caso clínico, sin mejoría clínica. Aun así, el tratamiento con IVIG parece prometedor, aunque es poco específico (6), y ha sido el factor más asociado con la supervivencia, lo que sugiere el uso de IVIG como primera línea en la terapia de prevención (8). Se han descrito la posibilidad de administrar otros tratamientos como el Bevacizumab para tratar la fase aguda del SFCSI. Además, en un reporte de casos la combinación de terbutalina y aminofilina endovenosas parecía ser beneficioso en uno de los dos pacientes. En otro paciente refractario a dicho tratamiento se administró infliximab con buen resultado.

Las complicaciones más comunes del SFCSI son el síndrome compartimental, el EAP y el FMO. El síndrome compartimental se puede presentar tanto en la fase de extravasación como en la de recuperación. El síndrome compartimental puede derivar en rabdomiólisis e insuficiencia renal.

La supervivencia gira en torno al 70% a los 5 años en los pacientes que han sobrevivido a un episodio de SFCSI. De las muertes el 75% se presenta durante un episodio agudo (1,2).

Conclusiones:

El SFCSI es un trastorno poco común, pero a considerar en pacientes de mediana edad que presentan episodios de hipotensión severa, hipoalbuminemia y hemoconcentración.

Se han propuesto diferentes hipótesis con falta de evidencia suficiente para formular una teoría que explique la causa precisa de SFCSI, siendo desconocida. Aun así, debemos mencionar la frecuente asociación de SFCSI con GMSI en muchos pacientes, sin quedar claro su papel en esta entidad, con necesidad de seguir investigando para esclarecer la causa de este.

Imágenes del caso



TAC Cerebral: edema cerebral con pérdida de surcos y colapso de ventrículos.



TAC Coronal: se visualiza hipodensidad del colon transverso (marcada con línea), y por ende, necrosis del mismo.

Bibliografía

1. Aneja R. Idiopathic systemic capillary leak syndrome. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Accessed. (Accessed on February 9, 2023.)

2. Osorio Trujillo, J. (no date) Síndrome de Fuga capilar sistémica idiopática. Available at: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R7/R73-5.pdf>.

3. Hiraoka E, et al. Systemic capillary leak syndrome associated with multiple myeloma of IgG kappa type. Intern Med. 1995.

4. Dhir V, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years. Intern Med. 2007.

5. Atkinson JP, et al. Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature. Medicine (Baltimore). 1977.

6. Druey KM, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). J Allergy Clin Immunol. 2017.

7. Dowden AM, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome: novel therapy for acute attacks. J Allergy Clin Immunol. 2009.

8. Pineton de Chambrun M, et al. Intravenous Immunoglobulins Improve Survival in Monoclonal Gammopathy-Associated Systemic Capillary-Leak Syndrome. Am J Med. 2017.

9. Nagao Y, et al. Possible mediators for systemic capillary leak syndrome. Am J Med. 2011.

10. Zhang W, et al. The paraproteins in systemic capillary leak syndrome. Clin Exp Immunol. 1993.

2.5 UN FLEMÓN DENTAL DE DIFÍCIL RESOLUCIÓN COMO COMPLICACIÓN POST TERAPIA CAR-T. ANTI CD19.

SANTOS MARCOS, CARMEN (1); MALAVER CAMPOS, RAFAEL JOSÉ (1); PÉREZ LÓPEZ, ESTEFANÍA (1); FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, ADOLFO (1); FUENTES MORALES, CRISTINA TERESA (1); CLAVO MARTÍN, DIEGO (1); AVENDAÑO PITA, ALEJANDRO (1); VÁZQUEZ, LOURDES (1); LÓPEZ CORRAL, LUCÍA (1); BAILE GONZÁLEZ, MÓNICA (1); ZAPATA, E.G. (1); GARCÍA-JAÉN, P. (1); PUERTA, C. (1); ALEJO, E. (1); ALONSO-CASTRONUÑO, D. (1); NAVARRO, J.M. (1); GARCÍA-BACELAR, A. (1); CABRERO, M. (1); CABERO, A. (1); SÁNCHEZ-GUIJO, F. (1); DÍAZ-SÁNCHEZ, V. (1); GONZÁLEZ-GARCÍA, A.M. (1); ALAÑA, M. (1); BELHASSEN, M. (1); MARTÍN-LÓPEZ, A.A. (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción

Actualmente la terapia CAR-T anti CD-19 se incluye dentro del algoritmo terapéutico en pacientes con linfomas B refractarios o en recaída. Pese a ser una terapia generalmente bien tolerada, dentro de sus complicaciones precoces destacan el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y la neurotoxicidad (ICANS), cuyo tratamiento basado en terapias inmunosupresoras supone un importante aumento del riesgo infeccioso, agravado a su vez por las citopenias propias de la terapia CAR-T¹.

Motivo de consulta, historia clínica. Antecedentes y enfermedad actual. Pruebas complementarias

HISTORIA CLÍNICA HEMATOLÓGICA Y ANTECEDENTES:

Se trata de una mujer de 57 años sin antecedentes médicos relevantes, diagnosticada en julio de 2022 de LINFOMA-B DE ALTO GRADO TRIPLE HIT estadio IIIx con masa bulky retroperitoneal, IPI-3, sin infiltración del sistema nervioso central. Recibe primera línea de inmunoquimioterapia con 6 ciclos de R-Da-EPOCH acompañados de triple terapia intratecal profiláctica. En el PET/TC tras tres ciclos se objetiva respuesta parcial pero con progresión en la reevaluación de fin de tratamiento tras sexto ciclo. Inicia segunda línea dentro de ensayo clínico, correspondiéndole la rama control con R-ICE. En el PET/TC tras el segundo ciclo se evidencia progresión, por lo que se decide realizar terapia CAR-T antiCD-19 con axicabtagén ciloleucel (Yescarta). Tras la realización de la linfoaféresis, recibe como terapia puente dos ciclos de Polatuzumab-GEMOX, con nueva progresión. En esta situación ingresa en la unidad CART e inicia tratamiento linfodepletivo con fludarabina y ciclofosfamida (16-18 de mayo 2023). La infusión se retrasa hasta el 29 de mayo por síndrome febril secundario a neumonía izquierda. Como complicaciones relacionadas con la terapia CAR-T desarrolla: SLC grado I persistente resuelto tras 2 dosis de tocilizumab y dexametasona (hasta 20mg cada 6 horas durante 10 días); ICANS grado I resuelto sin precisar medidas adicionales; y citopenias persistentes post-CART a pesar de la utilización de factores estimulantes de la hematopoyesis (eritropoyetina, eltrombopag, G-CSF), manteniendo soporte transfusional. Como profilaxis infecciosa, la paciente recibe aciclovir, trimetoprima-sulfametoxazol hasta el día de la infusión y anidulafungina desde el día -6 (pautada por corticoterapia prolongada previa dada la progresión hematológica).

ENFERMEDAD ACTUAL Y EXPLORACIÓN FÍSICA:

En el día +15 tras la infusión, la paciente comienza con febrícula, mareo con sensación de inestabilidad y dolor en maxilar y oído izquierdo. A la exploración física se observa edema doloroso en dicha hemicara, sin afectación orbicular ni lesiones cutáneas u orofaríngeas objetivables. Exploración neurológica completa anodina. Ante la mala evolución del cuadro con difícil control analgésico, se solicita interconsulta al servicio de ORL, emitiendo el diagnóstico de flemón dentario con otalgia refleja. Recomiendan manejo analgésico y antibioterapia pero, ante escasa respuesta y evolución tórpida, con aparición de parestesias faciales, se decide ampliar el estudio diagnóstico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

ANALÍTICA: destaca ferritina elevada(2900ng/mL) con el resto de marcadores de infección/inflamación negativos: PCR< 0,05mg/dL y procalcitonina 0,1ng/dL. En cuanto al hemograma: anemia grado 2 (Hb 8,9g/dL), neutropenia grado 4 (0,26x103microL) y trombopenia grado 4 (12x103microL). MICROBIOLOGÍA: batería de cultivos, PCR de citomegalovirus y VEB, así como galactomananos seriados, negativos. IMAGEN: ver apartado siguiente.

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

Se realiza TC craneal en el día +22 donde se observa ocupación de senos paranasales, maxilares y etmoidales izquierdos por material inflamatorio y dado este hallazgo, se solicita RMN cerebral y PET-TAC. En ambas pruebas se confirman las alteraciones antes reseñadas, sin objetivar erosión ósea, colecciones organizadas ni masa de partes blandas, descartando el origen tumoral. Ante la elevada sospecha infecciosa dados los antecedentes de la paciente y el rápido deterioro, se escala antibioterapia a ceftazidima/avibactam+aztreonam+teicoplanina y se intercambia equinocandina por biterapia con posaconazol y anfotericina-B liposomal a dosis de cobertura de mucorales. A pesar de lo anterior comienza con diplopía binocular horizontal y rinorrea purulenta, por lo que se decide intervención quirúrgica endoscópica urgente por parte de ORL para drenaje y toma de muestras. Tras el procedimiento, la paciente presenta mejoría, pero no se identifica ningún agente etiológico, por lo que ante posible sinusitis polimicrobiana se mantiene tratamiento antimicrobiano empírico y corticoides a 1mg/kg. Sin embargo, a las 72 horas vuelve a referir mayor dolor y edema facial, solicitándose RMN craneal en la cual se observa estabilidad de la ocupación sinusal pero abscesificación del componente encefálico. Ante la alta sospecha de infección fúngica a este nivel, se inicia voriconazol dada su mejor penetrancia en el sistema nervioso central. Además, se realiza punción lumbar sin hallar resultados microbiológicos ni bioquímicos relevantes.

En una nueva RMN realizada en el día +44 por ausencia de mejoría presenta crecimiento del absceso temporal izquierdo, decidiéndose nueva cirugía endoscópica urgente donde se objetivan por primera vez escaras necróticas en mucosa nasal. Se envían muestras a microbiología quienes informan de tinción de calcoflúor sugerente de mucormicosis. Ante el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral, mantiene doble terapia antifúngica sistémica con voriconazol y anfotericina-B liposomal a 10mg/kg, así como lavados nasales con anfotericina-B. Finalmente, el 15/07/2023(+16) se confirma aislamiento en cultivos del material quirúrgico de *Rhizopus* spp. (familia mucorales).

Se desestima el abordaje del foco cerebral por Neurocirugía debido al estado clínico de la paciente. En consenso con ORL se realiza un tercer desbridamiento quirúrgico para ampliar márgenes de resección, si bien no es posible realizar exéresis quirúrgica total de la lesión debido a la agresividad del procedimiento, el estado clínico de la paciente (ECOG-3) y la trombopenia grado 4. Por este motivo, se decide un manejo conservador con fibroscopias periódicas e intratecales con anfotericina-B (5 en total, suspendidas por trombopenia refractaria a soporte transfusional). El 14/09/2023 se observa estabilización radiológica de las lesiones y es intervenida de nuevo por ORL, comprobando mejoría de las mismas.

Dada la buena evolución clínica y radiológica, se decide traslado a la unidad de hospitalización domiciliaria para continuar doble terapia antifúngica con anfotericina-B liposomal a 10mg/kg e isavuconazol y control estrecho por ORL. Se realizan RMN de control cada 15 días hasta objetivar mejoría de las lesiones, posteriormente mensuales y finalmente cada 3 meses. La última RMN realizada +8 meses muestra resolución del absceso cerebral y práctica desaparición del componente inflamatorio en senos paranasales, persistiendo pequeñas lesiones residuales.

Sin embargo, a pesar de la buena evolución de la infección fúngica y de permanecer la enfermedad de base en repuesta completa, la paciente persiste con pancitopenia grado 4 que precisa de soporte transfusional y estimulantes de la hematopoyesis (G-CSF, EPO, eltrombopag, romiplostin) a los que es refractaria. Se realiza estudio medular que muestra una celularidad del 10% con ausencia de serie plaquetar, ante esto se inicia tratamiento con células mesenquimales (4 dosis) sin respuesta. Se valora para trasplante alogénico al disponer de un donante emparentado, pero finalmente fallece el día 6/2/2024 por una hemorragia digestiva incontrolable a pesar de medidas endoscópicas.

Discusión, conclusiones o interés del caso

En aquellos pacientes que desarrollan citopenias graves y persistentes post terapia CAR-T el riesgo hemorrágico e infeccioso adquiere gran relevancia y obliga a aumentar la sensibilización para detectar precozmente potenciales complicaciones derivadas de ello¹.

Las mucormucosis, con una incidencia en aumento en los últimos años, son infecciones fúngicas muy graves y angioinvasivas cuyo desarrollo se ve favorecido en situaciones de inmunosupresión y neutropenia prolongada como las de nuestra paciente. Se asocian a una elevada mortalidad en los pacientes hematológicos (entre el 40-80%)² y la clave de su curación reside en el diagnóstico y tratamiento antifúngico precoz, siendo imprescindible en la mayoría de los casos un desbridamiento quirúrgico amplio. Además, es fundamental un abordaje multidisciplinar desde el inicio del estudio hasta su tratamiento y seguimiento posterior.

Aunque muchos de los datos publicados sobre terapia fúngica combinada en mucormicosis son contradictorios, la combinación de anfotericina-B liposomal e isavuconazol muestra sinergismo en modelos experimentales³.

A pesar de que la presentación rinocerebral tiene frecuentemente un pronóstico infausto en pacientes neutropénicos², nuestra paciente presentó una relevante mejoría clínica y radiológica progresiva, manteniendo en todo momento la doble terapia antifúngica (ocasionalmente requirió ajustes de dosis por deterioro renal y alteraciones iónicas).

En resumen, aunque los casos de mucormicosis no son muy frecuentes tras la terapia CAR-T (1-3%), el aumento de las indicaciones para el uso de dichas terapias asociado a la mayor comorbilidad que presentan los pacientes subsidiarios de dicho tratamiento actualmente (edad avanzada, diabetes...), obliga a tener una alta sospecha clínica acerca de esta patología y a desarrollar biomarcadores que ayuden a un diagnóstico y tratamiento precoz, fundamental para lograr la supervivencia de los pacientes, tal y como ocurrió en nuestro caso.

Bibliografía

1. Rejeski K, Subklewe M, Sureda A, Yakoub-Agha I. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood*. 2023 Sep7;142(10):865-877. doi:10.1182/blood.2023020578.
2. Cheok KPL, Farrow A, Stone N, Roddie C. Mucormycosis after CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy: results of a US Food and Drug Administration adverse events reporting system analysis and a review of the literature. *Lancet Infect Dis*. 2024 Feb1:S1473-3099(23)00563-7. doi:10.1016/S1473-3099(23)00563-7.
3. Gebremariam T, Gu Y, Kitt TM, Ibrahim AS. Combination treatment of liposomal amphotericin B and isavuconazole is synergistic in treating experimental mucormycosis. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Sep15;76(10):2636-2639. doi:10.1093/jac/dkab233.

3

CASOS CLÍNICOS CITOLÓGICOS

3.1 MORFOLOGÍA DE UN CIELO ESTRELLADO: LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO INTEGRADO.

GARCÍA JAÉN, PABLO (1); REY BUA, BEATRIZ (1); BUENO SACRISTÁN, DIEGO (2); SIERRA PACHO, MAGDALENA (1); AZIBEIRO MEL-CHOR, RAÚL (1); PUERTA VÁZQUEZ, CARLOS (1); ZAPATA TAPIA, EVELYN GABRIELA (1); ALONSO CASTRONUÑO, DAVID (1); NAVA-RRRO GARCÍA, JOSÉ MARÍA (1); ALEJO ALONSO, ELENA (1); FERNÁNDEZ A (1); MALAVER R (1); CLAVO D (1); SANTOS C (1); FUENTES CT (1); FERNÁNDEZ F (3); VIDRIALES MB (1); PUIG N (1); DE RAMÓN C (1); MARTÍN A (1); GUTIÉRREZ N (1); DÍAZ L (4).

(1) Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (2) Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (3) Servicio de Hematología Hospital Virgen del Puerto, Plasencia (4) Servicio de Medicina Nuclear

Introducción

La leucocitosis en sangre se define como un incremento de la cifra de leucocitos por encima de 11x10⁹/L. Puede observarse en procesos reactivos, secundaria a fármacos, pero también puede ser el reflejo de una proliferación anómala de precursores hematopoyéticos (linfomas, leucemias, neoplasias mieloproliferativas).

Debido a la heterogeneidad en la presentación y complejidad de las enfermedades hematológicas, es necesario un diagnóstico integrado en el que la citomorfología sigue desempeñando un papel primordial. La observación microscópica del frotis de sangre periférica (SP) tras la correcta interpretación del hemograma constituye la etapa inicial en cualquier examen hematológico, que seguida del medulograma y apoyado por el contexto clínico permiten abrir paso a la elaboración de un diagnóstico diferencial razonado.

La leucemización en los linfomas no Hodgkin (LNH) no es infrecuente. La presencia de vacuolas intracitoplasmáticas y la morfología de “cielo estrellado” puede orientarnos a un subtipo de neoplasia madura B como es el linfoma/leucemia de Burkitt, que con frecuencia cursa con afectación extranodal y leucemización. Sin embargo, estas características morfológicas no son patognomónicas y es necesario una valoración integrada para llevar a cabo un correcto diagnóstico.

Motivo de consulta, historia clínica. Antecedentes y enfermedad actual. Pruebas complementarias

MOTIVO DE CONSULTA E HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 55 años natural de Plasencia, con antecedentes de carcinoma ductal infiltrante de mama tratado con mastectomía, quimioterapia (Adriamicina-Ciclofosfamida-Paclitaxel) y hormonoterapia (-Tamoxifeno, posteriormente Anastrozol), que acude a su centro médico por cuadro de astenia, tos no productiva y rinorrea de 1 semana de evolución. No se acompaña de fiebre, disnea ni dolor torácico. No refiere pérdida de peso ni sudoración profusa. Actualmente en remisión de su enfermedad oncológica. Además, estaba en seguimiento por Endocrinología por patología nodular tiroidea no especificada en tratamiento con Levotiroxina. E hipertensión arterial en tratamiento con Hidroclorotiazida/Candesartan. Sin otros antecedentes quirúrgicos, ni alergias ni hábitos tóxicos. Sin antecedentes familiares de relevancia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Aceptable estado general. En la exploración se palpaba adenopatía submaxilar derecha dolorosa de 2 cm de diámetro y 2 adenopatías axilares derechas de 1.5 cm. La auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal no presentaban hallazgos patológicos. No se palpaban adenopatías en otras localizaciones.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ante la clínica reflejada se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- **Bioquímica:** función renal conservada, ionograma normal, **LDH 1.410 U/L**, Proteína C reactiva 1.75 mg/dL.
- **Hemograma:** Hemoglobina 14.1 g/dL, Leucocitos 51.630/uL, Neutrófilos 14.510/uL, Linfocitos 20.170/uL, Monocitos 15.660/uL, Plaquetas 58.000/uL.
- **Coagulación:** TP ratio 1, TTPA ratio 0.96, Fibrinógeno 380.4 mg/dL, Dímero-D 0.6 mg/L.

Además, se realizó radiografía de tórax en la que no se objetivaba ensanchamiento mediastínico ni patología pleuropulmonar, junto con PCR de virus respiratorios resultando positiva para Virus Influenza A.

Ante el hallazgo de leucocitosis asociada a trombopenia con elevación de LDH, se solicitó frotis de SP: “Serie roja: leve anisopoiquilocitosis. Serie plaquetar: no se observan agregados, trombopenia real. Serie blanca: fórmula manual: segmentados-19%, eosinófilos-4%, basófilos-1%, linfocitos-9%, monocitos-13%, se identifica la presencia de un **54% de células de aspecto inmaduro**, con alta relación núcleo/citoplasma (N/C) y cromatina laxa con uno o varios nucleolos, de tamaño mediano-grande, con núcleo de aspecto arriñonado (monocitoide) y con presencia de **vacuolas intracitoplasmáticas** en algunas de ellas (**Imagen 1a**). Algún segmentado hipogranular y con clumping cromatínico”.

Estableciéndose entonces la sospecha diagnóstica de **hemopatía aguda** (relacionada con terapia previa) por lo que se decide ingreso para estudio con realización de aspirado de médula ósea (MO):

- **Medulograma:** médula ósea hipercelular monomorfa, con infiltración por un 77% de células de aspecto inmaduro, con alta relación N/C, cromatina laxa, con anisocitosis y tamaño pequeño-mediano. Así como intensa basofilia, presencia de nucleolo evidente y vacuolas intracitoplasmáticas que orientaba en este caso a hemopatía linfoide (Imagen 1b). Para confirmar/descartar hemopatía de estirpe linfoide se realizaron las siguientes tinciones:

- o Mieloperoxidasa (MPO) y α-naftil-acetato-esterasa ácida: resultando negativas.
- o Por la presencia de vacuolas intracitoplasmáticas y la sospecha de Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL-L3/Burkitt) se amplía tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS), resultando negativa.

- **Citometría de flujo (CMF) en MO:** cMPO-, cCD79a-, CD3-, CD7-, CD5-, CD10, CD19, CD20, CD38, TdT-, K, L-, bcl2-.

Con los resultados reflejados la principal sospecha se dirige hacia síndrome linfoproliferativo de estirpe linfoide madura,por lo que se decidió realizar estudio de extensión:

- **PET/TC de cuerpo entero: múltiples focos hipermetabólicos supra e infradiafragmáticos**, compatibles con infiltración linfoproliferativa ganglionar entre los que destaca cadena laterocervical derecha(2x1.5cm,SUVmax 11.3),mediastínica e inguinal bilateral, con hipermetabolismo difuso en MO.

Y posteriormente una **biopsia escisional** del conglomerado laterocervical derecho. En la **anatomía patológica**,se observaba una proliferación linfoide de tamaño mediano con citoplasma escaso y núcleo irregular con uno/varios nucleolos, junto con numerosos macrófagos con restos nucleares y cuerpos tingibles dispersos entre la celularidad neoplásica que definen como patrón en “**cielo estrellado**”(Imagen 2a) y mostraban el siguiente fenotipo por **inmunohistoquímica(IHQ)**(Imagen 2b): **CD20, PAX5, BCL6, MUM1/IRF4 y C-MYC,siendo negativo para CD3,CD10,BCL2 y TdT**.

El índice de proliferación(ki67) fue >95%. La amplificación de los genes de cadena pesada de inmunoglobulinas confirmaba **clonalidad linfoide B** y el inmunofenotipo por CMF del ganglio concordaba con lo observado. El estudio citogenético descartó las t(11;14) y t(14;18). La **hibridación in situ fluorescente(FISH)** fue positiva para **reordenamiento de BCL-6** y negativa para c-MYC y BCL-2.

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

DIAGNÓSTICO

Linfoma B difuso de células grandes(LBDCG) fenotipo no centro germinal(No-GCB) con reordenamiento de BCL-6,leucemizado,Estadio IV-S,IPI-3(OMS 2022).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Con la sospecha al traslado de Leucemia Aguda Mieloblástica relacionada con terapia se solicitó la pre-aprobación de Vyxeos en las primeras 24 horas hasta concretar el diagnóstico. Cuando se confirmó el diagnóstico de síndrome linfoproliferativo B,la paciente comenzó prefase con prednisona y tras establecer el diagnóstico de LBDCG inició tratamiento con R-CHOP según ensayo clínico GO43075(-Glofitamab) a principios de Enero de 2024. Actualmente está pendiente de PET/TC antes del ciclo 3 según protocolo.

Discusión, conclusiones o interés del caso

Dentro de la clasificación de la WHO,en el apartado de neoplasias de células B maduras,encontramos los LNH,siendo el LBDCG el LNH agresivo más frecuente en nuestro medio. A diferencia de otros subtipos de LNH en los que la fase leucémica al diagnóstico no es infrecuente,sí que resulta inusual en el LBDCG. En estos casos,el diagnóstico diferencial con entidades como el linfoma folicular,linfoma del manto,la Leucemia/Linfoma de Burkitt o la Leucemia Aguda Linfoblástica,es obligado. La morfología,aunque característica en muchas ocasiones,no siempre es patognomónica y puede dificultar el diagnóstico. Sin embargo,el diagnóstico de confirmación en los linfomas(gold standard) sigue siendo la biopsia escisional del tejido afecto,en la mayoría de los casos,el ganglio linfático. La principal característica histológica es la presencia de una infiltración difusa de linfocitos de mediano-gran tamaño y la presencia de histiocitos fagocitando las células neoplásicas en constante mitosis,conformando el patrón en “cielo estrellado”,aunque tampoco es patognomónico.

La paciente vino referida a nuestro centro por la presencia de células morfológicamente inmaduras en el frotis de sangre periférica que junto con los antecedentes personales de neoplasia previa tratada con quimio-radio,estableciéndose la sospecha de hemopatía aguda relacionada con terapia. Sin embargo,tras la realización de la médula ósea,las características morfológicas de la infiltración sugerían patología linfoide;confirmándose con la tinción negativa para mieloperoxidasa. Las células de aspecto linfoide presentaban vacuolas intracitoplasmáticas. Sugiriendo,en primer lugar,un linfoma/leucemia de Burkitt,por la expresión en sangre periférica.

El linfoma de Burkitt es un linfoma B muy agresivo que a menudo cursa con infiltración extranodal o con leucemización. Las células de la enfermedad presentan como características principales un tamaño mediano-grande,intensa basofilia y vacuolización intracitoplasmática. Sin embargo,las características morfológicas,si bien son frecuentes,no son patognomónicas de la enfermedad. Presentan,además,PAS positividad que lo diferencia de las leucemias linfoblásticas L1/L2;en nuestro caso negativa,descartando el diagnóstico de sospecha.

Según los criterios de la WHO,la presencia de CD10 es un cluster of differentiation(CD) para el linfoma de Burkitt,siendo negativo en nuestro caso,tanto en la CMF como en la IHQ por anatomía patológica,descartando por completo este diagnóstico. Se descartó,también,una leucemia aguda linfoblástica,por la presencia de marcadores de célula B madura positivos(como CD20) y marcadores inmaduros negativos(como TdT).

Otros LNH,como el linfoma del manto y el folicular pueden presentar leucemización,pero tienen unas características genéticas como son la t(11;14) y t(14;18) respectivamente,ninguna de ellas detectadas en nuestro estudio.

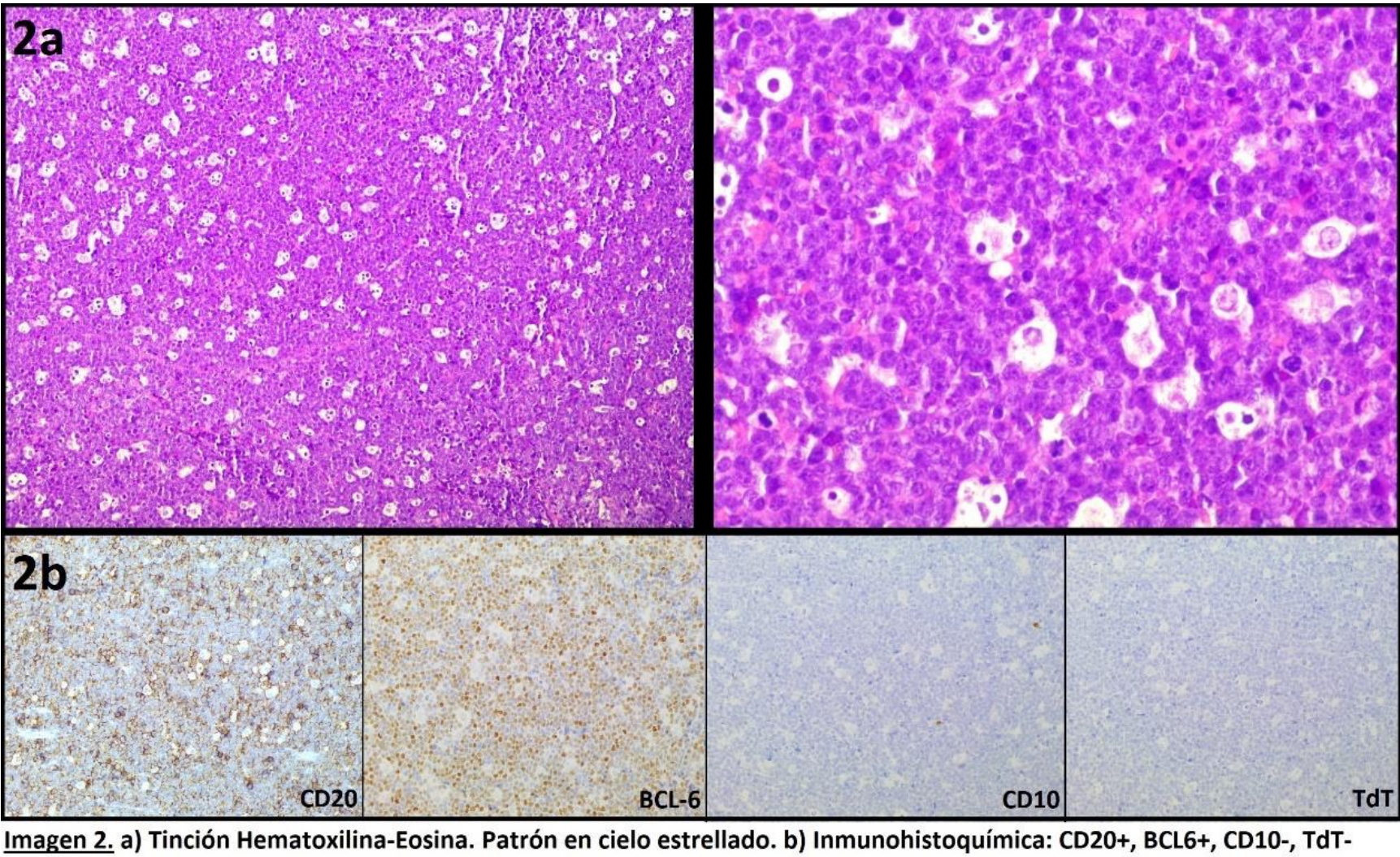
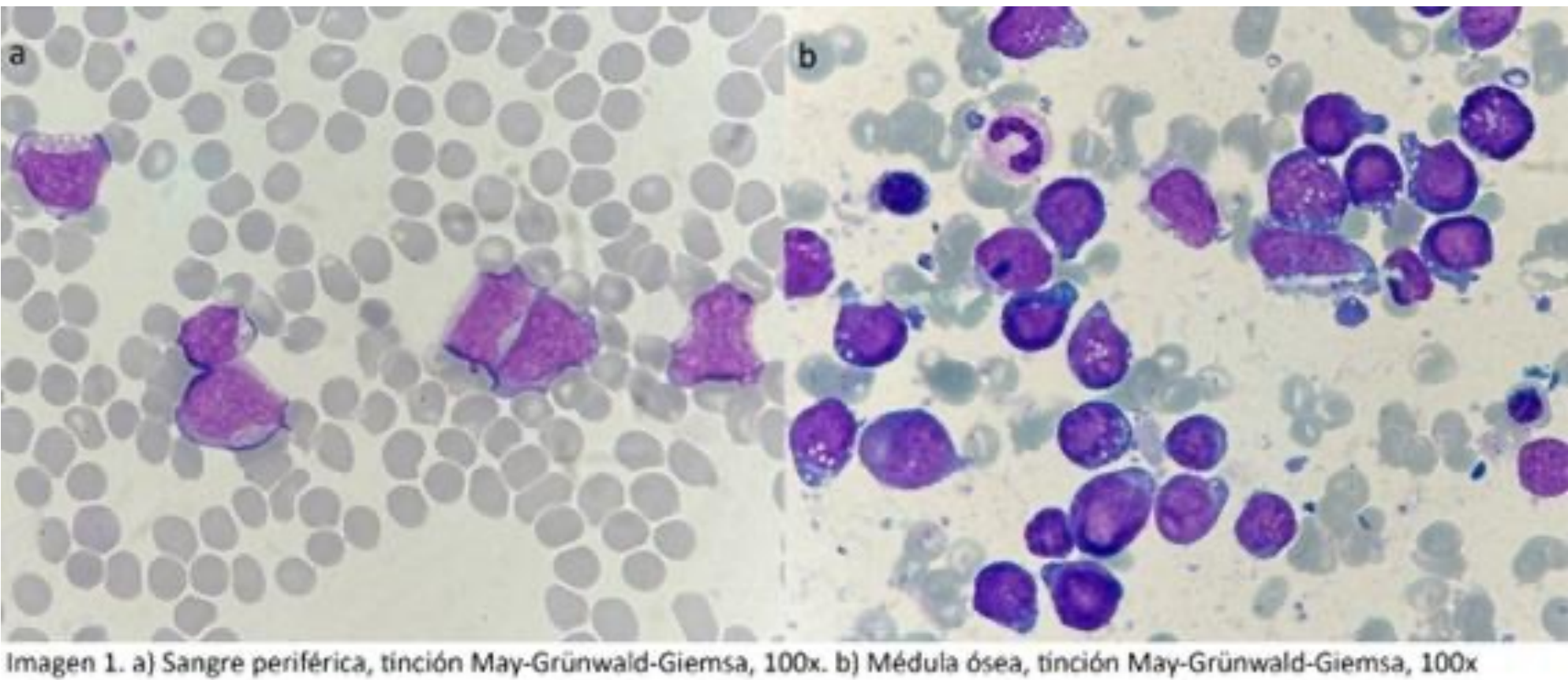
Confirmándose finalmente el diagnóstico de LBDCG,fenotipo No-GCB por el Algoritmo de Hans(CD10 negativo,BCL-6 positivo y MUM1 positivo).

La presentación en fase leucémica del LBDCG es un hallazgo excepcional. En estos casos,la mayoría de los pacientes presentan Estadio IV y afectación de MO. No se han definido estrategias terapéuticas que supongan un claro beneficio en comparación con otras,siendo los esquemas más utilizados los basados en inmunoquimioterapia,logrando tasas de respuestas globales del 70-80% en diferentes series,pero con el doble de mortalidad precoz que en los casos no leucemizados al diagnóstico(14% vs 6%). Cabe destacar que la supervivencia global a los 4 años se sitúa en torno al 40%,similar a la de

pacientes con LBDCG con IPI elevado pero sin leucemización al diagnóstico.

Para concluir,queremos reseñar que, a pesar de la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas genéticas que nos ayudan a categorizar mejor las enfermedades,siguen siendo importantes las características morfológicas,tanto en sangre periférica como en MO,para la orientación diagnóstica de los pacientes. Permite dirigir los siguientes pasos a realizar,así como técnicas o pruebas complementarias necesarias para llegar al diagnóstico de certeza y poder iniciar un tratamiento adecuado. Lo que en esencia se conoce como diagnóstico integrado.

Imágenes del caso



Bibliografía

1. Li CY, Yam LT.Cytochemistry and immunocytochemistry in hematologic diagnosis.Hematology/Oncology Clin North Am 1994.
2. Wan WA et al.Rare but Potentially Fatal Presentations of Diffuse Large B-cell Lymphoma:Leukemic Phase or Hemophagocytic Syndrome in Bone Marrow.Clin Pathol.2022.
3. WHO Classifications of Tumours and Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2017.
5. Duffield AS et al.International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma.Virchows Arch.2023.
5. Pires PP et al.Diffuse large B-cell lymphoma presenting in the leukemic phase.Autops Case Rep.2016.

3.2 LACTANTE DE 17 MESES CON LEUCOCITOSIS Y SÍNDROME CONSTITUCIONAL.

ZAPATA, EVELYN (1); REY, BEATRIZ (1); SIERRA, MAGDALENA (1); GARCÍA, PABLO (1); ALONSO, DAVID (1); PUERTAS, CARLOS (1); GONZÁLEZ, ALMUDENA (1); RIESCO, SUSANA (1); CARMEN, MARÍA (1); AZIBEIRO, RAÚL (1); NAVARRO, JOSÉ (1); ALEJO, ELENA (1); SANTOS, CARMEN (1); FERÁNDEZ, ADOLFO (1); CLAVO, DIEGO (1); MALAVER, RAFAEL (1); FUENTES, CRISTINA (1); AZIBEIRO, RAÚL (1).

(1) Hospital Universitario de Salamanca

Introducción

La presencia de leucocitosis en el hemograma es un hallazgo frecuente e inespecífico, muchas veces relacionado con procesos agudos de etiología infecciosa, farmacológica o reactiva. Sin embargo, la persistencia de la misma en el tiempo -incluso tras haber cedido el supuesto desencadenante- o la presencia de signos o síntomas de alarma deben alertarnos sobre la presencia de otra causa que la justifique. Ante el amplio abanico de enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial, es fundamental una adecuada historia clínica y una revisión minuciosa de la morfología de sangre periférica y medular para poder guiar pruebas diagnósticas adicionales.

Motivo de consulta, historia clínica. Antecedentes y enfermedad actual. Pruebas complementarias

Motivo de consulta:

Síndrome constitucional y leucocitosis a estudio.

Antecedentes:

Hijo de cuarta gestación, originaria de marruecos.
Antecedentes familiares: ninguno.
Cuadro de hiperbilirrubinemia y policitemia en primeros días de nacimiento
No alergias conocidas.

Enfermedad actual:

Lactante de 17 meses, en seguimiento por pediatría en Ávila por disminución de la ingesta, astenia e irritabilidad asociada a cuadro de mucosidad, tos, fiebre y algún vomito aislado. Además, refería aparición desde hace dos meses aparición de lesiones localizadas en espalda; fue valorada por dermatología en su centro y se determinó como mastocitosis papulosa recibiendo tratamiento con corticoide tópico y antihistamínicos, con resolución del cuadro.

En cuanto a sospecha de exposiciones infecciosas, estuvo en Marruecos durante 20 días, allí tuvo contacto con gallinas, no estuvo en contacto con personas con síntomas sugerentes de infección. En analíticas realizadas en hospital de Ávila presentaba anemia moderada con hemoglobina de 10.2 g/dl (normocítica y normocrómica), leucocitosis absoluta de 53.400 x 103 /uL (neutrófilos 24000 103 / uL, monocitos 9.500 103 /uL, linfocitos 19100 103 /uL) además de trombopenia leve. Frotis de sangre periférica informado como serie blanca de morfología normal, presencia de mielema, anisocitosis, ocasionales dacriocitos (linfocitos 36%, segmentados 36%, monocitos 19%, eosinófilos 1%, cayados 2%, metamielocitos 3%). A la exploración llamaba la atención perdida ponderal de 2 kg, distensión abdominal con hepatoesplenomegalia.

Ante leucocitosis de origen no filiado asociada a hepatoesplenomegalia se decide traslado a Salamanca para valoración por hematología pediátrica y eventual estudio medular.

Pruebas Complementarias:

- **Analítica:** Hemoglobina 10.4 g/dL, VCM 83.6 fl, plaquetas 143.000 103 /uL, leucocitos 46.000 103 /uL, neutrófilos 22900 103 /uL, linfocitos 14100 103 /uL, monocitos 8300 103 /uL, eosinófilos 300 103 /uL, basófilos 300 103 /uL.
- **Frotis de sangre periférica:** serie roja leve anisocitosis con presencia de algún dacriocito, no eritroblastos circulantes. Serie blanca fórmula reflejada: segmentados 39%, monocitos 19%, cayados 2%, linfocitos 36%, metamielocitos 3%, leucocitosis confirmada con desviación izquierda y vacuolización de neutrófilos y monocitos. Serie plaquetar, con anisotrombia.
- **Bioquímica:** LDH 328, Hemoglobina fetal: 3.7%. Hemoglobina A2 normal.
- Serologías, con resultado negativo en las siguientes pruebas: Treponema pallidum, Brucella, Borrelia Burgdorferi, Rickettsia conorii, Bartonella Henselae, Leishmania, Hepatitis (A, B Y C), VIH, VEB, CMV (IgG 184.45 positivo, IgM 0.6 negativo), Rubeola (IgG positivo, IgM negativo) Parvovirus, Herpes tipo 6, VHS 1 y 2, Toxoplasma.
- **Ecografía de abdomen:** esplenomegalia de 11 cm.
- **Aspirado de médula ósea:** Celularidad muy rica, megacariocitos / , serie eritroide 5%, Serie granulocítica 47% (Promielocitos 6%, mielocitos 13%, metamielocitos 5%, cayados 3%, segmentados 7%, eosinófilos 0%, basófilos 0%, monocitos 7%, promonocitos 3%, monoblastos 0%, células inmaduras 3%). Linfocitos 37%. Serie megacariocítica normal. Conclusión: Médula ósea hiper celular con hipoplasia relativa de la serie roja e hiperplasia granulocítica y linfoide; leve incremento de la representación megacariocítica. Linfocitosis madura, polimorfa, con presencia de de un 10% de monocitos. Células inmaduras algunas sugerentes de precursores linfoides. No evidencia de progresión a hemopatía aguda.
- **Biopsia ósea:** Médula normo celular, con representación de las tres series, sin alteraciones en la proporción ni en la maduración. Blastos 3%. Trama reticulínica normal, se observa una llamativa población de linfocitos B de hábito maduro, sin alteraciones inmunofenotípicas. Sin evidencia de neoplasias.
- **CMF:** datos fenotípicos no sugerentes de leucemia aguda, los monocitos presentan algunas alteraciones fenotípicas como la ausencia de expresión de CD13.
- **Citogenética/FISH:** cariotipo normal y FISH t(9;22) negativa.
- **Biopsia cutánea:** Xantogranuloma juvenil, negativo para proteína S-100, CD1a y langerina. Positividad para CD68, CD163 y CD4.

Ante estudio medular con presencia de monocitosis con formas inmaduras, y fenotipo patológico, esplenomegalia, habiendo descartado agentes infecciosos y enfermedades de depósito se sospecha síndrome mieloproliferativo; dada la edad de la paciente, el cuadro clínico y la elevación de hemoglo-



bina fetal la orientación diagnóstica es de leucemia mielomonocítica juvenil. A fin de confirmarla, se amplía panel mieloide y estudio genético resultado positivo para mutación de CBL (VAF 96.55%).

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

Diagnóstico

Leucemia Mielomonocítica Juvenil con mutación CBL.

Tratamiento

Tras confirmarse diagnóstico de LMMC juvenil con CBL mutado, se realiza tipaje HLA a paciente y sus padres. En ese momento se decide control periódico con hemograma, se repite aspirado de médula ósea en diciembre de 2022 y se confirma ausencia de progresión a LMA.

En marzo de 2023, por persistencia de leucocitosis y estancamiento pondero estatural inicia tratamiento con Mercaptopurina (20mg/m2).

Evolución

Se realizó estudio genético de CBL en sangre periférica en sus progenitores resultando negativo y estudio en mucosa oral de paciente confirmando la presencia de mutación en heterocigosis orientativo de mutación germinal de novo. El estudio completo por aparatos de Rasopatía no ha mostrado ninguna otra anomalía fenotípica (cardiológica, endocrinológica, etc). La última medula ósea realizada en septiembre 2023 no se observa progresión de enfermedad.

Discusión, conclusiones o interés del caso

Discusión

La leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) es una neoplasia mieloproliferativa rara (1.2 casos por millón de niños entre 0-14 años por año), la media de edad de diagnóstico es de a los dos años de edad. En nuestro paciente se realizó el diagnostico a los 17 meses.

JMML se asocia en el 90% de los casos con mutaciones que alteran la señalización de la vía RAS: PTPN11, NRAS, KRAS, CBL o NF1. En aproximadamente el 25% de LMMJ se puede demostrar un origen germinal. Algunos síndromes hereditarios, asociados también a la vía RAS, como la neurofibromatosis tipo 1 y el síndrome de Noonan (RASopatías) predisponen a LMMJ o cuadros hematológicos similares.

Los síntomas son inespecíficos, pudiendo presentar: síndrome constitucional, fiebre, infecciones recurrentes especialmente de tipo respiratorias, hemorragias, distensión abdominal (hepatomegalia 90%, esplenomegalia 80% de los casos), lesiones dérmicas como rash maculopapular o xantogranuloma cutáneo como nuestra paciente. Algunos pacientes pueden presentar infiltración pulmonar por la enfermedad.

En sangre periférica, suelen presenta leucocitosis alrededor de 25-35 x 109/L, con monocitosis >1 x 109/L (criterio necesario) y neutrofilia con presencia de algunos precursores granulocíticos. La anemia suele ser normocítica y suele existir una leve trombocitopenia.

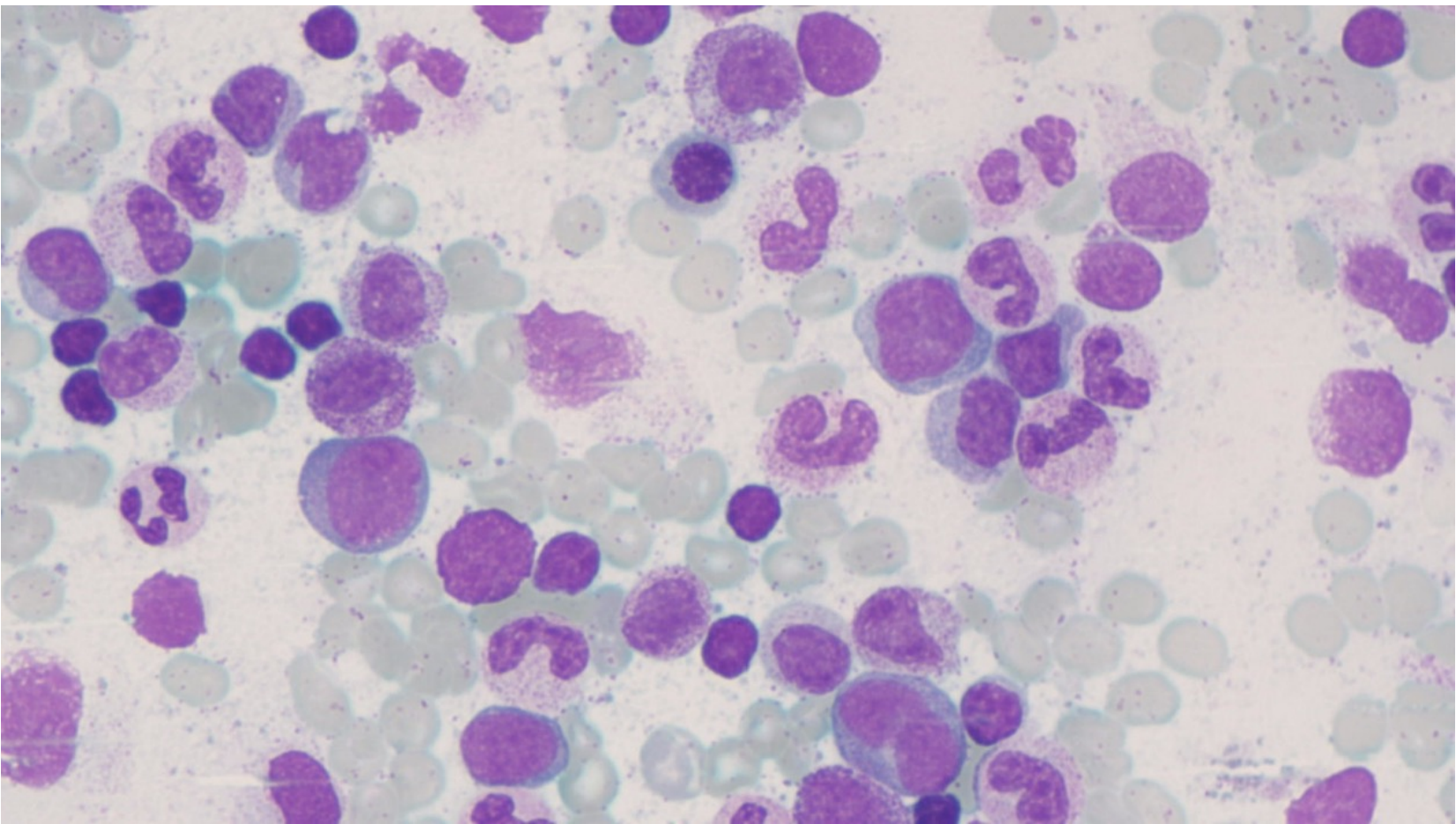
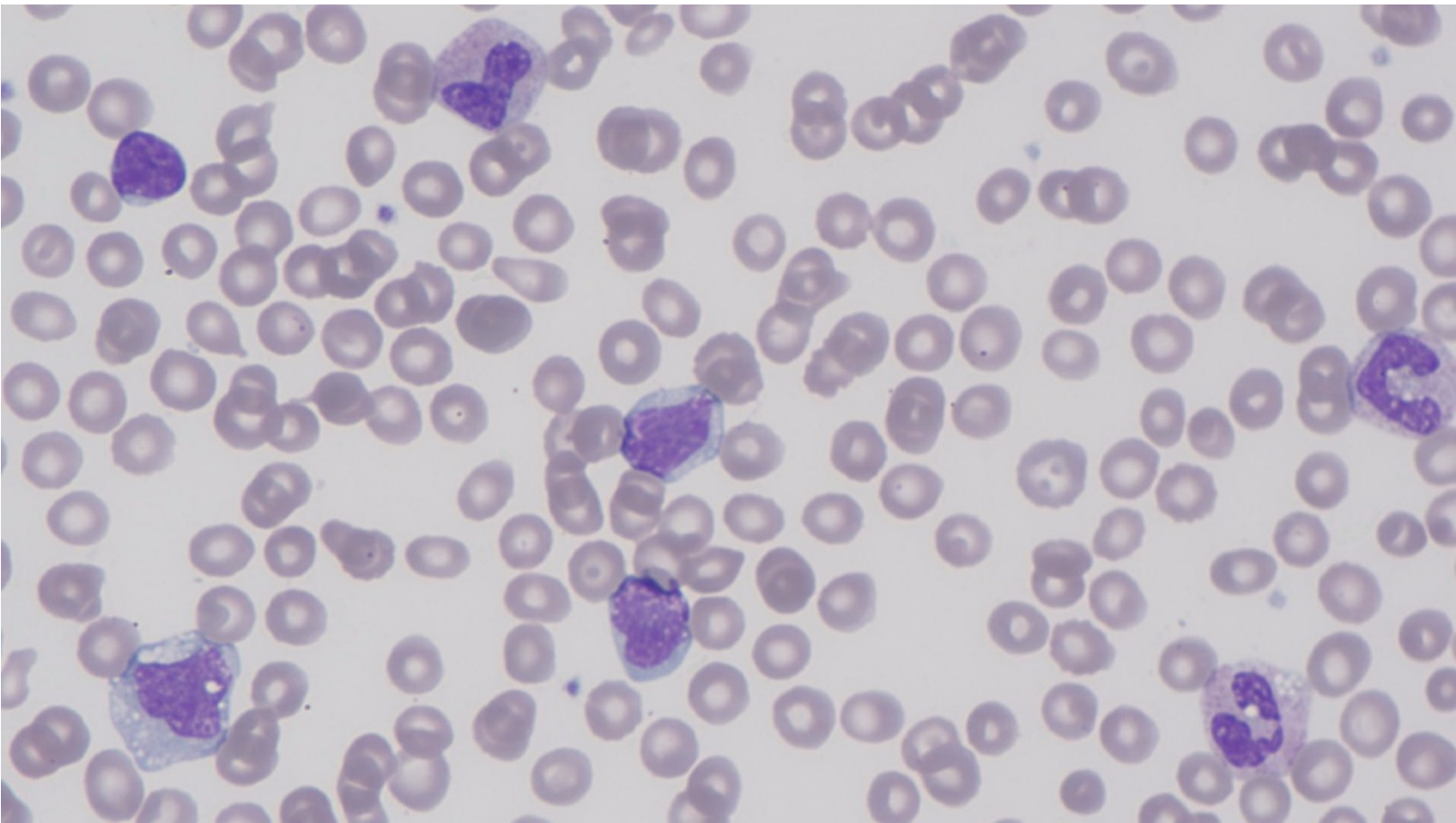
En aspirado de medula ósea la celularidad es normal o discretamente aumentada, con claro predominio granulocítico, sin rasgos displásicos en ninguna de las tres series. La infiltración por monocitos es limitada, usualmente entre 5 a 10%, pudiéndose observar formas más inmaduras como promonocitos aunque el conteo total de celularidad inmadura no debe superar el 20%. Los megacariocitos están reducidos en número sin morfología atípica o displasia.

En CMF pueden observarse anomalías en el compartimento monocítico aunque no existe un fenotipo específico que sugiera LMMJ. Tampoco existen anomalías citogenéticas específicas, aunque el cariotipo es anormal en el 65% de los casos, un 25% del total con anomalías en el cromosoma 7. Por lo tanto, es capital el estudio de presencia de mutaciones en la vía RAS que aparecen hasta en el >90% de los casos. Estas mutaciones pueden adquirirse somáticamente o heredarse en el contexto de las RASopatías y es recomendable que también se realicen en tejido no hematopoyético.

El diagnóstico final requiere la presencia de monocitosis y esplenomegalia en ausencia de cromosoma Philadelphia junto con una mutación demostrada en la vía RAS. En caso de no encontrarse dicha mutación se consideran aceptables dos criterios menores (monosomía 7, HbF aumentada, síndrome leucoeritroblástico o hipersensibilidad a GM-CSF).

Generalmente la historia natural de la LMMJ es hacia la progresión y transformación, pero en algunos casos puede producirse una remisión espontanea, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la única cura disponible. En pacientes con mutación de CBL como en nuestro caso, la variabilidad pronóstica es muy amplia.

Imágenes del caso



3.3 MÁS DIFÍCIL QUE BUSCAR UNA AGUJA EN UN PAJAR.

ALONSO CASTRONUÑO, DAVID (1); AZIBEIRO, R (1); REY-BUA, B (1); GARCÍA-JAÉN, P (1); ZAPATA, E (1); ALEJO ALONSO, ELENA (1); NAVARRO, J.M (1); PUERTA, C (1); HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A (1); PALOMINO, D (2); FERNÁNDEZ, A. (1); SANTOS, C. (1); FUENTES, C.T. (1); CLAVO, D. (1); MALAVER, R. (1); CABRERO, M. (1); BUENO, D. (1); DE RAMÓN, C. (1); PUIG, N. (1); SIERRA-PACHO, M. (1)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA (2) VIRGEN DEL PUERTO DE PLASENCIA

Introducción

A pesar de los numerosos avances que se han desarrollado en el campo del diagnóstico de las neoplasias hematológicas en las últimas décadas, la citología sigue siendo fundamental como orientación inicial.

La anamnesis junto al frotis de sangre periférica deben ser siempre el primer paso a realizar. Partiendo de estos datos, el estudio citológico en médula ósea (MO) continúa siendo el pilar sobre el que se sustenta el diagnóstico, en base al cual se decidirán las sucesivas pruebas que acaben por definir de forma integral la enfermedad. Una de las ventajas de la citología es su inmediatez, siendo imprescindible para tomar las medidas iniciales pertinentes.

Sin embargo, los procesos hematológicos pueden tener formas de presentación menos habituales y es, especialmente, en estos casos, en los que hay que tener un mayor grado de alerta para su correcto diagnóstico y posterior tratamiento.

A continuación, presentamos un caso que ejemplifica estas ventajas y limitaciones.

Motivo de consulta, hitoria clínica. Antecedentes y enfermedad actual. Pruebas complementarias

• **Motivo de consulta**
Paciente remitido desde otro centro.

• **Historia clínica. Antecedentes y enfermedad actual**
Varón de 51 años, sin antecedentes relevantes que acude a urgencias por cuadro de tos productiva, sensación distérmica y disnea de moderados esfuerzos de una semana de evolución. Además, refiere astenia con diaforesis nocturna desde hace un mes, sin otros síntomas constitucionales. No clínica de diátesis hemorrágica acompañante.

• **Exploración física**
ECOG-2. Temperatura 38.8°C, saturación basal 87%. Hemodinámicamente estable. En la exploración solo destacaban sibilancias espiratorias y taquipnea.

• **Pruebas complementarias:**
Como pruebas iniciales se realizó estudio analítico con frotis y estudios microbiológicos:

-**Hemograma:** Hemoglobina 11.8g/dl, VCM 89fL, leucocitos 2160x103/μL y plaquetas 56000 x103/μL.

-**Bioquímica:** Creatinina 1.18mg/dL, PCR 10.5mg/dL, LDH 265mg/dl (Normal <240mg/dl), resto de parámetros en rango.

-**Coagulación:** TP.ratio 1.51, TTPA.ratio 0.9, fibrinógeno 148mg/dL, Dímero D >35.1mg/L

- **Frotis de sangre periférica:**
• Serie roja: anemia normocítica-normocrómica.
• Serie blanca: Neutrófilos 3%, Linfocitos 38%, Monocitos 8%, Mielocitos 9%, Promielocitos 14% y células inmaduras 28%, de estas:
o Un grupo de aspecto mieloide, con granulación fina, amplio citoplasma y núcleo irregular o arriñonado.
o Otras de aspecto más inmaduro (Imagen1), con núcleo ovalado, cromatina laxa y ocasionalmente con nucléolo; el citoplasma era más escaso y basófilo, algunas presentaban granulación fina pero la mayoría tenían aspecto monocitoide con ausencia de granulación.
• Serie plaquetar: no agregados.

- **Microbiología:** PCR gripe A positiva.
Radiografía y TC de tórax: Neumonía bilateral de aspecto vírico.

El paciente ingresa con la sospecha de leucemia aguda de aspecto mieloide, por lo que se realiza estudio de MO:

-**Citología MO (Imagen2):**
Infiltración monomorfa, 85% células inmaduras, de tamaño mediano, núcleo excéntrico, ocasionalmente plegado o bilobulado y nucléolo evidente. El citoplasma era basófilo, en algunas ocasiones con pequeña prolongación citoplasmática, en la mayoría se observaba una granulación fina, esporádicamente grosera, y a veces con sustancia rosada pregranular. En 3/ 1000 células se observaron astillas citoplasmáticas.

-**Citoquímica:**
• Mieloperoxidasa (MPO): positiva.
• α-naftil-acetato-esterasa ácida: negativa.
Con los hallazgos en ese momento: Bicitopenia, coagulación intravascular diseminada (CID) y MO infiltrada por blastos de aspecto mieloide con la morfología descrita se solicitó la realización de t(15;17) por FISH, sospechando la presencia de Leucemia Aguda Promielocítica (LPA) Microgranular.

-Citometría de flujo (CMF): Se objetiva un 89% de células blásticas, (): MPO, CD13, CD33 (intenso) y CD117; y (-): CD34, HLA-DR, CD15, CD36, CD56. Compatible con LPA.

-Citogenética: FISH con sonda para t(15;17)(q22;q21)/PML::RARA positiva. Cariotipo no mitosis.

-Anatomía patológica (biopsia ósea): MO hipercelular con marcada disminución de series eritroide y megacariocítica, que contiene >90% de blastos (MPO , CD33 , CD117 , CD34-). Trama reticulínica normal (MF-0). Compatible con leucemia mieloide aguda (LMA).

-Biología Molecular: RQ-PCR positiva para t(15;17)PML/RARalfa (ratio 9,75%), punto de ruptura Bcr1. NPM1 y FLT3 no mutados.

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

• Diagnóstico

Con estos hallazgos se diagnosticó de Leucemia Promielocítica Aguda forma Microgranular, de riesgo intermedio-bajo (< 10.000x10³/μL leucocitos), con datos de CID establecida.

WHO 2022: Leucemia aguda promielocítica con fusión PML::RARA1

ICC 2022: Leucemia aguda promielocítica con t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA2

• Tratamiento y evolución

El paciente inicia tratamiento con ácido transretinoico (ATRA) por la sospecha morfológica, añadiendo trióxido de arsénico con la confirmación diagnóstica a las 24 horas por FISH, según Protocolo PE-THEMA-LPA2017.

Los datos de CID revirtieron con fibrinógeno y vitamina K, junto con el soporte transfusional y profilaxis de síndrome de diferenciación.

La neumonía por gripe A se resolvió de forma favorable. Sin embargo, a las tres semanas comienza con fiebre sin focalidad infecciosa, eritema maculopapulso pruriginoso diseminado y ganancia ponderal; que, una vez descartadas otras causas, se consideraron en el contexto de un síndrome de diferenciación y se inició corticoterapia con resolución de la sintomatología.

Se objetivó remisión completa morfológica en el día 38, con enfermedad mínima residual negativa por CMF, FISH negativa y Biología Molecular: 0.0031 %.

Discusión, conclusiones o interés del caso

La LPA es un tipo de LMA, caracterizada por la presencia de promielocitos anormales y la fusión del gen PML-RARA. Su incidencia en España es de 0,26casos/100.000habitantes, constituyendo el 5-8% de las LMA, siendo más frecuente entre los 20-60 años. Clínicamente se caracteriza por su asociación con el desarrollo de CID^{1,2}.

Morfológicamente se distinguen dos subtipos: la variante hipergranular y la microgranular (LPAm).

La primera es la forma habitual de presentación (>75%), cursa con promielocitos anormales con gránulos grandes, astillas y bastones de Auer citoplasmáticos que son MPO , con núcleo variable, siendo típica la forma arriñonada o lobulada^{1,3}.

A diferencia de la anterior, la LPAm se caracteriza por blastos con escasez o ausencia de gránulos en la microscopía óptica; no así, en la electrónica que objetiva gránulos submicroscópicos por lo que el citoplasma también es MPO . Los núcleos con frecuencia son monocitoides o con imagen en hachazo. Además, puede tener una proporción mayor de mieloblastos que promielocitos respecto a la forma hipergranular. Clínicamente se ha asociado a una mayor frecuencia de leucocitosis (la hipergranular suele ser leucopénica), lo cual conlleva un peor pronóstico^{1,3}.

Las características morfológicas de la LPAm pueden dar lugar a confusión con las LMA con diferenciación mielomonocítica o monocítica (antiguas variantes M4 o M5 de la FAB) por su citoplasma basófilo, la escasez de gránulos y su núcleo monocitoide, como sucede en nuestro caso con las células de aspecto monocitoide del frotis de sangre periférica (Imagen1); también puede plantear dudas con la LMA con maduración (M2, FAB) ya que coexisten células blastoides y células mieloides patológicas más diferenciadas. Para ayudarnos en el diagnóstico citológico diferencial podremos apoyarnos en la citoquímica: la LPA muestra positividad para MPO y habitualmente es negativa para la tinción con α-naftil-acetato-esterasa ácida, mientras que las LMA monocíticas son MPO(-) y esterasa()³. Además, en la LPA aparecen, aunque sean en escaso número, células con astillas citoplasmáticas (en nuestro caso 3/1000 células). La presencia de núcleos en hachazo o bilobulados también es muy sugerente de LPA³.

La LPA presenta inmunofenotipo característico, pero no exclusivo: CD34-, HLA-DR-, CD15-, MPO , CD33 , CD13 het y CD117 . La LPAm puede expresar de forma débil HLA-DR y CD34, además de CD2. La expresión de CD56 asociada con peor pronóstico fue negativa⁴.

En cuanto a la genética, de las tres regiones de punto de ruptura en el gen PML en la banda q24.1 del cromosoma 15 que se describen en la LPA, el punto 3 (Bcr3), que se asocia a un transcrito más corto, es el más común en la LPAm. Las mutaciones FLT3 ocurren en un 40% de todas las LPA, estando relacionada la alteración FLT3-ITD con el subtipo microgranular, leucocitosis en sangre periférica, la sobreexpresión de CD2 y el punto de ruptura Bcr3⁴. Nuestro paciente no presentó mutaciones de FLT3 y tampoco el punto de ruptura Bcr3 característico de la LPAm, sino el Bcr1 que es el más frecuente en la LPA.

La LPA tiene buen pronóstico a largo plazo, pero existe riesgo de mortalidad precoz debido a complicaciones hemorrágicas secundarias a la CID, infecciones o por el síndrome de diferenciación. En este sentido, la citología juega un papel fundamental para iniciar el ATRA de forma precoz, solo con la sospecha morfológica, lo cual ha demostrado en estudios retrospectivos disminuir la mortalidad precoz asociada a CID⁵.

En resumen, presentamos el caso de una LPA subtipo microgranular, resultó inicialmente de difícil diagnóstico morfológico ya que: presentaba un número importante de blastos con morfología mieloblástica y algunos monocitoides, no tenía prácticamente ningún blasto con astillas ni núcleos claramente en hachazo; por lo que se realizó el diagnóstico diferencial con LMA M2, M4 de la FAB; finalmente el resto de pruebas diagnósticas confirmaron la sospecha inicial.

El interés de este caso radica en su utilidad práctica a la hora de repasar las características de esta entidad de cara a saber reconocerla, ya que requiere un alto grado de sospecha diagnóstica y las consecuencias de no iniciar de forma rápida el tratamiento con ATRA pueden traducirse en un aumento de la mortalidad precoz en una enfermedad con buen pronóstico a largo plazo.

Imágenes del caso

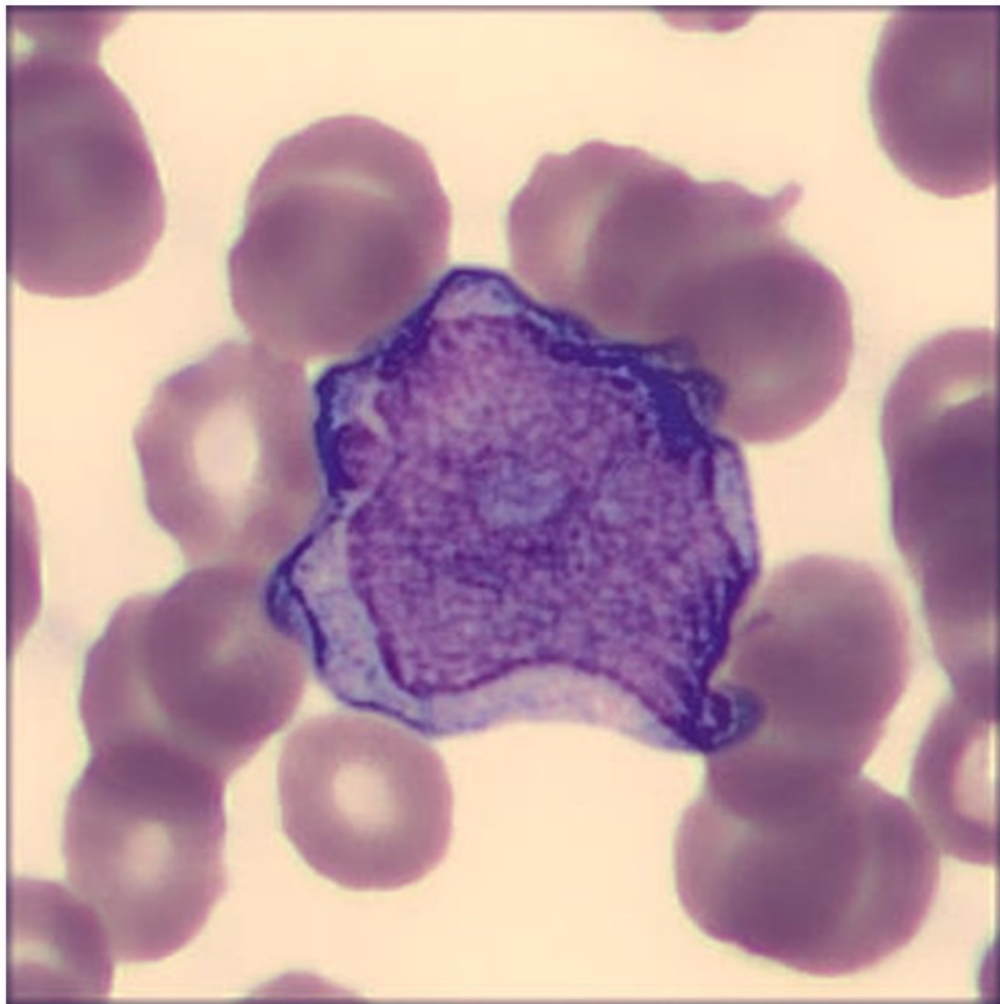


Imagen1: Sangre periférica, May Grünwald-Giemsa, Tamaño 100x.

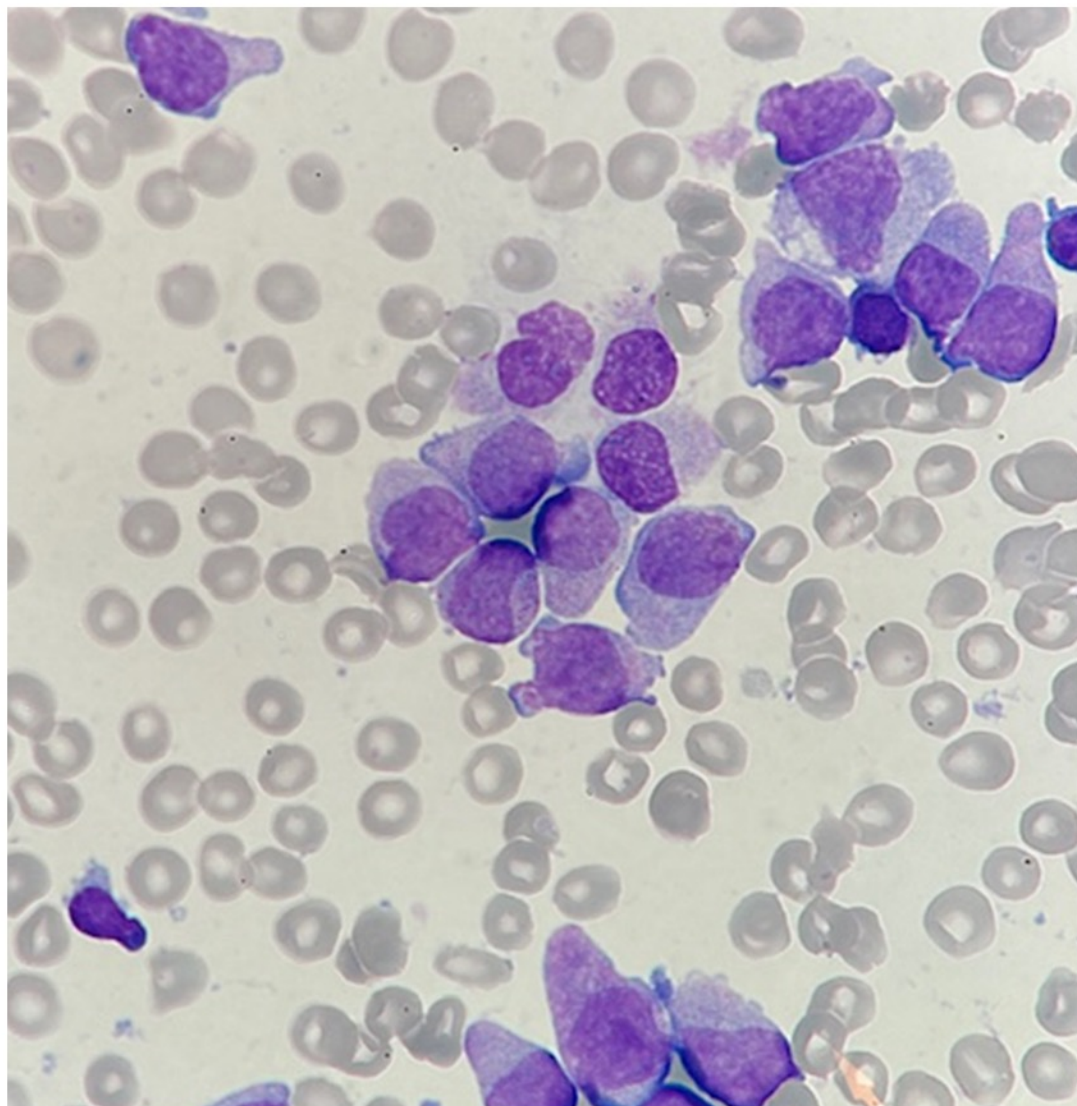


Imagen2: Médula ósea, May Grünwald-Giemsa, Tamaño 100x.

Bibliografía

1. D.Khoury J, et al. WHO classification of tumours and haematopoietic. 2022
2. Arber DA, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022; 140:1200.
3. Woessner S, et al. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. Quinta edición
4. Jaffe SE, et al. Hematopathology. Second edition.
5. Rahmé R, et al. Early death in acute promyelocytic leukemia (APL) in French centers: a multicenter study in 399 patients. Leukemia.

4

PÓSTERES

4.1 COMPRESIÓN MEDULAR DE CAUSA EXCEPCIONAL Y DE MUY ALTO RIESGO

XLII CONGRESO ANUAL

SCLHH

15 y 16 de marzo 2024
ZAMORA

ORGANIZA:



COMPRESIÓN MEDULAR DE CAUSA EXCEPCIONAL Y DE MUY ALTO RIESGO

A Fernández-Sánchez¹, CT Fuentes¹, LM Chinchilla², C Santos¹, D Clavo¹, RJ Malaver¹, A Hernández¹, B Puertas¹, E Alejo¹, D Alonso¹, JM Navarro¹, P García¹, C Puerta¹, EG Zapata¹, JF Blanco³, V González-Calle¹, N Puig¹, NC Gutierrez¹, R García¹, MV Mateos¹, M Cabrero¹, B Rey-Búa¹

¹Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, ²Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, ³Servicio de Traumatología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de compresión medular es el conjunto de síntomas y signos producidos por la compresión de la médula espinal o las raíces nerviosas debido a cualquier lesión en ellas de causa neoplásica. Supone una **emergencia oncológica y neurológica**, cuya demora en el tratamiento puede dar lugar a daño neurológico permanente. El **pronóstico funcional del paciente depende de la rapidez con la que se establezca el diagnóstico y tratamiento adecuado**. En esta situación es imprescindible el **diagnóstico etiológico** para iniciar lo antes posible el tratamiento dirigido.

2. CASO CLÍNICO

Mujer de 66 años con antecedentes de hipotiroidismo posquirúrgico, osteoporosis, migraña y consumo moderado de tabaco.

Cronopatología:

- **Nov 22:** Caída accidental → Fracturas vertebrales → Cifoplastia L1-L5.
- **Nov 22 - Jun 23:** Dolor creciente con altas necesidades de opioide, pérdida de peso, astenia y anorexia.
- **Jun 23:** Retención aguda de orina. Parestesias y pérdida de fuerza en extremidades inferiores, con nivel sensitivo y paraparesia



Compresión medular con numerosas lesiones líticas con masas de partes blandas asociada, sugerente de afectación metastásica.



Bioquímica: hipercalcemia, elevación de LDH, hipogammaglobulinemia, marcadores tumorales negativos y estudio de proteínas sin detección de componente monoclonal, con inmunofijación negativa en sangre y orina, sin elevación de cadenas ligeras.



Intervención quirúrgica urgente (diagnóstica y terapéutica)

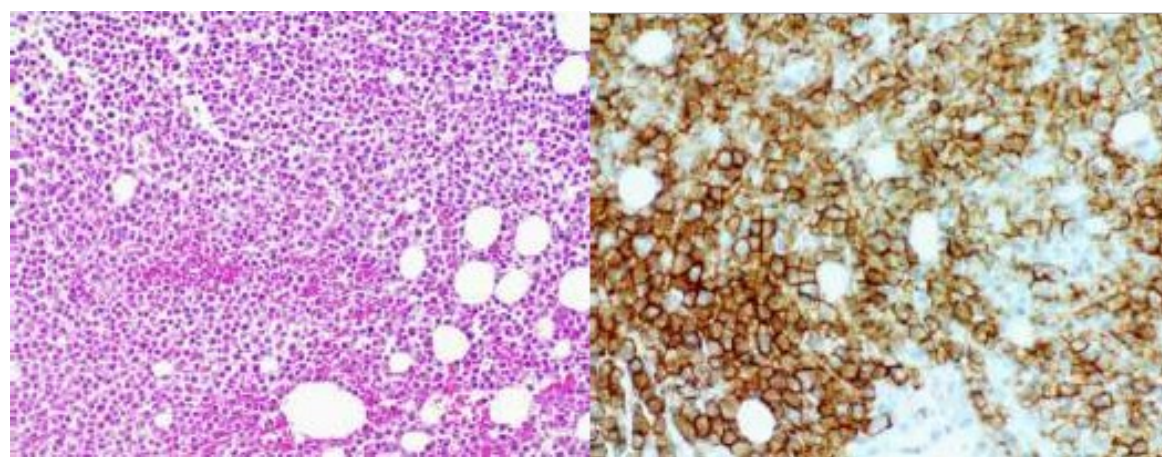


Biopsia intraoperatoria

Sugerente de **plasmocitoma**

Estudio médula ósea:

- **Aspirado:** 30% CP, 99% patológicas por CMF, sin restricción para cadenas ligeras
- **Citogenética:** **t(11;14)**, ganancia de 1q y deleción de 1p
- **Biopsia:**



Infiltración por células plasmáticas con inmunohistoquímica compatible: CD138(+), CD45(-), CD56(-), cadenas ligeras kappa (-) y lambda (-).

Diagnóstico: Mieloma Múltiple no productor y no secretor, con afectación extramedular, estadio ISS II, ISS-R III y R2-ISS III, con características citogenéticas de muy alto riesgo.

Tratamiento: Dadas las alteraciones citogenéticas, se decide tratamiento según **essquema OPTIMUM**

3. DISCUSIÓN

Compresión medular y biopsia intraoperatoria

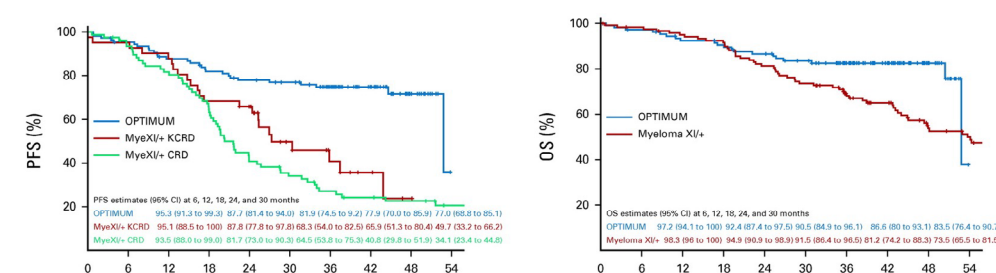
- Emergencia médica, requiere sospecha precoz
- **Biopsia intraoperatoria:** No es un procedimiento estandarizado, pero puede jugar un papel fundamental en **anticipar el diagnóstico en caso de neoplasia subyacente**.

MM no secretor y no productor

- No componente monoclonal en suero ni orina + ausencia de proteínas monoclonales en citoplasma + 10% de CP patológicas en médula ósea y afectación orgánica o tisular
- **Casos extraordinarios**, escasa bibliografía
- **Forma de presentación similar** a MM secretor, lo más frecuente son las **lesiones líticas**
- **Diferencia fundamental en reevaluación:** estudio medular es el gold standard, PET-TC juega un papel cada vez más importante en estos pacientes
- Historia natural y pronóstico no conocidos ante escasa incidencia y dependen de las características del MM. **Más frecuente t(11;14)**

Esquema OPTIMUM

Tratamiento de primera línea en pacientes de alto riesgo



4. ABSTRACT Y BIBLIOGRAFÍA



4.2 REACTIVACIÓN DE VIRUS JC EN PACIENTE CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B...¿INMUNOSUPRESIÓN O SECUNDARIO A TRATAMIENTO?

REACTIVACIÓN DE VIRUS JC EN PACIENTE CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B...¿INMUNOSUPRESIÓN O SECUNDARIO A TRATAMIENTO?

Blum Dominguez, A (1); Reyes Rodriguez , V (1); Zato Hernández, E (1); Suito Alcántara, M (1);
HOSPITAL RECOLETAS CAMPOGRANDE



INTRODUCCIÓN

El virus JC se suele adquirir durante la infancia. La mayoría de los adultos que han sido infectados por el virus JC no desarrollan la enfermedad, salvo que exista alguna condición que inmunosuprima o inmunomodule el sistema inmunológico del paciente. **Presentamos el caso de un paciente con Linfoma difuso de células grandes B con positividad para virus JC en líquido cefalorraquídeo.**

MOTIVO DE CONSULTA:

Paciente varón de 78 años derivado desde consulta de medicina interna por presentar recaída de Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) asociado a virus de Epstein Barr (VEB).

HISTORIA CLÍNICA:

- No alergias medicamentosas
- Hábitos tóxicos negados.
- Antecedente de LDCGB estadio IA en 2014, tratado por oncología, con 3 sesiones de R-CHOP + 18 sesiones de radioterapia.
- Carcinoma renal de próstata (2016) tratado con cirugía
- Carcinoma de próstata (2017) tratado con radioterapia externa.
- Estenosis de canal lumbar.
- Diabetes mellitus con buen control.

ENFERMEDAD ACTUAL:

Remitido desde consulta de medicina interna por recaída de LDCGB. Comienza con crecimiento de adenopatía laterocervical derecha desde finales de agosto 2023, la cuál ha ido creciendo progresivamente. Pérdida de 7 kg de peso en los últimos dos meses. No fiebre ni infecciones. Sudoración nocturna de 2-3 semanas de evolución .

A la exploración física: ECOG-2, cara laterocervical derecha: adenopatía de 1.5cm, dura, fija. No se palpan otras adenopatías en territorios periféricos. Área cardiopulmonar sin añadidos. No se palpa espleno o hepatomegalia. Resto sin añadidos.

Se hace biopsia compatible **con LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B**, Ki-67 80%, EBERs positivo. C-Myc (+) en 30% de células. Pocas expresan BCL-6. No sobreexpresión de p53. Descartado double hit lymphoma.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

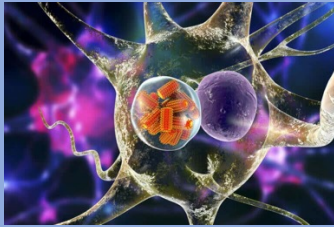
- Hemograma: Hb 12g/dL, plaquetas 334x10e9/L, leucocitos 5.4x10e9/L, neutrófilos 3.8x10e9/L, linfocitos 1.0x10e9/L.
- Glucosa, función renal y hepática normales. LDH normal.
- B2mcg: 2.5 normal.
- Serología vírica: Negativo para VHB, VHC y VIH.

PET TAC: Adenopatías hipermetabólicas de localización laterocervical derecha desde niveles IIA, IIB, III, IVa, V y VI con SUV más de 16.1, de hasta 17mm, así como en espacio retrofaríngeo izquierdo y retroestiloideo ipsilateral con SUV más de 11.3. Resto sin captaciones.

ECOCARDIOGRAMA: Dilatación ligera de aurícula izquierda, Insuficiencia mitral ligera de origen degenerativo.

ELECTROCARDIOGRAMA: Ritmo sinusal, con frecuencia cardiaca de 63 lpm.

ESTUDIO MEDULAR: No hay infiltración ni en biopsia ósea ni por citología o citometría de médula ósea.



DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN:

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B ESTADIO II-B R-IP1 en recaída tardía (no disponemos de marcadores de IHQ al diagnóstico). Asumimos que se trata de una recaída tardía, en un paciente no candidato a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Por ello iniciamos tratamiento con tafasitamab y lenalidomida a finales de noviembre de 2023.

Tras finalizar el 1º ciclo de tratamiento, el paciente inicia con mareos sobre todo al incorporarse, además de astenia e hiporexia, por lo que acude a urgencias para valoración. Se objetivan cifras de tensión arterial en límites bajos, por lo que se suspende tratamiento hipotensor. Sin embargo a pesar de dicha medida, el paciente **empeora considerablemente de forma progresiva: no es capaz de levantarse por sí mismo, presenta tendencia a caídas de forma continua, continúa con la pérdida de peso asociada a disminución de ingesta. Además inicia con cuadros pseudo-comiciales relacionados con ortostatismo (estudiado por neurología), que no ceden con anticomiciales.**

Por lo anterior descrito se decide ingreso hospitalario para estudio.

Se realizan pruebas de imagen: TAC y RMN craneales sin hallazgos específicos.

Se realiza punción lumbar para descartar infiltración de sistema nervioso central asociada así como determinación vírica en líquido cefalorraquídeo incluida determinación de virus JC **(en ficha técnica de tafasitamab se incluye la reactivación de virus JC como evento adverso en un porcentaje ínfimo).**

Se realizan pruebas cardiológicas ante la sospecha diagnóstica de polineuropatía autonómica.

RESULTADOS:

Estudio de líquido cefalorraquídeo: Negativo para infiltración por citología y citometría de flujo. Serología habitual negativa, pero **POSITIVIDAD para virus JC.**

Pruebas cardiológicas de provocación: positivas para polineuropatía autonómica

Se ha iniciado tratamiento con fludrocortisona e inmunoglobulinas con lo que ha mejorado parcialmente el estado basal del paciente. Evidentemente se ha suspendido todo tratamiento con tafasitamab y lenalidomida.

Se ha realizado hace unos días nueva determinación de virus JC en LCR que es NEGATIVO así como de anticuerpos anti-Hu, anti-nAChR, Anti-CRMP5 y Anti-amphiphysin, TODOS NEGATIVOS.

DISCUSIÓN:

A pesar de que se trata de un caso no concluido aún, nos ha parecido muy interesante presentarlo por los siguientes motivos:

- La positividad de virus JC en líquido cefalorraquídeo se relaciona con el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Para poder diagnosticar de ésta enfermedad es preciso: Certeza de la anatomía patológica (pero puede basarse en la neuroimagen) Y LA POSITIVIDAD DEL VIRUS JC EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y propias de cualquier enfermedad desmielinizante, aunque con mayor agresividad y con un sombrío pronóstico vital. No existe tratamiento curativo.
- Está descrita una relación clara con terapia con anticuerpos monoclonales, sobre todo el natalizumab, pero también se ha descrito con etanercept y rituximab.
- Dentro de éste contexto, en ficha técnica de tafasitamab, se mencionan casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva durante el tratamiento combinado con lenalidomida. Entre los síntomas descritos cabe mencionar la alteración del estado mental, la pérdida de memoria, dificultades a la hora de hablar, deficiencias motoras (hemiparesia o monoparesia), ataxia de las extremidades, ataxia de la marcha y síntomas visuales, como hemianopsia y diplopía. Ante posibles sospechas de LMP, debe suspenderse de inmediato la administración de tafasitamab.

Consideramos de importancia la sospecha de positividad para virus JC en pacientes que inician con alteraciones neurológicas asociadas al tratamiento con anticuerpos monoclonales, así como la realización de pruebas de imagen para poder diagnosticar correcta y precozmente.

4.3 ¡VAYA CON EL NIÑO!

¡Vaya con el niño!

Llopis Giménez, Alejandro¹. Gómez Lacuey, Alfredo¹. de las Heras Sacedo, Henar¹. Carpizo Jiménez, Natalia¹. Campano García, Ana¹. González Mena, Beatriz¹. Martín Antorán, José¹. Bonis Izquierdo, Esther¹. Fernández Fernández, Esther¹. Gutiérrez Pérez, Oliver¹. Bourgeois, Monique¹. Fernández Fontecha, Elena¹. Pozas Mañas, Miguel Ángel¹. Angomas Jiménez, Eduardo¹. Cantalapiedra Díez, Alberto¹.

Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid¹.

INTRODUCCIÓN

La neutropenia congénita abarca una gran familia de enfermedades genéticas caracterizadas principalmente por un recuento de neutrófilos inferior a 500 células/mm3 y elevada susceptibilidad a infecciones.

HISTORIA CLÍNICA:

Paciente de 8 años que en 2019 es remitido por neutropenia congénita. Como antecedente más importante colitis ulcerosa extensa diagnosticada a los 6 meses de vida, múltiples ingresos en Pediatría por infecciones respiratorias/broncoespamos. Esplenomegalia de 11cm.

Se realizó citometría de flujo en sangre periférica en el 2020 con hallazgos compatibles con hipogammaglobulinemia IgA transitoria/déficit selectivo IgA. Pudiendo estar en relación con tratamiento prolongado con azatioprina.

En diciembre de 2021 ingresa por cuadro febril con neutropenia y trombocitopenia, aumento de LDH e hiperferritinemia. Tras estabilización clínica y con recuento absoluto de 1.500/uL neutrófilos se consensuó alta, se retiró azatioprina y se mantuvo tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con mesalazina. Se mantiene en seguimiento en consultas con recuentos absolutos de neutrófilos alrededor de 2.100-2.700/uL.

A comienzos de 2023 presenta aumento de esplenomegalia de hasta 13cm, se solicita estudio de exoma siendo diagnóstico de síndrome linfoproliferativo ligado al X tipo 2.

Último ingreso en noviembre de 2023 por cefalea y fiebre. Durante ingreso se decide estudio de síndrome hemofagocítico mediante aspirado de médula ósea sin evidenciar fenómenos de hemofagocitosis. Alta tras estabilización de leucocitos (a niveles previos) y plaquetas.

Finalmente se remite al Hospital La Paz para evaluar y considerar la posibilidad de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con inicio de la búsqueda de donante no emparentado en enero de 2024.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- Citometría de flujo SP 2020: hallazgos fenotípicos compatible con hipogammaglobulinemia IgA transitoria o déficit selectivo de IgA. Las células T CD4 y CD8+ son policlonales.
- Estudio de exoma 2023: se identifica una variante de homocigosis de tipo nonsense en el gen XIAP (p.Trp275*) posiblemente patogénica con relación al desarrollo de síndrome linfoproliferativo ligado al X tipo 2.
- PCR CMV y VEB noviembre 2023: negativas.
- Estudio médula ósea 2023: serie roja, mieloides y megacariocítica en proporción adecuada. Sistema monocítico macrofágico en proporción adecuada. Linfocitos 15% maduros. Los macrófagos observados no presentaban fenómenos de hemofagocitosis.
- Estudio de histocompatibilidad H.Salamanca 2023: el paciente comparte identidad HLA haploidéntica con sus progenitores. Desde el punto de vista de la compatibilidad HLA se considera a los progenitores como potenciales donantes aceptables para el trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos.

DISCUSIÓN:

El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (LPX) es una inmunodeficiencia primaria de causa genética y poco frecuente caracterizada por una respuesta inmune anómala al virus de Epstein-Barr (VEB) causada por mutaciones en hemicigosis en el gen SH2D1A ligado al cromosoma X. Se clasifica en dos tipos:

LPX tipo 1 es el más común, se caracteriza por respuesta inapropiada a infección por VEB produciendo linfocitosis hemofagocítica (LHH), disgammaglobulinemia y linfomas malignos.

LPX tipo 2 es clínicamente similar al tipo 1 y predispone mayormente a linfocitosis hemofagocítica, disgammaglobulinemia y enfermedad inflamatoria intestinal.

LPX 2 es causada por mutaciones en un gen que codifica el inhibidor ligado al X de la proteína de la apoptosis (XIAP). Su prevalencia se estima en un caso por millón de habitantes varones. Las manifestaciones clínicas en la infancia son las citopenias recurrentes, la linfoproliferación crónica no maligna y complicaciones autoinmunes.

El análisis genético es el patrón de referencia para la confirmación del diagnóstico , siendo específica la identificación de una variante hemicigótica patogénica en SH2D1A (asociada a XLP1) o XIAP (asociada a XLP2).

El tratamiento del síndrome linfoproliferativo ligado al X es el trasplante de células madre hematopoyéticas. La supervivencia se sitúa alrededor del 80% de los pacientes que reciben el trasplante. También se pueden asociar inmunoglobulinas inespecíficas en el caso de existir hipogammaglobulinemia y en caso de haber colitis asociada a XLP2 se debe tratar con inmunosupresores similares a los usados en enfermedad inflamatoria intestinal.

Zhang K, Wakefield E, Marsh R. Lymphoproliferative Disease, X-Linked. 2004 Feb 27 [Updated 2016 Jun 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.

Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2011;118:4041–52. PubMed PMID: 21828139.

4.4 PACIENTE DE 69 AÑOS CON SÍNTOMAS B Y ANTECEDENTE DE LINFOMA DE ZONA MARGINAL

Paciente de 69 años con síntomas B y antecedente de linfoma de zona marginal

*Llopis Giménez, Alejandro*¹. *Gómez Lacuey, Alfredo*¹. *de las Heras Sacedo, Henar*¹. *Bourgeois, Monique*¹ *Carpizo Jiménez, Natalia*¹. *Campano García, Ana*¹. *González Mena, Beatriz*¹. *Martín Antorán, José*¹. *Bonis Izquierdo, Esther*¹. *Fernández Fernández, Esther*¹. *Gutiérrez Pérez, Oliver*¹. *Villaroel de Paz, M Vidala*¹. *Fernández Fontecha, Elena*¹. *Pozas Mañas, Miguel Ángel*¹. *Angomas Jiménez, Eduardo*¹. *Cantalapiedra Díez, Alberto*¹.

Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid¹.

MOTIVO CONSULTA:

Aparición de sintomatología B en paciente con historia previa de linfoma de zona marginal.

HISTORIA CLÍNICA:

Paciente diagnosticado de linfoma no hodgkin 2020 B tipo linfoma de zona marginal nodal en seguimiento con respuesta completa hasta abril de 2023. Momento en que se objetiva en analítica de control bicitopenia (neutropenia moderada y trombocitopenia leve) así como sintomatología B tipo pérdida de peso y sudoración nocturna. Ante bicitopenia persistente y con un frotis de sangre periférica sin presencia de linfocitos atípicos se decide realizar estudio de médula ósea con sospecha de linfoma de bajo grado. Siendo finalmente diagnosticada de leucemia promielocítica aguda variante hipergranular de riesgo intermedio-bajo.

Se inicia tratamiento según protocolo PETHEMA LPA 2017 con ATRA y ATO alcanzando remisión completa. En seguimiento actual con buena tolerancia hasta finalizar tratamiento con ATO.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

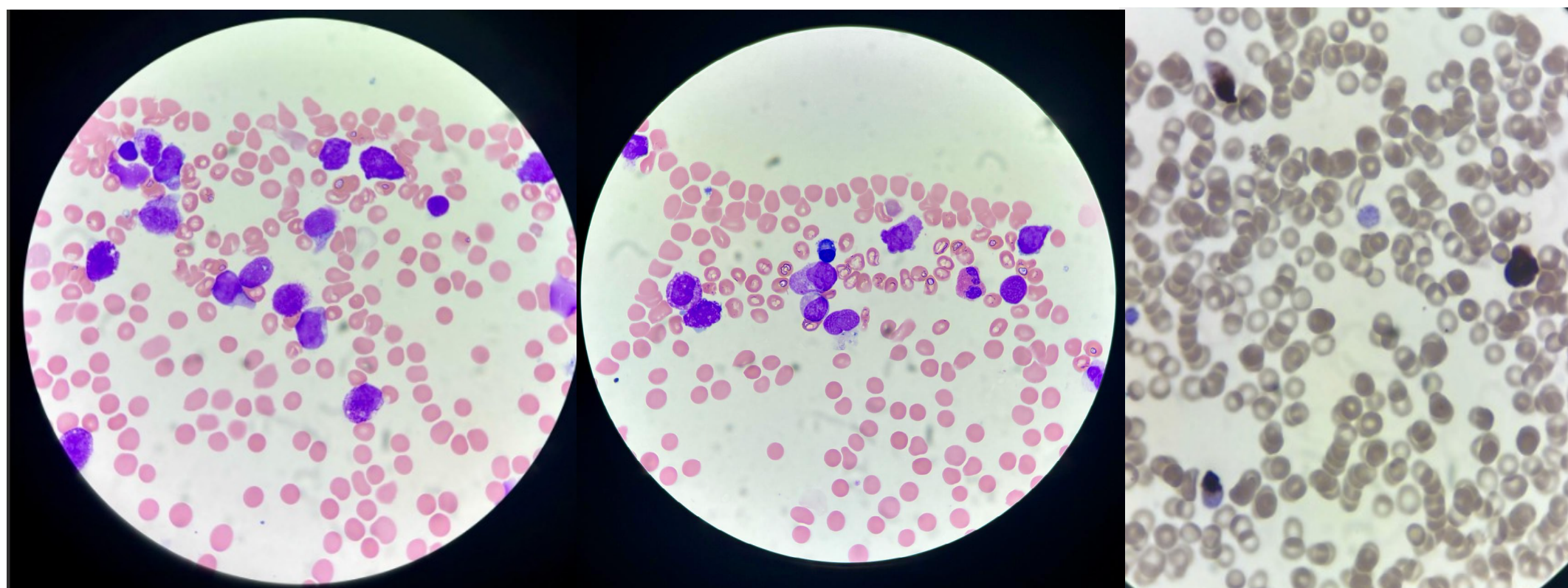
- Citomorfología sangre periférica: anisopoikilocitosis 1+. Neutrófilos: 32%, linfocitos: 44%, linfocitos atípicos con prolongación citoplasmática unipolar 20%, monocitos: 3%, basófilos: 1%, eosinófilos: 0%, blastos: 0%. Plaquetas: disminuidas.

- Biopsia de médula ósea junio 2023. Citomorfología: infiltración por un 20% de mieloblastos de tamaño mediano, citoplasma con granulación, núcleo de contorno ligeramente escotado y nucleolo evidente. Además, se observa un 39% de promielocitos atípicos hipergranulares. Se observan abundantes células rotas (detritus celulares). El resto de las líneas celulares están disminuidas en todos sus estadios madurativos. Diagnóstico: leucemia promielocítica aguda.

Citometría de flujo: 48% de mieloblastos de tamaño grande, maduración mieloide cMPO++, CD13++, CD11b+, CD7+, CD34-/ (60%), CD16+, CD117+ y HLA-DR -. LMA promielocítica; t(15;17) positiva en FISH.

Citogenética/HIS: el estudio FISH con la sonda específica para la traslocación t(15;17)(q22;21)/PML:RARA muestra la presencia de un 60% de células positivas para la citada traslocación.

Biología molecular: t(15;17) PML/RAR alfa positivo, bcr1, 229.5 copias/10.000 copias gen control, NPM1 no mutado, FLT3-ITD no mutado, FLT3-TKD D835 no mutado.



Promielocitos atípicos M.O May-Grünwald-Giemsa M.O

Mieloperoxidasa .

DISCUSIÓN:

En las últimas décadas se ha descrito un aumento substancial de neoplasias secundarias (NS) en personas con antecedentes de linfoma. No sólo debido a tratamiento con radioterapia o quimioterapia, sino también por el incremento en supervivencia global que se ha producido en este grupo poblacional.

En Estados Unidos los pacientes supervivientes de cáncer han aumentado un 5%, pasando de 3 millones en 1971 a más de 16.9 millones en 2019 y este número se espera que siga incrementando hasta 22.1 millones en 2030. El incremento de supervivencia de estos pacientes se relaciona directamente con el riesgo de presentar neoplasias secundarias.

Destacar la importancia del diagnóstico integrado en una paciente con sospecha diagnóstica de LNHZM que presenta síntomas B y no los descritos habitualmente en una LPA como podrían ser síndromes relacionados con las citopenias: síndrome anémico, hemorrágico, o síndrome febril en el contexto de neutropenia. Ausencia de expresión en sangre periférica. Cabe recordar que hasta un 5 % de las leucemias agudas mieloides son “aleucémicas”, tal como ocurrió en nuestro caso. Todo esto nos lleva a pensar en la importancia de la orientación diagnóstica de la citomorfología como primer eslabón en la cadena diagnóstica, que nos permite redirigir y solicitar las pruebas adecuadas, para un diagnóstico certero, rápido y dirigido con el fin de realizar un tratamiento precoz y adecuado.

Attarbaschi A, Carraro E, Ronceray L, Andres M, Barzilai-Birenboim S, Bomken S, Brugieres L, Burkhardt B, Ceppi F, Chiang AKS, et al. Second malignant neoplasms after treatment of non-Hodgkin's lymphoma-a retrospective multinational study of 189 children and adolescents. *Leukemia*. 2020;**35**(2):534–549.

Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Qiao Z, Hancock BW, Hoskin PJ, Linch DC. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2006;**24**(10):1568-1574.

4.5 REGISTROS DE TROMBOCITOPENIA INMUNE: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE ESTUDIOS EXISTENTES HASTA LA FECHA.

XLII CONGRESO ANUAL

SCLHH

15 y 16 de marzo 2024 ZAMORA

ORGANIZA:



Cuzco Cevallos AJ², Delgado Torres JC¹, Lucas Albaerdi U¹, Martínez-Cuevas I², Cuevas Ruiz MV¹, Álvarez Nuño R¹, Campuzano Saavedra V¹, Cuevas Ruiz B¹, , Dueñas Hernando V¹, Hermida Fernández GJ¹, García Díaz C¹, González Teodomiro AC¹, Labrador Gómez J¹, Martínez-Sancho I³, Serra Toral F¹, De Vicente Cámara P¹, Olazábal Herrero J¹, Martínez-Cuevas E⁴, González López TJ¹, Díaz Gálvez FJ¹
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos¹. Fundación Burgos por la Investigación de la Salud². Centro de Salud “Las Huelgas”³. Centro de Salud Pediátrico “Gamonal Antigua”⁴.

Registros de trombocitopenia inmune: análisis descriptivo de estudios existentes hasta la fecha

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmunitaria primaria (PTI), anteriormente denominada púrpura trombocitopénica idiopática y púrpura trombocitopénica inmunitaria, es una enfermedad compleja y heterogénea, que resulta de un conjunto de procesos fisiopatológicos en donde intervienen ataques humorales y mediados por células hacia las plaquetas en sangre periférica y hacia los megacariocitos en la médula ósea (MO)¹. La incidencia estimada en la Unión Europea es de 1,6-4,4 casos por 100.000 habitantes, siendo la prevalencia estimada de 9,5 casos por 100.000 habitantes y se estima que existen 50.000 pacientes en la UE con PTI². Anteriormente se pensaba que la PTI se producía en dos formas distintas: PTI infantil PTI adulta, ya que se pensaba que la PTI infantil solía ser benigna y autolimitada, mientras que la PTI adulta era más crónica y difícil de tratar. Hoy en día se sabe la similitud de la presentación clínica y las tendencias hemorrágicas similares en estos dos grupos³. Dependiendo de la duración de la enfermedad, la PTI se puede dividir en tres categorías: recién diagnosticada (menos de 3 meses), persistente (entre 3 y 12 meses) y crónica (más de 12 meses). Para evaluar la efectividad del tratamiento, el Grupo de Trabajo Internacional (IWG) define a la respuesta completa (RC) como una cifra de plaquetas $\geq 100.000/\text{ul}$ sin sangrado y respuesta (R) como un recuento de plaquetas $\geq 30.000/\text{ul}$ con un aumento de al menos 2 veces en el recuento inicial de plaquetas y sin sangrado⁴.

OBJETIVOS

Conocer el aumento del porcentaje de artículos de registros de PTI a lo largo de los últimos 30 años, así como el porcentaje de los que incluyen práctica clínica e investigación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed con el término de búsqueda “ITP registry” desde el mes de enero de 1993 a febrero de 2024. Los criterios de inclusión fueron: artículos de registros de PTI que incluyan práctica clínica, investigación o ambos, y disponibilidad del texto completo.

Por lo que fueron excluidos los artículos que eran revisiones bibliográficas, que no contaran con ningún registro médico, y que no tenían la disponibilidad del texto completo. Dentro de las variables recogidas mencionamos: lugar de los registros, tipo de estudio, edad de los pacientes, variable predominante del estudio y tipo de tratamiento empleado.

RESULTADOS

Se registraron un total de 112 artículos de los cuales fueron excluidos 28 (3 por ser revisión bibliográfica, 13 por no presentar ningún registro médico, 2 al no incluir PTI, y 10 al no tener disponibilidad del texto completo). Por lo que el total de estudios analizados fueron un total de 84 artículos (**Figura 1**).

De los 84 artículos analizados 74 (88.10 %) incluían práctica clínica, 9 (10.70 %) eran estudios investigacionales y 1 (1.20 %) incluía ambas modalidades. A partir de 2010 se observó un aumento de las publicaciones con 66 artículos (78,5%) frente a 18 (21,5%) en los años anteriores.

Un total de 69 (82,1%) artículos están basados en registros multicéntricos y 20 (1,5%) en registros unicéntricos. Son estudios retrospectivos 58 (69%), prospectivos 20 (23,8%) y ambos 5 (5,9%). Un total de 50 (59.5 %) son registros internacionales y 34 (40.5 %) son nacionales o regionales (**Figura 2**).

En cuanto a la edad, un total 67 (79,7 %) estudios incluían sólo adultos y 17 (20,3 %) incluían niños y adultos.

Con respecto a la variable predominante en el estudio destacan: tratamiento: 47 (56%), diagnóstico 22 (26,2%), farmacología 5 (6%), pronóstico 10 (11,9%), hemorragia 15 (17,8%), seguridad y eficacia 9 (10,7%), relación con otras patologías 12 (14,3%), epidemiología 11 (13%), seguimiento, manejo y/o bienestar del paciente 32 (38%), guías de paciente 5 (6%), y otras 42 (50%) (**Figura 3**).

En 16 (19%) publicaciones se recogió el ítem de muerte por hemorragia intracraneal, en 38 (45,2 %) no se recogió este dato y en 30 (35,8%) se afirmó explícitamente que no hubo muertes por esta causa.

Con respecto al tratamiento empleado en las publicaciones hasta 2009 se describe: análogos de la trombopoyetina 0, rituximab 1, esplenectomía 3, watch and wait: 6, inmunoglobulinas endovenosas 11, corticoesteroides 14. A partir de 2010 las publicaciones describen los siguientes tratamientos: análogos de la trombopoyetina 17, rituximab 26, esplenectomía 27, watch and wait: 10, inmunoglobulinas endovenosas 37, corticoesteroides 42.

La esplenectomía como tratamiento de segunda línea aparece recogido en 28 (33,3%) artículos y 56 (66,7 %) no recogen este dato.

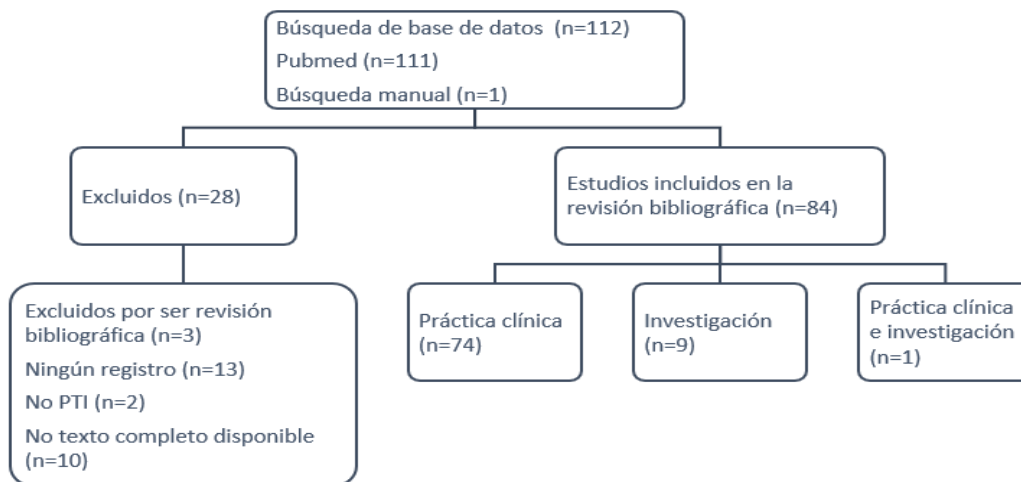


Figura 1: Diagrama de flujo que muestra la inclusión y exclusión de los estudios utilizados en esta revisión bibliográfica.



Figura 2: Mapa gráfico que muestra la ubicación de estudios intercontinentales, regionales y nacionales.

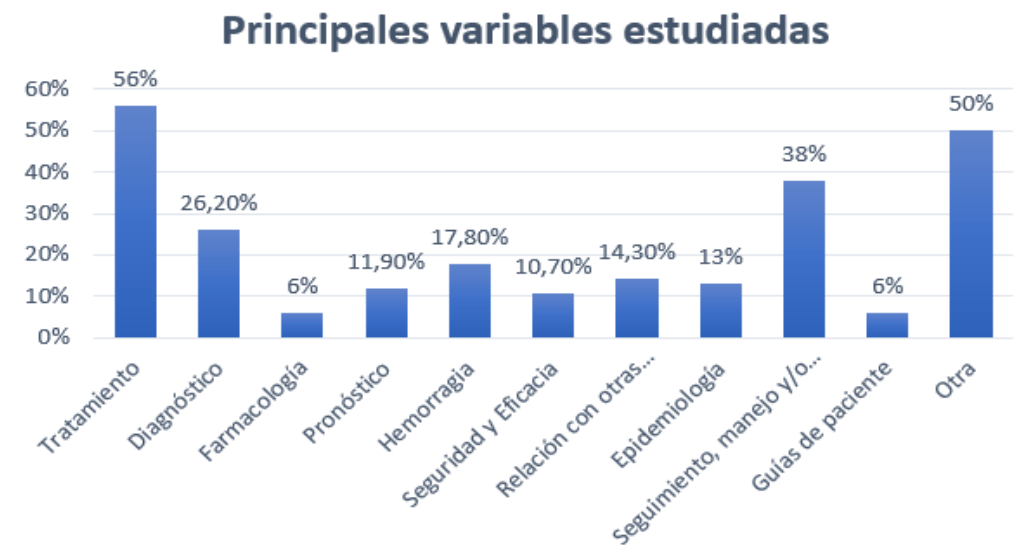


Figura 3: Diagrama de barras que describe las principales variables estudiadas en los artículos que incluyen registros de PTI desde enero de 1993 hasta febrero de 2024.

CONCLUSIONES

- El 88.1 % de los registros recogen información de la práctica clínica, observándose un mayor número de publicaciones de “ITP Registry” a partir de 2010.
- Las variables más estudiadas en la PTI a lo largo de los años incluyen tratamiento, diagnóstico y seguimiento.
- Los tratamientos con los análogos de la trombopoyetina y el rituximab aparecen fundamentalmente en los artículos posteriores al año 2010.

Bibliografía:

- LeVine DN. Immune thrombocytopenia (ITP): Pathophysiology update and diagnostic dilemmas. Vet Clin Pathol. 2019 Oct;48 Suppl 1:17-28. doi: 10.1111/vcp.12774. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31538353.
- Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol Suppl. 2008 Feb;(69):3-8. doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.00998.x. PMID: 18211567.
- Despotovic JM. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):405-411. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.405. PMID: 30504339; PMCID: PMC6246008.
- Ly Y. Current therapeutic strategies and perspectives in refractory ITP: What have we learned recently? Front Immunol. 2022 Aug 8;13:953716. doi: 10.3389/fimmu.2022.953716. PMID: 36003388; PMCID: PMC9393521.
- Kühne T. Update on the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS) and on the Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP (PARC ITP). Pediatr Blood Cancer. 2013;60 Suppl 1:S15-8. doi: 10.1002/pbc.24342. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23109493.



4.6 VARÓN DE 57 AÑOS CON BICITOPENIA. UN DIAGNÓSTICO INESPERADO.

Cuzco Cevallos AJ¹, Delgado Torres JC², Lucas Alberdi U¹, Campuzano Saavedra V¹, Lista Araujo MT², Álvarez Nuño R¹, Cuevas Ruiz B¹, Cuevas Ruiz MV¹, De Vicente Cámara P¹, Dueñas Hernando V¹, Hermida Fernández GJ¹, García Díaz C¹, González López TJ¹, González Teodomiro AC¹, Labrador Gómez J¹, Serra Toral F¹, Olazábal Herrero J¹, Díaz Gálvez FJ¹.
Servicio de Hematología y Hemoterapia de Hospital Universitario de Burgos (1). Servicio de Anatomía Patológica de Hospital Universitario de Burgos (2).



Varón de 57 años con bicitopenia. Un diagnóstico inesperado.

Introducción

La leucemia de células plasmáticas primaria (LCPp) es una patología muy infrecuente y agresiva, que representa el 1,3-3,4% de todas las discrasias de células plasmáticas². En Europa, la incidencia es de aproximadamente 4 casos por 10.000.000 de personas por año¹.

Motivo de consulta: astenia de 3 meses de evolución. **Historia clínica:** varón de 57 años, natural de Ecuador sin antecedentes médico-quirúrgicos, sin hábitos tóxicos ni toma crónica de medicamentos. Acude a urgencias remitido de atención primaria astenia de 3 meses de evolución, hiporexia, pérdida de 6 kg de peso, diaforesis nocturna y disnea de moderados esfuerzos. **Exploración física:** palidez de mucosas. No se palpan adenopatías, ni visceromegalias. Auscultación cardiaca rítmica con soplo sistólico. Auscultación pulmonar murmullo vesicular conservado.

Pruebas complementarias

Hemograma: Hemoglobina (Hb) 6.0 g/dL, VCM 102.9 fL, Leucocitos 24.8 x10³/ μL, Neutrófilos 7.8 x10³/ μL, Linfocitos 6.9 x10³/ μL, Monocitos 9.9 x10³/ μL, Eosinófilos 0.08 x10³/ μL, Basófilos 0.04 x10³/ μL, Plaquetas 43.0 x10³/ μL. **FSP:** Linfocitos de medianos, con citoplasma escaso y basófilo sin granulaciones, núcleos con cromatina condensada sin nucléolos y con lobulaciones que asemejan la forma de una flor o “flower cells” (**Figura1**). **Bioquímica:** ácido úrico 8.4 mg/dL, urea 51 mg/dL, creatinina 1.31 mg/dL, GOT 54 UI/L, GPT 73 UI/L, ferritina 428 ng/mL, calcio 9.1 mg/dL, B2M 5.35 μg/ML, resto dentro de parámetros normales.

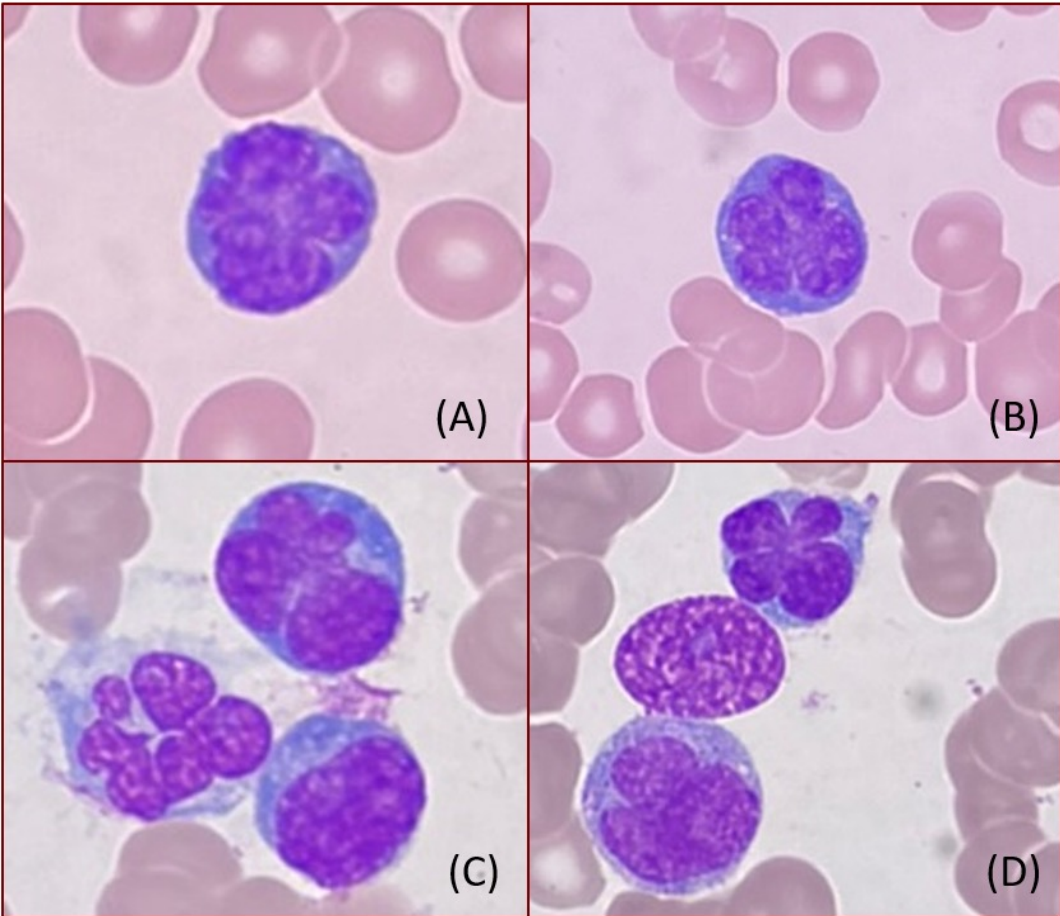


Figura1: (A) (B): tinción MGG, campo 100x: linfocitos en FSP de mediano tamaño, con citoplasma escaso y basófilo sin granulaciones, núcleos con cromatina condensada, sin nucléolos, de características irregulares, con múltiples lobulaciones que asemejan la forma de una flor o “flower cells”. (C) (D): tinción MGG, campo 100x: Los linfocitos en médula ósea presentaban iguales características que en sangre periférica.

Con estos hallazgos la impresión diagnostica fue de una neoplasia linfoproliferativa crónica y se solicitaron pruebas de imagen, inmunofenotipo por citometría de flujo (CMF) en sangre periférica, aspirado y biopsia de médula ósea. **Medulograma:** normocelular, megacariocitos disminuidos en número, disminución de la serie eritroide y granulocítica y aumento de la serie linfoide (89% de la celularidad), con morfología similar a la descrita en sangre periférica (**Figura 1**). Por **CMF de sangre periférica** se detecta un 68% de células plasmáticas y en médula ósea un 72%, las cuales son 100% de fenotipo patológico: CD138, CD38 débil, CD56, CD19, CD45 débil, CD117-, CD27-, cKappa, cLambda-. Con estos resultados, se amplían los estudios dirigidos inicialmente de neoplasia linfoproliferativas a estudios de mieloma múltiple. **Estudio de proteínas en suero:** Componente monoclonal IgG K 3.5 g/dL. Ratio K/L libres 200.75. **Estudio de proteínas en orina de 24 horas:** Proteínas totales 317 mg, se detecta componente monoclonal de tipo IgG K no medible por interferencia (globulina). **Hibridación in situ fluorescente (FISH):** el estudio realizado en MO da como resultado: negatividad para t(11;14) y p53. Observando ganancia de 1 q en 56% y del 1p en 74% del total de células plasmáticas (**Figura2**). **Biopsia ósea:** Infiltración difusa (90%) por células neoplásicas de tamaño mediano con rasgos de diferenciación plasmácica las cuales expresan CD138, CD38 d, CD19 d, CD45 y BCL2. Son negativas para CD20, PAX5, CD79 a, CD5, CD30, BCL6, ciclina D1, MUM1, c-Myc, CD117, Lambda y EBER, que presentan expresión politépica para cadena ligera Kappa. Compatible con infiltración difusa por neoplasia de células plasmáticas (mieloma múltiple/plasmocitoma) con restricción Kappa (**Figura2**).

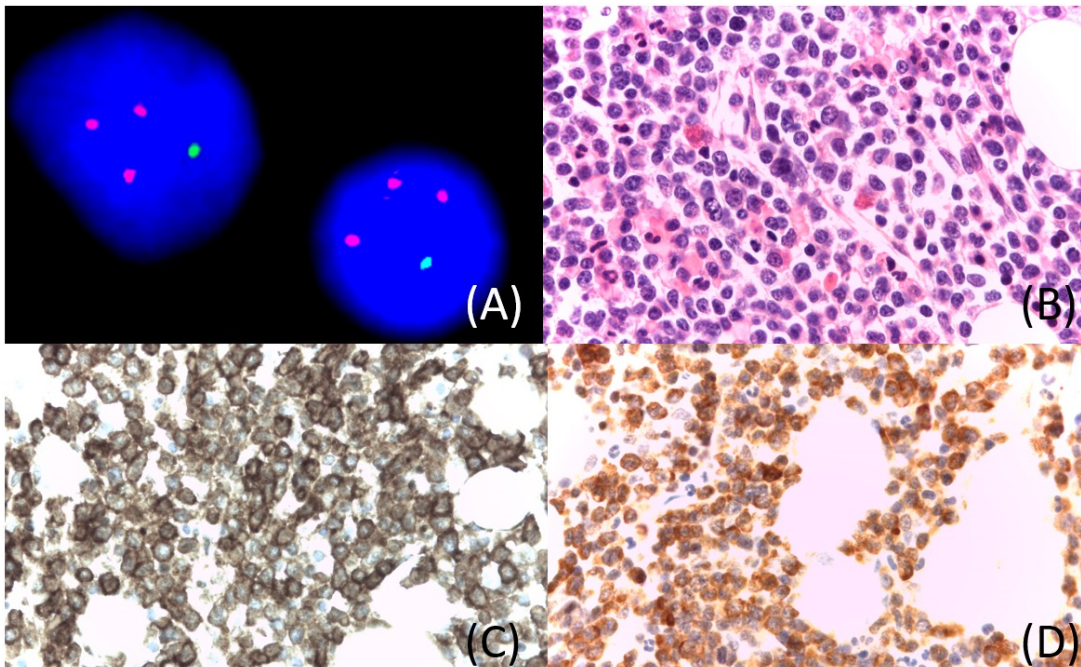


Figura2: (A): FISH: Ganancia de 1q (color rojo) y delección de 1p (color verde). Cortesía de la Dra. Norma Gutiérrez. Unidad de diagnóstico molecular y celular de Salamanca. (B): (H&E) 63X infiltración intersticial difusa por células de mediano tamaño con núcleo atípico, con membrana nuclear reforzada y cromatina irregular, con escaso citoplasma aparente. Las células tumorales expresan marcadores de célula plasmática CD38 (C), CD138 (D), cortesía de la Dra. Teresa Lista Araujo (Servicio de Anatomía Patológica de HUBU).

Diagnóstico

Leucemia de células plasmáticas primaria IgG Kappa de alto riesgo (ganancia 1q y del 1p) con proteinuria Bence jones.

Tratamiento y evolución

Se inicia tratamiento según el protocolo del ensayo clínico OPTIMUM (Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomida, Dexametasona y Ciclofosfamida). Alcanza MBRP tras 2º ciclo (CM 0.6g/dL, IF positiva cadenas ligeras K 1.36mg/dL, IF negativa en orina y ausencia de células plasmáticas en FSP). Tras recibir el 6º ciclo se queja de cefalea progresiva y persistente a pesar de analgésicos pautados en la consulta, actualmente ingresado para estudio.

Discusión

Históricamente los pacientes con LCPp tienen una mediana de OS que oscila entre 4 a 11 meses y hasta el 28% fallecía dentro del primer mes después del diagnóstico². Los tratamientos actuales para la LCP son los mismos disponibles que para el MM³. En el año 2013 el IMWG solicitaron estudios para revisión de los criterios diagnósticos, se ha visto que pacientes con MM con >2% o >5% de CP circulantes medidos en FSP, tienen pronóstico similar a los pacientes con LCP, lo que sugiere que se utilice un umbral más bajo de CP circulantes para definir la LCP⁴. Las CP al salir a circulación pueden adquirir una forma ovalada y de menor tamaño que les facilita su paso por el torrente sanguíneo. Dentro de las alteraciones morfológicas del núcleo de las CP descritas se encuentran plasmocitos con multilobularidad, y núcleos de aspecto monocitoide o peludo⁵. Las CP leucémicas pueden expresar CD20, CD23 y CD117 y tienen menor expresión del marcador CD56⁶. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes en las leucemias de células plasmáticas son: t(11;14), t(14;16), del(13q14), del(17p13) con pérdida de TP53 y anomalías del cromosoma 1⁶. El uso generalizado de los nuevos agentes y el autotrasplante han mejorado modestamente la supervivencia. En el ensayo OPTIMUM se observa una PFS a los 30 meses de 77% con Dara-CVRd frente a 39.8% para KCRD⁷.

Conclusiones

- La LCPp es una enfermedad infrecuente y agresiva.
- En la LCP los plasmocitos circulantes pueden adoptar una morfología variable, incluso similar a la de linfocitos observados en enfermedades linfoproliferativas de estirpe T, por lo que se precisan técnicas como inmunofenotipo y citogenética disponibles actualmente para llegar al diagnóstico certero.
- Estudios recientes demuestran que la quimioterapia intensiva de inducción con Dara- CyVRd y la consolidación extendida con Dara-VRd tras TASPE en pacientes con MM de muy alto riesgo, incluidos pacientes con LCP, mejora notablemente la SLP frente otros regímenes de tratamiento.

Bibliografía:
1. Visram, Alisha, et al. "Practical Management and Assessment of Primary Plasma Cell Leukemia in the Novel Agent Era." Cancer Treatment and Research Communications, vol. 28, 1 Jan. 2021, pp. 100414–100414. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100414>.
2. Ramsingh G, et al. Primary plasma cell leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis between 1973 and 2004. Cancer. 2009 Dec 15;115(24):5734-9. doi: 10.1002/cncr.24700. PMID: 19877115.
3. Gonsalves WL, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. Blood. 2014 Aug 7;124(6):907-12. doi: 10.1182/blood-2014-03-565051. Epub 2014 Jun 23. PMID: 24957143; PMCID: PMC4126330.
4. Ravi P, et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. Blood Cancer J. 2018 Nov 15;8(12):116. doi: 10.1038/s41408-018-0140-1. PMID: 30442928; PMCID: PMC6238010.
5. Woessner, S, et al. La Citología Óptica En El Diagnóstico Hematológico. Quinta ed., 2006.
6. Gowin, K, et al. (2021) 'Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment', Leukemia Research, 111, p. 106687. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106687.
7. Kaiser, M.F. et al. (2023) 'Daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction and extended consolidation improves outcome in ultrahigh-risk multiple myeloma', Journal of Clinical Oncology, 41(23), pp. 3945–3955.

4.7 ME SOBRAN VITAMINAS

ME SOBRAN VITAMINAS

Gomez Lacuey A., Llopis Gimenez A., De Las Heras Sacedo, H., Carpizo Jimenez, N., Campano Garcia A., Fernandez Fontecha, E.M., Pozas Mañas, M.A., Gonzalez Mena B.,Fernández Fernández, E., Bonis Izquierdo E., Gutierrez Gutierrez, O.N., Bourgeois, M., Martin Antoran, J., Cantalapiedra Diez, A
Servicio de Hematología Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid.

Introduccion: Se presenta el caso de una mujer de 56 años derivada desde consultas de medicina interna por presentar de forma reiterada en la analítica hipervitaminosis B 12. La hipervitaminosis en la analítica es frecuentemente subestimada y suele asociarse a una amplia variedad de causas, algunas ellas benignas mientras otras son de etiología maligna. Las causas más frecuentes suelen ser neoplasias sólidas, enfermedades hematológicas malignas, asociado principalmente a trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas, siendo infrecuente su asociación con síndromes linfoproliferativos, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal.

Caso clínico:

Paciente de 56 años derivada de MIR por cuadro de hipervitaminosis B12.
Como antecedentes personales: no presenta alergias medicamentosas y destaca el diagnóstico de síndrome de Sjögren en 2015. En la consulta la paciente refiere encontrarse con buen estado general, sin alteraciones clínicas relevantes. Con una exploración física anodina.
La analítica en la primera consulta: No presenta ninguna alteración reseñable en el hemograma, ni en la bioquímica. Como hallazgo reseñable destaca una hipervitaminosis B 12 mantenida en el tiempo de 1156.2
TAC body: Estudio negativo para malignidad
BAG: glándula salivar con infiltración por linfoma B tipo MALT, con ki 67 alto sobre un componente de infiltrado inflamatorio asociado a su enfermedad de base
La paciente se vuelve a reevaluar en la consulta encontrándose asintomática, sin presentar síntomas B, no refiere alteraciones de la deglución. Pese a la situación la paciente refiere que quiere iniciar tratamiento cuanto antes. Por lo que solicita biopsia de medula ósea en la que no se evidencia infiltración medular y se inicia tratamiento con rituximab en monoterapia cuatro ciclos semanales. Tras finalizar quimioterapia se programa un nuevo PET-TAC de reevaluación con respuesta metabólica completa de la afectación linfoproliferativa descrita en estudio PET previo

Discusion:

- Diversos estudios han demostrado la correlación entre la presentación de niveles elevados de B12 con neoplasias tanto de órgano sólido como hematológicas, asociándose con frecuencia a neoplasias mieloides
- La prueba de PET-TAC pues ser una herramienta útil para detectar este tipo de linfomas ya que se ha evidenciado que en este tipo de linfomas hay un aumento de captación de las glándulas salivares en comparación con otros pacientes sin linfoma, siendo también útil para dirigir la biopsia
- También se han valorado la relación clonal entre linfomas de bajo y alto grado en pacientes diagnosticados de síndrome de Sjögren evidenciándose el potencial de progresar de un tipo marginal a un linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), situación que se observa en un 3-8 % de los pacientes con un tiempo medio de entre 32-48 meses .

Bibliografia:

Zulfiqar AA, Andres E, Lorenzo Villalba N. Hipervitaminosis B12. Nuestra experiencia y una revisión [Hypervitaminosis B12. Our experience and a review]. Medicina (B Aires). 2019;79(5):391-396. Spanish. PMID: 31671389.

Zhong H, Liu S, Wang Y, Xu D, Li M, Zhao Y, Zeng X. Primary Sjögren's syndrome is associated with increased risk of malignancies besides lymphoma: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2022 May;21(5):103084. doi: 10.1016/j.autrev .2022. 103084. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35341972.

Verstappen GM, Pringle S, Bootsma H, Kroese FGM. Epithelial-immune cell interplay in primary Sjögren syndrome salivary gland pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2021 Jun;17(6):333-348. doi: 10.1038/s41584-021-00605-2. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33911236; PMCID: PMC8081003.

Chen YW, Tsai PY, Wei JC. Lymphoma and Sjögren Syndrome: A Common Overlapping Syndrome? J Rheumatol. 2021 Aug;48(8):1343. doi: 10.3899/jrheum.201537. Epub 2021 May 15. PMID: 33993105.

4.8 DOLOR ABDOMINAL A LAS 4 DE LA MAÑANA

DOLOR ABDOMINAL A LAS 4 DE LA MAÑANA

Gomez Lacuey A., Llopis Gimenez A., De Las Heras Sacedo, H., Carpizo Jimenez, N., Campano Garcia A., Fernandez Fontecha, E.M., Pozas Mañas, M.A., Gonzalez Mena B.,Fernández Fernández, E., Bonis Izquierdo E., Gutierrez Gutierrez, O.N., Bourgeois, M., Martin Antoran, J., Cantalapiedra Diez, A
 Servicio de Hematología Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid.

Introduccion: Se presenta el caso de un varón de 64 años, que ha estado en tratamiento activo con ibrutinib desde el año 2017 por un síndrome linfoproliferativo crónico tipo LLC-B estadio C mutación TP53+ IGVH mutada, diagnosticada en noviembre 2017, en progresión (duplicación linfocitaria) bajo primera línea de tratamiento con Ibrutinib 420 mg/d que ingresa a cargo de hematología por perdida de respuesta al tratamiento y progresión de su enfermedad.

Caso clínico:

Varón de 64 años que ingresa de forma programada previo resultado negativo para PCR SARS-CoV2 para administración de tratamiento de rescate en segunda línea con Venetoclax. A su ingreso se suspende Ibrutinib y se pauta tratamiento de segunda línea con Venetoclax. A los 5 días del ingreso, avisan por la noche por dolor abominal leve. Al acudir a valorar al paciente este se encuentra sentado, refiriendo dolor leve en flanco izquierdo de nueva aparición, de intensidad leve y que ha cedido con paracetamol. Al presentar buen estado general, se decide solicitar una TAC abdominal.
 - TAC-abdominal : Esplenomegalia homogénea de hasta 18 cm. Abundante cantidad de contenido de líquido perihepático, periesplénico, entre asas y en pelvis, destacando la presencia de contenido hiperdenso a nivel periesplénico siendo diagnóstico desangrado esplénico
 Se realiza interconsulta al servicio de Cirugía General que recomienda medidas conservadoras. El paciente presenta una mejoría clínica progresiva y tras unos días de estabilidad y tras finalizar la dosis de subida de venetoclax se procede al alta hospitalaria tras objetivar mejoría clínica



Discusion:

diversos estudios han analizado las causas, observándose que eran provocadas por causa hematológica en un 30%. se han asociado tres posibles causas: efecto mecánico de la infiltración leucémica en el bazo, especialmente si la cápsula está invadida, infarto esplénico con hemorragia subcapsular subsiguiente y ruptura subsiguiente de la cápsula esplénica debido a anomalías en la coagulación sanguínea
 La presentación clínica suele ser en forma de un síndrome abdominal severo. Los pacientes suelen presentar un shock hipovolémico con signos de peritonitis. El diagnóstico debe considerarse en todos los pacientes con neoplasias hematológicas que presenten un inicio abrupto de dolor abdominal, inestabilidad hemodinámica o anemia aguda. el diagnostico se realiza mediante pruebas de imagen y la elección del tratamiento depende de la estabilidad hemodinámica y el grado de hemoperitoneo

Bibliografia:

Dutton D, Roach H, Lowry L. Splenic rupture following temporary cessation of ibrutinib. Br J Haematol. 2017 Nov;179(3):361. doi: 10.1111/bjh.14845. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28737217.
 Paduri S, Nandu NS, Brucker T, Roach P, Pant-Purohit M. Unique case of atraumatic splenic rupture in a patient with chronic lymphocytic leukaemia with Richter's transformation. BMJ Case Rep. 2021 Oct 20;14(10):e242193. doi: 10.1136/bcr-2021-242193. PMID: 34670746; PMCID: PMC8529982.
 Aubrey-Bassler FK, Sowers N. 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: a systematic review. BMC Emerg Med. 2012 Aug 14;12:11. doi: 10.1186/1471-227X-12-11. PMID: 22889306; PMCID: PMC3532171.
 Giagounidis AA, Burk M, Meckenstock G, Koch AJ, Schneider W. Pathologic rupture of the spleen in hematologic malignancies: two additional cases. Ann Hematol. 1996 Dec;73(6):297-302. doi: 10.1007/s002770050245. PMID: 9003161.

4.9 FIEBRE PERSISTENTE EN PACIENTE CON ANEMIA MACROCÍTICA

XLII CONGRESO ANUAL SCLHH | 15 y 16 de marzo 2024 ZAMORA

ORGANIZA:  

 Complejo Asistencial Universitario de León



FIEBRE PERSISTENTE EN PACIENTE CON ANEMIA MACROCÍTICA

Martín García A.; Fuertes Núñez M.; Sánchez-Real Linacero J.; Rondón García F.; Gilabert Guitiérrez MC.; Jano Fernández V.; Echevarría Lorenzo L.; Padilla Conejo I.; Rodríguez García JA. Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN

Varón de 69 años. Antecedentes personales: alérgico a amoxicilina. Exfumador e hipertenso. IAM tipo SCACEST. Carcinoma urotelial y colangiocarcinoma biliar.

En seguimiento en consultas externas de medicina interna por **fiebre persistente e inflamación de cartílago auricular** desde hace aproximadamente 5 meses que comenzó con condritis auricular izquierda y posteriormente nasal. Evaluado por dermatología por **pseudocistosis** a descartar origen paraneoplásico.

En analítica de sangre se objetiva **aumento de amiloide, componente monoclonal y anemia macrocítica**.

EXPLORACIÓN FÍSICA

No síntomas B ni de hiperviscosidad. No dolores óseos ni datos de amiloidosis. No se palpan adenopatías ni hepatoesplenomegalia. Xerosis cutánea y descamación fina de predominio en espalda.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma: leucocitos $3.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($1.17 \times 10^3/\mu\text{L}$ neutrófilos), hemoglobina 10.6 g/dL, VCM 108 fL, plaquetas $224 \times 10^3/\mu\text{L}$

Bioquímica: FG > 90 mg/dL. Cadena Kappa: 0.72 mg/dL; Cadena lambda: 0.30 mg/dL. Índice Kappa/Lambda: 1.85 mg/dL. FLC en suero normal. Sustancia amiloide: 76.5 mgr/L. IgM 269 mg/dL

Biopsia de médula ósea: compatible con GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (GMSI). Presencia de **vacuolización citoplasmática en precursores mieloides y eritroides** sugestiva de **síndrome de VEXAS**.

Anatomía patológica de clindro óseo: coágulo de médula ósea con hiper celularidad trilineal y leve plasmocitos sin restricción de cadenas ligeras

Biología molecular: Gen UBA1 mutado pMet14

Biopsia de pabellón auricular: hallazgos histológicos sugestivos de policondritis recidivante

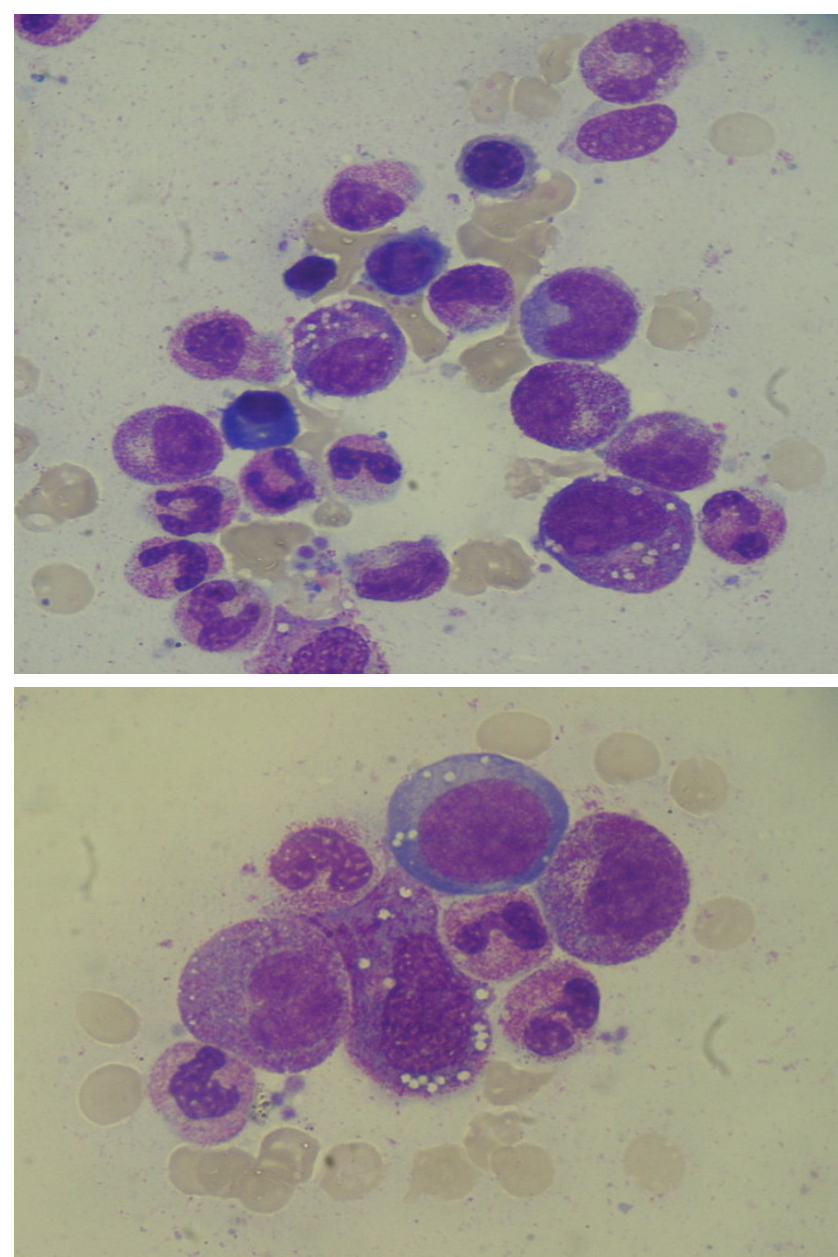


Imagen 1 y 2. Vacuolización citoplasmática en promielocitos y blastos

DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

Diagnóstico de Síndrome de Vexas y gammapatia monoclonal probablemente asociada a síndrome de Vexas, sin evidencia de SMD ni MM.

Se inició tratamiento con Tocilizumab (inhibidor IL-6) sin embargo, a los tres meses persiste clínica a nivel auricular y sistémica, por lo que se inicia tratamiento con Anakinra (inhibidor IL-1). Actualmente se encuentra asintomático y con buena evolución.

DISCUSIÓN

El síndrome de Vexas es una enfermedad autoinflamatoria producida por una mutación somática en el **gen UBA 1**, situado en el **cromosoma X**. Siendo la **anemia macrocítica la manifestación hematológica más frecuente**. A nivel de la médula ósea observamos vacuolas en las células precursoras más inmaduras, como son los promielocitos, mielocitos y blastos, y suelen aparecer entre 5-7 vacuolas por célula.

El tratamiento se basa en disminuir la actividad antiinflamatoria, siendo el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas el único tratamiento curativo hasta ahora, con el objetivo de erradicar las células con la mutación UBA1.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Adam Al-Hakim & Sinisa Savic (2023) An update on VEXAS syndrome, Expert Review of Clinical Immunology, 19:2, 203-215, DOI: 10.1080/1744666X.2023.2157262
2. Patel N, Dulau-Florea A, Calvo KR. Characteristic bone marrow findings in patients with UBA1 somatic mutations and VEXAS syndrome. Semin Hematol [Internet]. 2021;58(4):204-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2021.10.007>
3. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, Wang W, Trick M, Ombrello AK, et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. Blood Adv
4. Loeza-Urbe MP, Hinojosa-Azaola A, Sánchez-Hernández BE, Crispin JC, Apodaca-Chávez E, Ferrada MA, et al. Síndrome de VEXAS: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Reumatol Clin [Internet]. 2024;20(1):47-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2023.10.006>
5. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. Blood [Internet]. 2021 [citado el 10 de febrero de 2024];137(26):3591. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2021011455>

4.10 ALARGAMIENTO DEL TTPA ¿QUÉ OCURRE CUANDO SE PASA POR ALTO?

ALARGAMIENTO DEL TTPA ¿QUÉ OCURRE CUANDO SE PASA POR ALTO?

Puerta Vázquez C (1); Jaén P(1); Zapata E(1); Alonso D(1); Alejo E(1); Navarro JM(1); Fernández A(1); Fuentes C(1); Santos C(1); Clavo D (1); Malaver R (1); Alcubilla L (1); Martínez P (1); Riesco S (2); Gonzales A (2); Mendoza M^a C (2); González Porras JR (1,3); Bastida JM(1,3).

¹Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA); ²Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA); 3. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca (USAL)

INTRODUCCIÓN

La **hemofilia** es un trastorno hemorrágico generalmente de origen hereditario ligado al X que afecta predominantemente a varones. La **hemofilia A** consiste en **déficit del Factor VIII** y en la **hemofilia B** del **Factor IX**. El **diagnóstico** suele darse por **clínica hemorrágica** y alteración del **Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) alargado** que corrige en el test de mezclas, con posterior demostración del déficit del factor implicado. En función del nivel de actividad del factor se pueden clasificar en hemofilias leves (5-40%), moderadas (1-5%) o graves (< 1%). El **tratamiento estándar** es la **profilaxis**, cuyo objetivo es prevenir la aparición de sangrados. En los últimos años ha habido una evolución con la aparición de los factores de vida media prolongada y de anticuerpos miméticos del FVIII como el Emicizumab.

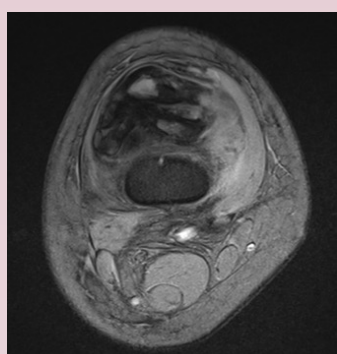
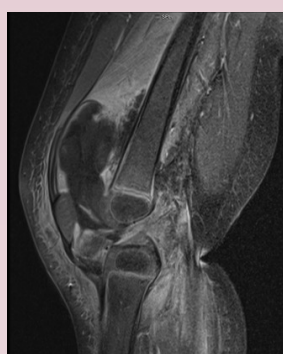
CASO 1

Lactante de 13 meses que presenta cojera, dolor a la flexión y rotación de cadera e inflamación en miembro inferior derecho, sin traumatismo previo y con fiebre de 38°C. Ingresa en Traumatología con sospecha de osteomielitis y a los pocos días se realiza artrocentesis pasando por alto la analítica inicial y obteniendo un líquido articular con las características de la **Tabla 1**

Líquido articular (27/11/23)	
Aspecto	Hemático
Glucosa (mg/dL)	24 ↓
Proteínas (g/dL)	4,3
Cristales	No
Hematíes (/uL)	54000
Leucocitos (/uL)	31962
Polimorfonucleares (%)	95
Mononucleares (%)	5

Tabla 1. Características líquido articular

Se contacta con el servicio de Hemostasia y se realiza estudio de factores que muestra una actividad de **F VIII del 5%**, compatible con **Hemofilia A moderada con fenotipo hemorrágico grave**. Se realiza RMN articular que confirma derrame articular y datos de sinovitis (*Imágenes 1 y 2*)



Imágenes 1 y 2. RMN de rodilla. Derrame articular hemático.

Desde el diagnóstico se instaura tratamiento con F VIII plasmático con mejoría clínica y la evolución analítica mostrada en la **Tabla 2**

	18/11/23	22/11/23	1/12/23	5/12/23	19/1/24
Hb (g/dL)	13,7	11,3	7,4	7,8	
Leucocitos (10 ³ /uL)	7,24	8,91	10,28	7,67	
Plaquetas (10 ³ /uL)	354	429	554	604	
PCR (mg/dL)	0,42	0,1	9,29	7	
Act. Protrombina (%)	128	146	105		
TP Ratio	0,91	0,86	0,95		
TTPA (seg)	41	38,8	40,7		
TTPA Ratio	1,56	1,47	1,55		
Factor VIII (%)			5	27,8	5 (valle)
Factor IX (%)			135		
FvWRAg (%)			147		
FvWRCo (%)			99		

Tabla2. Evolución analítica del paciente desde el inicio del cuadro

Posteriormente inicia **tratamiento profiláctico** con F VIII de vida media extendida, sin nuevos episodios de sangrado.

CASO 2

Lactante de 8 meses valorado en Urgencias por sangrado tras circuncisión en centro extrahospitalario. En su primera atención se extrae analítica y sutura la herida quirúrgica, es dado de alta pasando por alto el resultado analítico donde se objetivaba un alargamiento llamativo del TTPA. Vuelve a las pocas horas por resangrado y aumento de volumen en antebrazo. Tras la extracción analítica el paciente desarrolló un hematoma y síndrome compartimental en antebrazo con criterios de cirugía urgente (**Imagen 3**).



Imagen 3. Síndrome compartimental

En la analítica de urgencias se observa **anemización grave** y alteración de coagulación con un **TTPA de 75,3 seg** (TTPA ratio 2,86). Dada la indicación de cirugía urgente y las alteraciones analíticas se dosifican factores con unos niveles de actividad del **Factor IX < 1%**, compatible con **Hemofilia B grave**. Previo a cirugía **recibe Factor IX recombinante** de vida media estándar que permite el **tratamiento quirúrgico de la fascitis con el drenaje del hematoma a tensión (Imágenes 4 y 5)**. En la **Tabla 3** se representa la evolución analítica.



Imágenes 3 y 4. Tratamiento quirúrgico del síndrome compartimental (Quirófano y evolución posterior)

Don posterior	17/5/22	18/5/22	20/5/22	6/6/22
Hb (g/dL)	4,1	8,4	8,5	11,1
Reticulocitos (%)	5,6			2,7
Leucocitos (10 ³ /ul)	13,41	3,63	2,39	8,75
Plaquetas (10 ³ /ul)	313	192	306	387
Proteína C Reactiva (mg/dL)	0,06	0,36	0,42	
Act. Protrombina (%)	65,1	107		
TP Ratio	1,22	0,94		
TTPA (seg)	75,3	25,1	30,22	
TTPA Ratio	2,86	0,95	1,13	
Factor IX (%)	1	75,4	95,6	5,7
Factor VIII (%)	150,4			
FvWRAG (%)	123			
FvWRCo (%)	107			

Tabla 3. Evolución analítica desde el inicio del cuadro

Tras la cirugía se mantiene tratamiento con FIX con buena evolución y ausencia de resangrado. Fue dado de alta sin incidencias e inició **tratamiento profiláctico con factor IX de vida media extendida** que ha permitido su administración cada 10-14 días según farmacocinética.

CONCLUSIONES

- Debemos considerar el **diagnóstico de Hemofilia** ante un paciente con **sangrado y prolongación de TTPA**
- El **test de mezclas** y la **dosificación de factores** son claves a la hora del diagnóstico, aunque el **diagnóstico de confirmación es genético**
- Es **necesaria la validación por personal cualificado en hematología** de los resultados de las pruebas básicas de hemostasia para poder realizar diagnósticos precoces y evitar los manejos terapéuticos inapropiados.
- La **gravedad** se clasifica en función de la **actividad residual del factor deficitario**, aunque **es más importante el fenotipo hemorrágico** de cada paciente.
- El **tratamiento en hemorragias debe instaurarse lo más precozmente posible**

BIBLIOGRAFÍA

- Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Madrid: Arán; 2022
- Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. The Lancet. julio de 2016;388(10040):187-97.
- Santavista A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. agosto de 2020;26(S6):1-158.
- Hermans C. Guidelines for the prophylaxis of haemophilia A and B: new horizons and ambitions. Br J Haematol. septiembre de 2020;190(5):643-4.
- Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 26 de marzo de 2015;125(13):2038-44.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 26 de mayo de 2016;374(21):2054-64.
- Rayment R, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. Br J Haematol. septiembre de 2020;190(5):684-95.
- Carcao M. The Diagnosis and Management of Congenital Hemophilia. Semin Thromb Hemost. 25 de septiembre de 2012;38(07):727-34.

4.11 ALTERACIÓN DE LA MARCHA, NEUTROPENIA GRAVE Y LESIONES CUTÁNEAS, ¿DÓNDE ESTÁ LA CONEXIÓN?

XLII CONGRESO ANUAL SCLHH | 15 y 16 de marzo 2024 ZAMORA

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



ALTERACIÓN DE LA MARCHA, NEUTROPENIA GRAVE Y LESIONES CUTÁNEAS, ¿DÓNDE ESTÁ LA CONEXIÓN?

Hospital Universitario 12 de Octubre

C.T FUENTES, D. CLAVO, A. FERNÁNDEZ, C. SANTOS, R.J. MALAVER, M. SANCHEZ, C. PUERTA, P. GARCÍA, E.G. ZAPATA, D. ALONSO, E. ALEJO, JM. NAVARRO, B. REY, C. BATISTA, S. RODRÍGUEZ, ML. PEREZ, A. RODRÍGUEZ, A. GARCIA, A. CABERO, A.A. MARTIN, A. AVENDAÑO, M. CABRERO, C. DE RAMON, A. SANCHEZ, N.C. GUTIERREZ

INTRODUCCIÓN:

El virus linfotrópico de células humanas (HTLV-1) es un retrovirus del género Deltaretrovirus. Sus manifestaciones clínicas muy heterogéneas. Sin embargo, se asocia de forma característica a dos entidades: la Leucemia/Linfoma T del adulto (L/L T-A) y la paraparesia espástica tropical.

HISTORIA CLÍNICA :

ANTECEDENTES: ♀ 79 años. Originaria de República Dominicana. Vejiga neurógena con infecciones urinarias de repetición de varios años de evolución y tuberculosis en la infancia.

MOTIVO DE CONSULTA: Síndrome constitucional, alteración de la marcha y dolores óseos generalizados.

EXPLORACIÓN FÍSICA: nódulos infiltrativos en cara, cuello y escote.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA: Bradipsiquia, marcha inestable y Reflejos osteotendinosos exaltados.

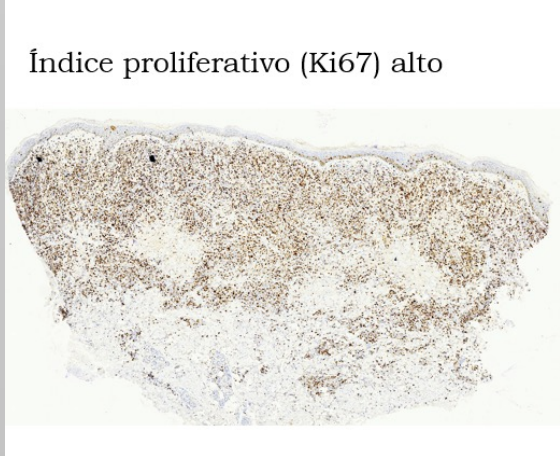
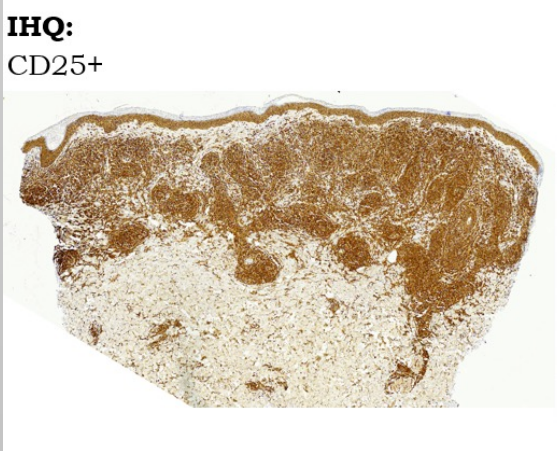
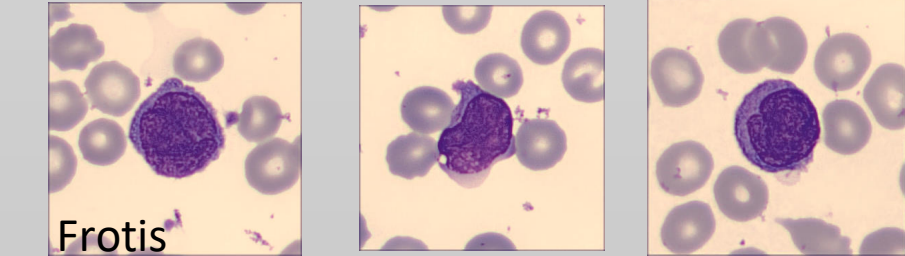
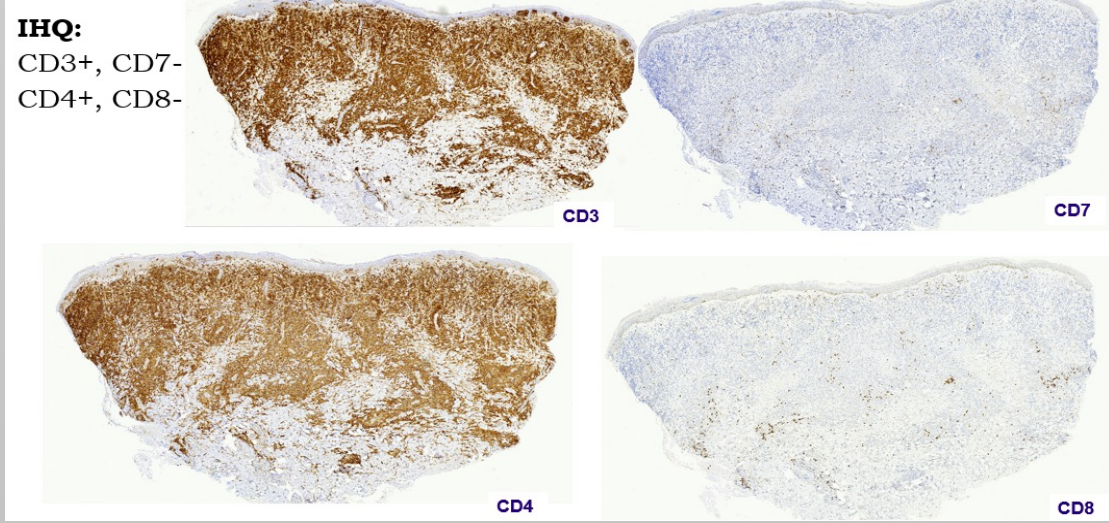


HALLAZGOS DIAGNÓSTICOS:

ANALÍTICA: Hipercalcemia. Hemoglobina 9.2 g/dl y neutropenia con 430 neutrófilos/uL. Frotis con linfocitos de aspecto cerebriforme.

TAC SNC: sin alteraciones intracraneales

BIOPSIA DE LESIONES CUTÁNEAS



SEROLOGÍAS: anticuerpos para HTLV-1

CUADRO NEUROLÓGICO: persistía pese a corrección de hipercalcemia. LCR con serología positiva para HTLV1, sin infiltración de L/LT-A (por CMF)

LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO SECUNDARIO A HTLV-1 PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL

1º LINEA: mini-CHOP.

Tras C1 →PET/TAC con criterios de progresión.

2ª LINEA: TERAPIA ANTIVIRAL (INTERFERÓN Y ZIDOVUDINA) + MOGAMULIZUMAB.

Momento actual (C10): respuesta clínica, pero con 40% de linfocitos T patológicos en sangre periférica (CMF)

Conclusiones:

-L/LT-A asociado a HTLV-1 es una entidad poco frecuente, pero que debe plantearse en el diagnostico diferencial lesiones cutáneas sugestivas de afección linfomatosa que cursan con hipercalcemia, especialmente en pacientes de zonas endémicas.

-No hay estándar de tratamiento para esta patología. Se han empleado esquemas de poliquimioterapia así como terapia antiviral (interferón y zidovudina).

-El mogamulizumab es un fármaco con una tasa de respuestas superior al 40%. Sólo está aprobado en Japón en pacientes refractarios o en recaída.

1.Cook LB, Phillips AA. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood. 2021 Jan 28;137(4):459-70.
2. Wolf S, Vercruyssen M, Cook L. HTLV-1-related adult T-cell leukemia/lymphoma: insights in early detection and management. Curr Opin Oncol. 2022 Sep 1;34(5):446-53
3.Mercadal S, et al. Actualización del diagnóstico y el tratamiento de la leucemia/linfoma T del adulto. Medicina Clínica.2017Feb;148(4):176-80.
4. Bazarbachi A, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4177-83.
5. Cruickshank EK, et al. A neuropathic syndrome of uncertain origin: review of 100 cases. West Indian Med J.2008Dec;57(6):627-33.
6.Ishitsuka K, Yurimoto S, Tsuji Y, Iwabuchi M, Takahashi T, Tobinai K. Safety and effectiveness of mogamulizumab in relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. European J of Haematology. 2019 May;102(5):407-15.
7.Ishida T, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. Br J Haematol. 2015 Jun;169(5):672-82.

4.12 HOMBRE DE 80 AÑOS QUE PRESENTA NÓDULO PULMONAR Y MASAS EN TEJIDOS BLANDOS

XLII CONGRESO ANUAL

SCLHH

15 y 16 de marzo 2024
ZAMORA

ORGANIZA:



Hospital Universitario de Burgos

HOMBRE DE 80 AÑOS QUE PRESENTA NÓDULO PULMONAR Y MASAS EN TEJIDOS BLANDOS



Sacyl

Delgado Torres JC¹, Cuzco Cevallos AJ¹, Lucas Alberdi U¹, Rojo Andrea², Campuzano Saavedra V¹, Serra Toral F¹, Álvarez Nuño R¹, Cuevas Ruiz B¹, Cuevas Ruiz MV¹, De Vicente Cámara P¹, Dueñas Hernando V¹, Hermida Fernández GJ¹, García Díaz C¹, González López TJ¹, González Teodomiro AC¹, Labrador Gómez J¹, Olazábal Herrero J¹, Díaz Gálvez FJ¹.

Servicio de Hematología y Hemoterapia¹. Servicio de Medicina Interna². Hospital Universitario de Burgos.

INTRODUCCIÓN

La nocardiosis, es una enfermedad causada por actinomicetos, gram positivos, aerobios, parcialmente ácido-alcohol resistentes.¹ El género *Nocardia* es un grupo ubicuo de bacterias ambientales, de las cuales *N. farcinica* causa la mayoría de las infecciones invasivas. Suele ser un patógeno oportunista presentándose típicamente en pacientes inmunodeprimidos con neoplasias malignas, linfomas, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, trasplante de órganos sólidos y células madre hematopoyéticas, así como los que reciben tratamiento con corticoides a largo plazo.

CASO CLÍNICO

MC: dolor en codo izquierdo posterior a traumatismo local.
AP: Varón de 80 años, HTA, DM2:

- Linfoma del manto IV A (2001) tratado con HyperCVAD y Rituximab sem x 4 en RC. 1ª recaída (2022) estadio IV A X abdominal en tratamiento con Ibrutinib en RP metabólica.
- GMSI IgG K (2013) que inicia tratamiento por GN membranoproliferativa (2017) posiblemente asociada a depósito de cadenas K con CyBorD x6 sin objetivarse respuesta, en hemodiálisis.
- Mastocitosis sistémica indolente sin lesión cutánea (mutación KIT de baja carga alélica en MO). Ingreso en PSQ (2022) por ideación autolítica por prurito intenso.

EXPLORACIÓN FÍSICA: signos de flogosis en codo izquierdo, con zona central fluctuante, limitación de los movimientos articulares activos y pasivos. Pulso distal presente.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- **HEMOGRAMA:** Hb: **8.3 g/dL**, Leucocitos $8.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (neutrófilos $4.6 \times 10^3/\mu\text{L}$), PLQ $124.0 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- **BIOQUÍMICA:** FG (CKD-EPI) **8 mL/min/1,73m²**, Gluc 236 mg/dL, Urea 121 mg/dL, **Creatinina 6.34 mg/dL**, Bil.T 0.3 mg/dL, GOT 13 UI/L, LDH 201.0 UI/L, **PCR 175 mg/L**.
- **PET-TC:** **Nódulo pulmonar de nueva aparición en LII**, sugestiva de malignidad (DS 5). **Dos nuevas masas de partes blandas hipercaptantes retropectoral derecha y en codo izquierdo (DS 5).**

EVOLUCIÓN

Infección de piel y partes blandas a nivel de codo izquierdo en paciente portador de FAVI húmero-cefálica, iniciando tratamiento antimicrobiano de amplio espectro con betalactámicos, debido a la evidencia de nuevas imágenes hipercaptantes a nivel pulmonar y cutáneo en PET-TC que no se encontraban en estudios previos, con datos ecográficos de colección sugestiva de absceso se realiza ligadura de FAVI y drenaje recogiendo muestras microbiológicas donde se aísla el cultivo bacteriológico *Nocardia Farcinica* sensible a betalactámicos y quinolonas recibiendo tratamiento durante 28 días en total.

Presentando evolución tórpida asociado a dolor en hombro derecho con necesidad de re-intervención para drenaje de la zona y artrotomía de hombro donde, donde se obtiene material purulento con aislamiento microbiológico de *E. coli* sensible, iniciando terapia antimicrobiana ante la presencia de artritis séptica.

Se reevalúa el paciente en conjunto con la unidad de infecciosas, debido al hallazgo de *N. farcinica* en codo izquierdo y la aparición del nódulo pulmonar, balanceando riesgo/beneficio en paciente inmunodeprimido se decide tratamiento con Levofloxacino + TMP-SMX durante 6 meses y reevaluación posterior debido a la posibilidad de →

NOCARDIOSIS DISEMINADA

El paciente a los 6 meses del diagnóstico presenta infección aguda por SARS-CoV-2 y neumonía bacteriana asociada, presentando mala evolución por sepsis respiratoria que finalmente fallece.

DISCUSIÓN

La infección por *Nocardia spp.* se presenta principalmente como enfermedad pulmonar, seguida de infección diseminada, afectación extrapulmonar y enfermedad primaria de la piel y tejidos blandos.³

El inicio de los síntomas puede ser subagudo o crónico, por lo que independientemente del estado inmunológico del paciente, el aislamiento de *Nocardia spp.* ya sea del tracto respiratorio u otro sitio corporal, no debe considerarse como un organismo contaminante o comensal.²

Las sulfamidas han sido el tratamiento de la nocardiosis desde la década de 1950, sin embargo, actualmente no existe consenso sobre el tratamiento óptimo por lo tanto la recomendación de tratamiento antimicrobiano depende de patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos in vitro por lo que el tratamiento debe de individualizarse.¹

La duración del tratamiento es generalmente prolongada para disminuir el riesgo de recaída de la enfermedad, en pacientes inmunodeprimidos y aquellos con enfermedad del SNC deben recibir al menos 12 meses de terapia antimicrobiana con el seguimiento clínico adecuado, siendo el tratamiento con TMP-SMX una profilaxis eficaz.

CONCLUSIONES

la nocardiosis es una enfermedad poco frecuente con características clínicas inespecíficas y polimorfas, por lo que en un paciente inmunodeprimido con afectación cutánea y pulmonar hay que plantearse un amplio espectro de diagnósticos diferenciales. Esto demuestra la necesidad de un alto grado de sospecha, focalizando en la investigación clínica, de laboratorio y manejo de la nocardiosis diseminada, ya que el incremento progresivo del número de pacientes que reciben terapias inmunosupresoras garantiza que la *Nocardia spp* seguirá siendo un patógeno a considerar en este tipo de pacientes. Es importante instaurar el tratamiento según la susceptibilidad y mantener durante un tiempo prolongado, así como la profilaxis para prevenir recaídas de la enfermedad

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuke Hayashi, Takamasa Kitajima, Satoshi Marumo and Motonari Fukui. Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Becoming Apparent during Treatment of Pulmonary Abscess and Empyema Caused by Nocardia asiatica: A Case Report and Review of the Literature. Intern Med 61: 2227-2232, 2022 (DOI: 10.2169/internalmedicine.8428-21).
2. John W. Wilson, MD. Nocardiosis: Updates and Clinical Overview. Mayo Clin Proc. 2012;87(4):403-407.
3. Esperanza Lepe-Balsalobre. Ricardo Rubio-Sánchez. Rocío Cabra-Rodríguez. Bacteriemia por nocardiosis pulmonar diseminada. Revista Española de Quimioterapia doi:10.37201/req/040.2021
4. Ili Margalit, David Lebeaux, Ori Tishler, Elad Goldberg, Jihad Bishara, Dafna Yahav, Julien Coussement. How do I manage nocardiosis? Clinical Microbiology and Infection. Volume 27, Issue 4, April 2021, Pages 550-558. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.019>



HIPOFIBRINOGENEMIA EN EL ADULTO ¿PRIMARIA O SECUNDARIA?

Dra. E. Zato Hernández, Dra. M. Suito Alcántara, Dra. A. Blum Dominguez, Dra. V. Reyes Rodríguez
H. Recoletas Campo Grande. Grupo Recoletas (Valladolid, Zamora, Palencia, Segovia).

ANTECEDENTES PERSONALES:

Mujer, 69 años, NAMC. Tiroiditis autoinmune. Accidente isquémico transitorio (AIT). FA paroxística. No clínica hemorrágica (2 partos, intervenciones quirúrgicas).

MOTIVO DE CONSULTA: Alteración de la coagulación tras AIT.
TP largo con TTPA normal. Déficit leve V en estudio antiguo.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- TP largo y TTPA normal.
- Estudio factorial completo de ambas vías normal.
- **Fibrinógeno : 48 mg/dl** (200-400), repetido, 44 mg/dl.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HIPOFIBRINOGENEMIA SEVERA:

- **Causa secundaria:** estudio de neoplasia oculta, analítica completa, serologías víricas, despistaje de enfermedades autoinmunes, trombofilia, etc, sin hallazgos .
- **Causa primaria (congénita):** más probable. Hermana con cifras similares de fibrinógeno.

EVOLUCIÓN:

“Contraindicación anticoagulación”

2º AIT por FA paroxística:



Cierre percutáneo de orejuela + cardioversión farmacológica

Síncope, síndrome de bradi-
taquicarida, FA, TEP + TVP



1º Filtro de vena cava - trombosis aguda

2º Anticoagulación con HBPM

3º Anticoagulación con ACOD (Apixaban)

No complicaciones hemorrágicas,
buena respuesta en trombos
Estabilización cardiaca.

CONCLUSIONES:

- Si hipofibrinogenemia severa adulto: diagnóstico diferencial causa primaria/secundaria (CID, infección, neoplasia, etc).
- Si causa primaria: probable congénita. Estudio familiar/estudio genético si disponible, coagulación completa.
- **Hipofibrinogenemia congénita (+/- Disfibrinogenemia):** Enfermedad rara. Clínica variable: asintomática/diátesis hemorrágica/clínica trombótica (arterial y venosa)
- Tratamiento: Individualizado. Valorar clínica /riesgo hemorragia
- Reposición con fibrinógeno intravenoso (prevención y tratamiento hemorragias, profilaxis previa a cirugías y procedimientos, etc)
- Anticoagulación (trombosis) – valorar beneficio/riesgo (HBPM vs otros)

4.15 TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTE CON HEMOFILIA A

TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTE CON HEMOFILIA A

de las Heras Sacedo, H.; Gómez Lacuey, A.; Llopis Giménez, A.; Pozas Mañas, M.A.; Carpizo Jiménez, N.; Campano García, A.; Bourgeois, M.L.; Fernández Fernández, E.; Bonis Izquierdo, E.; Gutiérrez Pérez, O.; Angomas Jiménez, E.B.; Martín Antorán, J.M.; González Mena, B.; Fernández Fontecha, E.; Cantalapiedra Díez, A.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

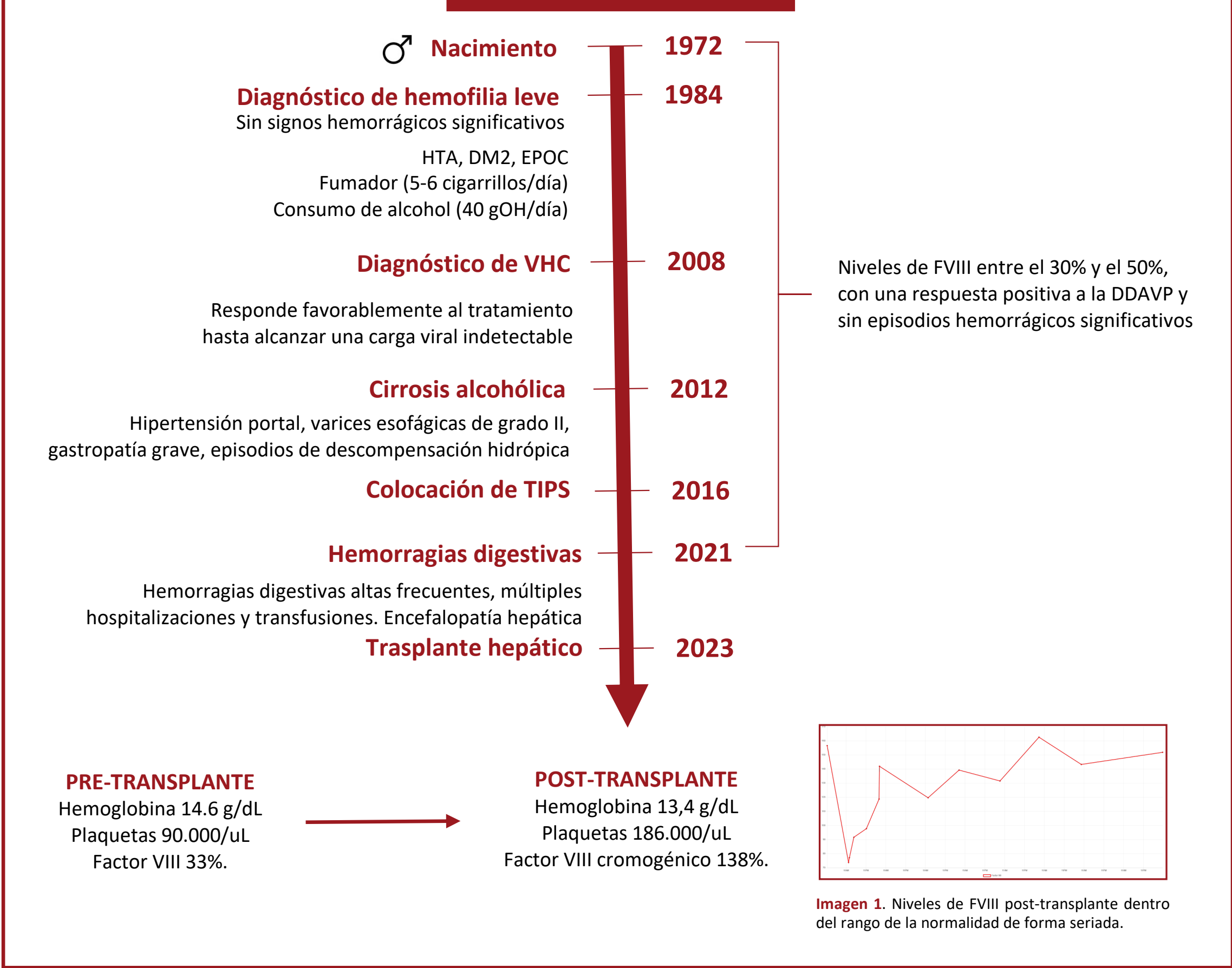
INTRODUCCIÓN

La hemofilia A es originada por un déficit del Factor VIII (FVIII). El ARNm que dirige la síntesis de la proteína VIII se ha localizado en distintos órganos, incluidos los riñones, el endotelio vascular y el tejido linfático, aunque es en el hígado el principal productor. Debemos sospecharlo en varones con historial de sangrados y un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), confirmando al medir los niveles de FVIII en el plasma, clasificándolo según el déficit en severa, moderada o leve.

El tratamiento de la hemofilia ha implicado tradicionalmente la reposición del factor deficitario, produciendo esto que muchos pacientes durante las décadas de 1980 y 1990 adquirieran infecciones por el VIH, el VHB y el VHC, mediante el uso de concentrados de factores de coagulación liofilizados, pudiendo producir a largo plazo cirrosis y sus complicaciones asociadas.

Hoy en día, el trasplante hepático se contempla como una alternativa terapéutica viable para abordar la insuficiencia hepática causada por la complicaciones de la cirrosis, ofreciendo además la posibilidad de una corrección simultánea de la hemofilia.

PRESENTACIÓN DEL CASO



DISCUSIÓN

Si un paciente con hemofilia experimenta una hemorragia digestiva se recomienda administrar y mantener elevados los niveles del FVIII hasta que se resuelva la hemorragia, además de la administrar agentes antifibrinolíticos, así como seguir los niveles de hemoglobina para el manejo de la anemia o shock hipovolémico y, si se considera necesario, realizar una endoscopia. Estas medidas conllevan un aumento significativo en los costos y afectan negativamente a la calidad de vida del paciente.

Múltiples investigaciones han evidenciado cómo el trasplante hepático en pacientes con hemofilia hace que se normalicen los niveles de FVIII, como ocurrió en este caso. No se han identificado riesgos adicionales significativos para los pacientes con hemofilia que se someten a un trasplante, concluyendo que la hemofilia no representa una contraindicación para este procedimiento.

En España, más del 50% de los trasplantes hepáticos llevados a cabo fueron por cirrosis, ya sea de origen alcohólico (32.2%) o por VHC (21.3%). La tasa de supervivencia del injerto hepático es del 75% tras cinco años después del trasplante. Esto no solo mejora el pronóstico global del paciente, sino que también puede contribuir a una reducción en los costes relacionados del tratamiento crónico de la hemofilia.

CONCLUSIÓN

El trasplante hepático es una posible opción para pacientes con enfermedades hepáticas crónicas en los que esté indicado y que asocien hemofilia, ya que conlleva una mejoraría de los niveles de factor VIII, generando un impacto significativo en su calidad de vida y un ahorro de recursos.

REFERENCIAS

- Mazurkiewicz-Pisarek A, et al. The factor VIII protein and its function. Acta Biochim Pol. 2016;63(1):11-16
- Benítez C, et al. Liver transplantation in hemophilia A. Report of one case. Rev Med Chil. 2019 Mar;147(3):378-383
- Memoria general de resultados 2021. Registro español de trasplante hepático.

4.16 UN HALLAZGO POCO FRECUENTE EN CITOLOGÍA

UN HALLAZGO POCO FRECUENTE EN CITOLOGÍA

de las Heras Sacedo, H.; Gómez Lacuey, A.; Llopis Giménez, A.; Bourgeois, M.L.; Martín Vaquerizo, M.E.; Carpizo Jiménez, N.; Campano García, A.; Fernández Fernández, E.; Bonis Izquierdo, E.; Gutiérrez Pérez, O.; Angomas Jiménez, E.B.; Martín Antorán, J.M.; González Mena, B.; Pozas Mañas, M.A.; Fernández Fontecha, E.; Cantalapiedra Díez, A.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

INTRODUCCIÓN

La **macroglobulinemia de Waldeström** (MW) es un síndrome linfoproliferativos (SLP) caracterizado por la presencia de un linfoma linfoplasmocítico en la médula ósea y, ocasionalmente, en otros tejidos linfoides, que se caracteriza por la capacidad de las células B tumorales de producir y secretar altos niveles de IgM monoclonal en el suero.

Aunque es una enfermedad poco común, con una incidencia en occidente de 4,5 casos por millón de habitantes al año, representa aproximadamente el 2% de todas las gammopatías monoclonales y el 6% de todos los SLP-B.

Según los hallazgos en el hemograma, hemostasia, proteinograma y estudio medular podemos llegar a su diagnóstico diferencial, teniendo como hallazgo inusual pero distintivo de la MW, los cuerpos de Dutcher en la médula ósea, como en este caso, lo que le hace particularmente especial.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Motivo de consulta:

Paciente derivado desde el servicio de Nefrología por hallazgo analítico de gammapatía monoclonal IgM kappa.

Antecedentes:

Ausencia de alergias medicamentosas conocidas.
-HTA. Ex-fumador desde hace 18 años.
-Trasplante renal de cadáver en 2002 por IRC terminal secundaria a poliquistosis hepato-renal. Poliglobulia.

Tratamiento habitual:

Enalapril 20 mg/d, Doxazosina 4 mg/d, AAS 100 mg/d, Alopurinol 100 mg/d, Sirolimus 1 mg-0.5mg días alternos, Prednisona 5 mg/d.

Enfermedad actual:

Paciente de 62 años derivado desde el servicio de Nefrología por hallazgo de componente monoclonal en analítica de control. No síntomas CRAB. Asintomático.

Exploración física:

Consciente, orientado, colaborador. BEG.
No adenopatías palpables.
Tórax: Rítmico. Estertores crepitantes en base izquierda.
Abdomen: Globuloso, depresible, no doloroso. RHA+.
EEl: No edemas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma: Hb: 18.4 g/dL. Hto: 55.5%, Leucocitos: 8.300/microL, plaquetas: 257.000/microL. VSG: 28 mm.

Coagulación, bioquímica, FR, ferritina, B12, ácido fólico, serologías VHB, VHC, VIH, perfil tiroideo: normales.

Cadenas ligeras libres en suero: IgG: 878 mg/dL, IgA: 85 mg/dL, IgM: 2030 mg/dL. Beta 2 microglobulina: 3,5 mg/L. PICO Monoclonal 1,3 g/dL. Cadenas Kappa libres: 54,;. Cadenas Lambda libres: 15. Índice kappa/lambda: 3.6.

Cadenas ligeras libres en orina: Cadenas kappa libres: 1.1. Cadenas lambda libres: 0.1. Índice kappa/lambda: 11.

TAC TAP: No adenopatías significativas. Múltiples imágenes quísticas en parénquima hepático y riñones primitivos en relación con una poliquistosis hepatorenal. Riñón trasplantado con morfología normal.

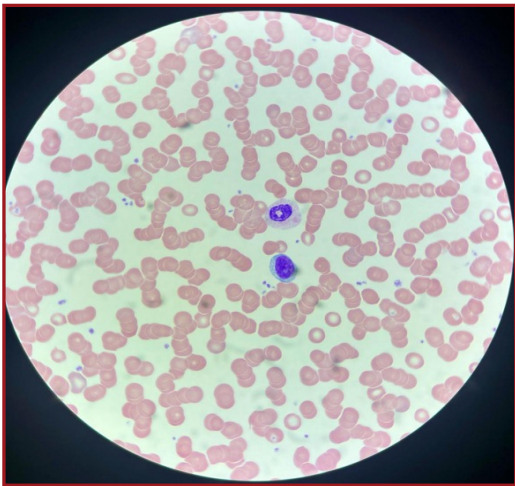
Biopsia de grasa abdominal: negativa para amiloidosis.

Frotis de sangre periférica: hematíes en pilas de monedas (fenómeno de Rouleaux).

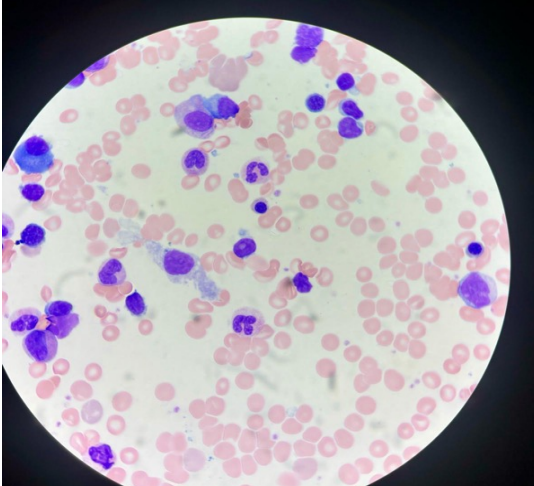
Citometría de flujo: Infiltración medular 36% de células B clonales sIgG Kappa+, CD19+, CD5-, CD20++, CD38+, CD79b+, CD10-, CD23-.

Biología molecular: MYD88 +. CXCR4-.

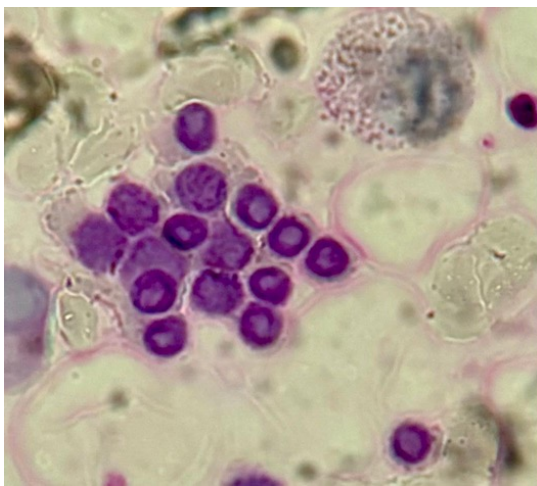
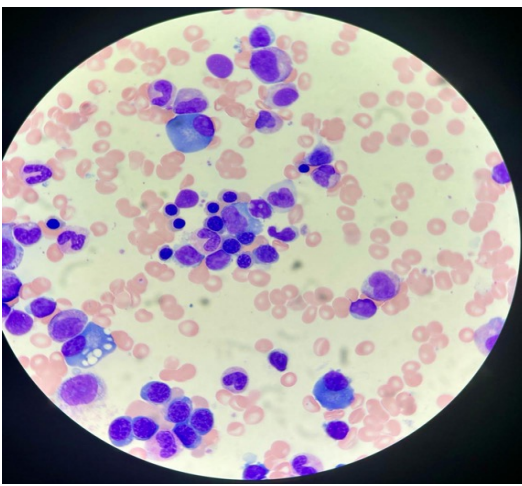
Aspirado de médula ósea: Infiltración 37% linfoplasmocitos: tamaño pequeño, relación núcleo-citoplasma aumentada, núcleo de contorno regular con cromatina densa, algunos con cuerpos de Dutcher, escaso citoplasma. 3% de células plasmáticas de tamaño mediano con pérdida del arcoplasma, citoplasma poco basófilo, núcleo con cromatina en rueda de carro. Algún mastocito aislado. Serie eritroide disminuida en todos los estadios madurativos. Serie mieloide disminuida a predominio de polimorfonucleares. Serie megacariocítica en proporción normal. Sistema monocito macrófago en proporción adecuadas ligero aumento de detritus celulares.



Linfoplasmocito S.P



Linfoplasmocitos con cuerpos de Dutcher M.O May-Grünwald-Giemsa



Pas

CONCLUSIONES

La Macroglobulinemia de Waldeström (MW) requiere un diagnóstico diferencial cuidadoso, especialmente con otros linfomas B que también presentan bandas monoclonales séricas IgM como el linfoma de la zona marginal esplénica, la MW incipiente, la GMSI y con el linfoma del manto cuando existe un inmunofenotipo con CD23+ y CD5+.

Debemos sospechar MW ante pacientes con un pico monoclonal de IgM en la electroforesis de proteínas séricas, con signos y síntomas de hiperviscosidad y anemia, con un frotis de sangre periférica con el fenómeno de Rouleaux y con linfoplasmocitos (células linfoides con más citoplasma que un linfocito pequeño normal, con el núcleo ligeramente excéntrico), lo cual observamos en este caso.

Los cuerpos de Dutcher fueron descritos en 1959 y son inclusiones citoplasmáticas de Ig que se invaginan en el núcleo, PAS+, importantes para el diagnóstico diferencial de la MW, especialmente por su distinción de la LLC atípica con células linfoplasmocitoides. En varias revisiones de casos, no se han observado estos cuerpos en la mayoría de ellos, siendo un hallazgo inusual pero distintivo de la MW, lo que hace a este caso particularmente especial.

4.17 TROMBOFILIA CONGÉNITA DE ALTO RIESGO EN TROMBOSIS VENOSA: NUESTRA EXPERIENCIA





Complejo Asistencial
Universitario de León



HEMATOLOGÍA

XLII
CONGRESO ANUAL

SCLHH



TROMBOFILIA CONGÉNITA DE ALTO RIESGO
EN TROMBOSIS VENOSA: NUESTRA EXPERIENCIA

Rodríguez García JA, Cadenas Alonso P, Martínez Robles V, Jano Fernández V, García Furones J, Gilabert Gutiérrez MC, Sahelices Iglesias MY, Arefi Sanaei M, González Laguna S, Echevarría Lorenzo L, Martín García A, Machado González MA, Almela Gallego A, Rodríguez García MA.

Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia.

OBJETIVOS

Analizar si existen diferencias entre el perfil epidemiológico y comportamiento clínico de los pacientes con trombosis venosa que tienen trombofilia congénita de muy alto riesgo (RR>50) o sin ella.

MÉTODO

Estudio retrospectivo observacional del perfil epidemiológico, factores desencadenantes y tendencia a la retrombosis en **1.431 pacientes** con trombosis venosa, comparando entre alteraciones genéticas de muy alto riesgo (combinaciones o polimorfismos en homocigosis -A.R.-) y de riesgo estándar (R.E.) Se aplica la prueba de Chi-cuadrado para la medida del efecto.

RESULTADOS

En **29 pacientes** (2%) se identificó trombofilia congénita de muy alto riesgo. La media de edad de presentación de la trombosis fue ligeramente inferior en ellos (47,9 vs. 50,4 años, NS) aunque con diferencias según la localización. Con la excepción de las trombosis cerebrales y las TVP distales en los pacientes de A.R., todas resultaron más frecuentes en varones (M/F: 1,22). Predominaron las trombosis no provocadas excepto en miembros superiores, aunque con diferencias por nivel de riesgo.

Las trombosis de localización menos habitual (*abdominal y cerebral*) fueron ligeramente más frecuentes en pacientes con polimorfismos de alto riesgo (13,8% vs. 9,8%, NS); al igual que las retrombosis, aunque sin diferencias (24,1 vs. 21,6%, NS). Fue habitual la acumulación de factores de riesgo cardiovascular, pero más evidente en los pacientes con trombofilia congénita de alto riesgo (69% vs. 52%, NS).

%	TEP		TVP Proximal		TVP Distal		TVP MMSS		TVP Porto-mesentérica		TVP Senos venosos cerebrales	
	R.E.	A.R.	R.E.	A.R.	R.E.	A.R.	R.E.	A.R.	R.E.	A.R.	R.E.	A.R.
n	601	10	159	3	436	12	68	0	105	4	33	0
Edad												
Media (años)	51.1	52.8	49.2	48.7	49.8	42.9	44.1	-	54.4	58.5	43.6	-
% ≤50 años	45.3	30.0	45.3	66.7	52.5	83.3	64.7	-	34.9	0	60.6	-
										(p<0.05)		
Género												
% Masculino	54.0	60.0	52.5	66.7	54.2	41.7	57.3	-	65.1	75.0	39.4	-
Etiología												
% Idiopáticas	54.0	60.0	46.9	66.7	50.4	50.0	35.3	-	57.8	25.0	69.7	-
										(p<0.05)		
FRCv ≥1	46.9	50.0	43.4	66.7	67.2	83.3	36.8	-	50.5	75.0	30.3	-
										(p<0.05)		
Repetición	13.3	20.0	26.5	33.3	32.1	33.3	27.9	-	13.8	0	0	-
										(p<0.05)		

R.E.: Riesgo estándar A.R.: Alto riesgo FRCv: F. Riesgo cardiovascular

	RIESGO ESTÁNDAR		ALTO RIESGO	p<0,05
	TVP Grandes vasos	TVP Global		
n	1369	1402	29	NS
Edad				
Media (años)	50.4	50.2	47.9	NS
% ≤50 años	48,5	48,7	51,7	NS
Género				
% Masculino	54.9	54.6	55.2	NS
Etiología				
% Idiopáticas	51.4	51.8	51.7	NS
FRCv ≥1	52.6	52.1	69.0	NS
Repetición	21.6	21.0	24.1	NS

FRCv: F. Riesgo cardiovascular

CONCLUSIONES

1.- La existencia de trombofilia congénita de alto riesgo se detecta en torno al **2%** de los pacientes estudiados por eventos trombóticos.

2.- En concordancia con lo publicado, la trombofilia congénita de alto riesgo se asocia a **trombosis en jóvenes**; aunque, en nuestra experiencia, únicamente la cuarta parte de ellas sucedieron antes de los 40 años, siendo la media de edad **únicamente 2-3 años menor** que la de la población sin trastornos congénitos (NS).

3.- **El desarrollo de retrombosis es menor del esperado**, superando únicamente en un 3% al observado en los pacientes con riesgo estándar (NS).

4.- La mayor tendencia a presentar trombosis en localizaciones poco habituales es también discreta en nuestra experiencia; lo que en conjunto permitiría sugerir que, con la prevención adecuada que elimine otras causas desencadenantes, **el riesgo trombótico en estos pacientes no varía significativamente respecto a los que no tienen trombofilia congénita de alto riesgo.**

BIBLIOGRAFÍA

- Connors JM. *N Eng J Med.* 2017;377(23):2298.

- Moll S. *J Thromb Thrombolysis* 2015;349:367-78.

- Cohn DM, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD007069.

- Stevens SM, et al. *J Thromb Thrombolysis.*2016;41(1):154-164.

- Aracchillage DJ, et al. *Br J Haematol.* 2022;198(3):443-458.

- Campello E, et al. *Expert Rev Hematol* 2019;12:147-158.

- Stevens SM, et al. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 154-164.

- Dicks AB, et al. *J Clin Med.* 2024;13(2):362.

57

 **Volver a Índice**

4.18 PERFIL DE LAS TROMBOSIS VENOSAS: TODAS SIMILARES PERO DIFERENTES





Complejo Asistencial
Universitario de León



HEMATOLOGÍA

XLII
CONGRESO ANUAL

SCLHH



PERFIL DE LAS TROMBOSIS VENOSAS:
TODAS SIMILARES PERO DIFERENTES

Rodríguez García JA, Cadenas Alonso P, Martínez Robles V, Jano Fernández V, García Furones J, Gilabert Gutiérrez MC, Sahelices Iglesias MY, Arefi Sanaei M, Machado González MA, Echevarría Lorenzo L, Martín García A, González Laguna S, Almela Gallego A, Rodríguez García MA.

Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia.

OBJETIVOS

Describir el perfil clínico-analítico y la prevalencia de los factores predisponentes de los pacientes con trombosis venosa en nuestro entorno y las diferencias según su localización.

MÉTODO

Estudio retrospectivo observacional en **1.229 pacientes**, comparando el perfil de los **1.019 pacientes con ETV de localización habitual** (TEP y TVP de los miembros inferiores) con el de otros **210 pacientes con ETV de otras localizaciones**. Se aplican las pruebas de Chi-cuadrado con IC95% y Odds Ratio para la medida del efecto.

RESULTADOS

La afectación en >50 años fue mayoritaria, excepto en las TVP de miembros superiores (MMSS) y de localización cerebral ($p<0,05$). En todos los tipos salvo las de localización cerebral se observó predominio en el sexo masculino (NS). La identificación de una causa desencadenante local fue lo habitual en las TVP MMSS ($p<0,05$) a diferencia del resto. La hepatopatía avanzada, los tratamientos hormonales y el sedentarismo fueron los factores más habitualmente identificados. En las trombosis abdominales se evidenció la mayor tendencia a la asociación a FR cardiovascular y al consumo de tabaco. La mayor prevalencia del grupo sanguíneo A a diferencia de lo que sucede con el grupo O ($p<0,05$) fue evidente en la mayoría.

Los AAF estuvieron presentes en un 15-20% (NS) y la trombofilia congénita en el 26%. La mayor deficiencia de AT, PC y PS se observó en las trombosis abdominales ($p<0,05$) y las TVP MMSS fueron las menos asociadas a mutación FVL/FII20210 ($p<0,05$).

La coexistencia de ≥ 4 factores de riesgo se observó en torno al 8%, desde el 0% ($p<0,05$) de las cerebrales hasta el 16% de las abdominales.

%	TEP y TVP MMII	TVP MMSS	$p<0,05$	Tromb. Abdom.	$p<0,05$	T.V. Senos cerebr.	$p<0,05$
n	1019	68	-	109	-	33	-
Repetit.	18.8	27.9	ns	13.8	ns	0.0	-
Edad	Media (md)	56.3 (52)	44.1 (40)	-	54.4 (57)	-	43.6 (44)
>50 años	52.9	35.3	$p<0,05$	65.1	$p<0,05$	39.4	ns
Sexo	Masculino	56.1	57.3	ns	65.1	ns	39.4
Etiología	Idiopáticas	53.4	35.3	$p<0,05$	57.8	ns	69.7
FRcv	Diabetes	8.0	13.2	ns	20.2	$p<0,05$	13.0
	HTA	24.5	26.5	ns	29.4	ns	21.2
	Dislipemia	30.4	22.1	ns	22.0	ns	18.2
	Ninguno	55.2	63.2	ns	48.6	ns	69.7
Tóxicos	Tabaco	44.9	36.8	ns	51.4	ns	30.3
Grupo S.	A	62.8	48.8	ns	56.8	ns	52.4
	B	11.3	9.8	ns	5.4	ns	4.8
	AB	6.7	4.9	ns	2.7	ns	9.5
	O	19.3	36.6	$p<0,05$	35.1	$p<0,05$	33.3

	TEP y TVP MMII	TVP MMSS	$p<0,05$	Tromb. Abdom.	$p<0,05$	T.V. Senos cerebr.	$p<0,05$
n	1019	68	-	109	-	33	-
AAF	0	85.2	89.7	ns	78.9	ns	93.9
	1	12.7	8.8	ns	15.6	ns	6.1
	2	1.6	1.5	ns	4.6	ns	0.0
	3	0.6	0.0	ns	0.9	ns	0.0
AT-III	si	3.8	5.9	ns	12.8	$p<0,05$	3.0
PC	si	1.1	0.0	ns	9.2	$p<0,05$	3.0
PS	si	3.8	3.0	ns	11.0	$p<0,05$	3.0
FVL	si	12.5	4.4	$p<0,05$	10.1	ns	0.0
FII20210	si	8.4	1.5	$p<0,05$	7.3	ns	9.1
Factores Riesgo*	Bajo (0-1)	46.9	52.9	ns	49.5	ns	78.8
	Mod (2-3)	44.6	39.7	ns	33.9	ns	21.2
	Alto (4-6)	8.5	7.4	ns	16.5	ns	0.0

*Fact. Riesgo: Secundarias, FRCv, tabaco, AAF, def. AT/PC/PS, homocist.>22, mutaciones FVL y FII20210.

CONCLUSIONES

1.- Pacientes **varones**, **mayores de 50 años**, y de **grupo sanguíneo A** son los principales candidatos a sufrir un evento trombotico venoso de forma general, aunque con marcadas diferencias.

2.- El perfil de riesgo de las de **localización cerebral es claramente diferente** al predominar en mujeres jóvenes y mostrar la mayor asociación a la mutación FII20210.

3.- **La existencia de una causa local es común en las de los miembros superiores**, mientras que en el resto predominan las idiopáticas; siendo los tratamientos hormonales y el sedentarismo los principales factores de riesgo.

4.- En las de localización abdominal es donde se identifica la mayor concurrencia de factores de riesgo relevantes: la hepatopatía severa como factor predisponente, mayor asociación a factores de riesgo cardiovascular y deficiencia de inhibidores naturales de la coagulación

5.- Hasta **en un 26% se observó trombofilia congénita** asociada y en el **15-20% la presencia de algún inhibidor antifosfolípido circulante**, lo que justifica la conveniencia de realizar estudio en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Chen Y, et al. *J Vasc Surg Ven Lymphat Disord.* 2023;11(1):52-60.

- Poudel S, et al. *Cureus* 2020;12(12),e11984.

- Navarrete S, et al. *Clin Exp Med.*2023;23(3):645-654.

- Wenger N, et al. *Thromb Res.* 2021;206:88-98.

- Registro RIETE: <https://www.riete.org/>.

- Campello E, et al. *Expert Rev Hematol* 2019;12:147-158.

- Frederick AA, et al. *Circulation* 2003;10723:19-16.

- Kawata E, et al. *Thromb Res.* 2021;202:90-95.



Volver a Índice

58

4.19 ANÁLISIS TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS FUERA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA EN EL AÑO 2023

XLII CONGRESO ANUAL

SCLHH

15 y 16 de marzo 2024 ZAMORA

ORGANIZA:



ANÁLISIS TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS FUERA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA EN EL AÑO 2023



HEMATOLOGÍA

Echevarría Lorenzo L, Ballina Martín B, Vidán Estévez MJ, Ahmadi Sabbagh A, Gilabert Gutiérrez C, Jano Fernández V, Marín García A, Díaz Villafañe J, Francisco Ravelo ME, Rodríguez García JA . Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN

Las plaquetas son los elementos sanguíneos esenciales para el control de las hemorragias. Los concentrados de plaquetas se transfunden para prevenir o tratar hemorragias en pacientes con defectos cualitativos y/o cuantitativos de las plaquetas. En la práctica clínica, el incremento del recuento de plaquetas recomendado puede no lograrse incluso con dosis elevadas de plaquetas. El riesgo de hemorragia en los pacientes con trombocitopenia grave es elevado, de forma que >50% de los enfermos presentarán algún grado de sangrado, siendo la mayoría de ellos leve.

La Guía 2015 sobre Transfusión de Componentes Sanguíneos (SETS) (1), recomienda la transfusión profiláctica si recuento de plaquetas: <10x10⁹/L en paciente adulto estable con trombopenia aguda, 20x10⁹/L en paciente pediátrico estable con trombopenia aguda y <5x10⁹/L en paciente adulto estable con trombopenia crónica.

Recomiendan la transfusión terapéutica ante (1): Alteración cualitativa y/o cuantitativa de plaquetas y hemorragia atribuible a ella (<50x10⁹/L con hemorragia grave), procedimientos invasivos mayores (incluidos by-pass coronarios incluso si están en tratamiento antiagregante) si <50x10⁹/L y <80x10⁹/L sobre sistema nervioso central o globo ocular, procedimientos menores si <20x10⁹/L, pacientes antiagregados si <50x10⁹/L, trombopenia de origen periférico si hemorragia grado 3 o 4 de la OMS y <50x10⁹/L, transfusión masiva y politraumatizados si <75x10⁹/L y alteraciones de la coagulación con hemorragia y plaquetas <50x10⁹/L.

OBJETIVOS

Determinar el grado de adecuación a las recomendaciones de práctica clínica de la Guía 2015 sobre Transfusión de Componentes Sanguíneos (SETS), de los procedimientos de transfusión de plaquetas indicados fuera del servicio de Hematología en el Hospital Universitario de León durante el año 2023.

RESULTADOS

Se evaluaron 277 peticiones de plaquetas, que se correspondieron a 201 pacientes. Se transfundieron un total 328 pooles plaquetas, siendo 7 ellos (lo que supone el 2.13%) de aféresis. El 20.3% de los pacientes fueron transfundidos en dos o más ocasiones. En el 10.8% de las casos se transfundieron dos o más pooles de plaquetas. El 71.7% eran varones y el 28.3% mujeres. La media de edad fue 69 años (0.08-93 años), con una mediana de 70 años. Los meses donde más peticiones se recibieron fueron de julio a noviembre (ambos inclusive, total de 5 meses), suponiendo el 52% del total. Los servicios más frecuentes fueron: reanimación cardiaca 20.2%, oncología 17.3%, cirugía cardíaca 16.24%, urgencias 8.3%, UCI 7.5%, medicina interna 5.05% y digestivo 3.9%. El resto de las peticiones representan el <2%.

Entre las tranfusiones profilácticas, el 17.7% el motivo fue infeccioso (sepsis o neutropenia febril), el 37.58% por disminución de cifra de plaquetas (trombocitopenia de causa no especificada, pancitopenia de causa no especificada y trombocitopenia post-quimioterapia) y 34.75% por intervención quirúrgica o procedimientos invasivos (tanto urgentes como programados). Cabe destacar que en el 4.95% el motivo fue tratamiento activo con HBPM o antiagregantes.

En el grupo de transfusiones profilácticas por sepsis o neutropenia febril, el 56% de los pacientes presentaban cifra de plaquetas < 20x10⁹/L. De las transfusiones profilácticas por trombocitopenia de causa no especificada, el 26.41% presentan < 10x10⁹/L y el 37.7% entre 11-20x10⁹/L. Entre las transfusiones profilácticas por cirugía o procedimiento invasivo, el 20.4% presentaba plaquetas <50x10⁹/L y el 12.2% de >51x10⁹/L. Dentro de este grupo, en 5 casos el motivo fue la colocación de catéter venoso central o punción lumbar, presentando el 60% de ellas plaquetas >20x10⁹/L, no constando la cifra en el 40% restante. Por último, el 60% de las peticiones por tratamiento activo con antiagregantes presentaban plaquetas en rango de normalidad, desconociéndose la cifra del 40% restante.

Dentro de las transfusiones de carácter terapéutico, en el 26.66% de los casos las plaquetas fueron <50x10⁹/L y el 26.66% de >51x10⁹/L (no cumplían criterios de transfusión). No constaba la cifra de plaquetas en el 46.66% de los casos. Entre las indicaciones terapéuticas más frecuentes, destacaron los sangrados post-quirúrgicos (37.33%), hemorragias digestivas (14.66%), epistaxis (8%), neurológicos (6.66%), hematuria (5.33%) y politraumatismos (5.33%). Cabe destacar que en el 4% la clínica hemorrágica se acompañaba con tratamiento antiagregante activo.

Entre las transfusiones en las que no constaba el motivo de petición, el 81.96% de los casos los servicios solicitantes fueron reanimación cardiaca y cirugía cardíaca. Además, en el 80.32% tampoco no constaba la cifra de plaquetas. Entre las que sí constaba la cifra de plaquetas, el 66.66% se encontraba por encima de 51x10⁹/L.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión retrospectiva de la transfusión de plaquetas de enero a diciembre de 2023. Se revisaron las peticiones enviadas al servicio de transfusión del Hospital de León y los datos proporcionados en las mismas, excluyendo las procedentes del servicio de hematología. Las variables evaluadas fueron: edad, sexo, servicio solicitante, tipo de petición (inmediata, urgente, ordinaria o reserva) diagnóstico principal e indicación de la transfusión y cifra de plaquetas pre-transfusional.

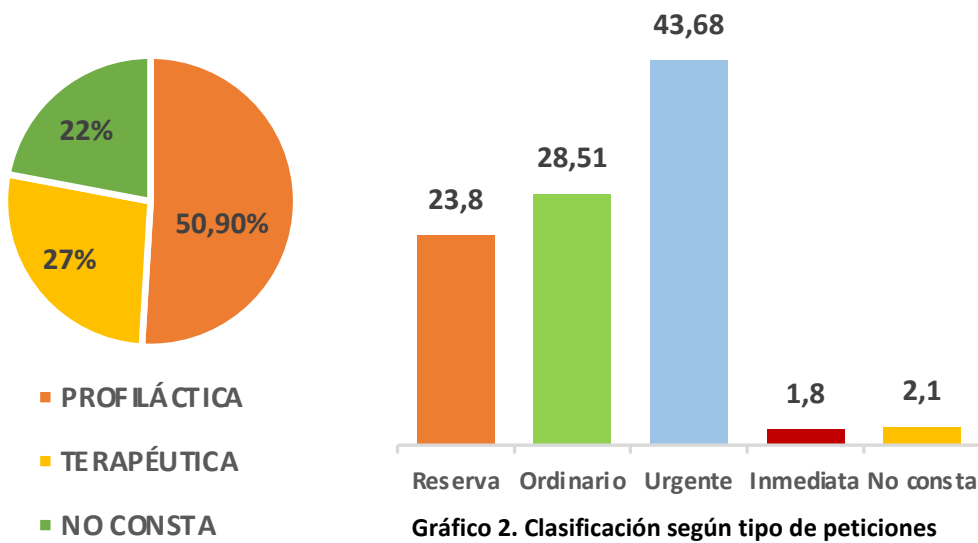


Gráfico 1. Distribución según indicación de transfusión

	Total peticiones	Profilácticas
<10 x10 ⁹ /L	10,1 %	12,76 %
11-20 x10 ⁹ /L	14,8 %	22,7 %
21-50 x10 ⁹ /L	8,3 %	12,76 %
51-80 x10 ⁹ /L	5,4%	8,51 %
>81 x10 ⁹ /L	10,8 %	3, 54%
No constaba	50,4 %	39,71 %

Tabla 1. Cifras de plaquetas en el total peticiones y transfusiones profilácticas.

	PROFILÁCTICAS	TERAPÉUTICAS
Cumplían Criterios	28,36%	29,33%
No cumplían criterios	29,78%	24%
No concluyente	41,84%	46,66%

Tabla 2. Resultados de adecuación a recomendaciones de las SETS.

CONCLUSIONES

La transfusión es una práctica segura pero no exenta de riesgos. Existe un mayor riesgo de reacción asociado a las plaquetas, debido al elevado riesgo de contaminación bacteriana causado por su almacenamiento (bolsas permeables al gas y a 22°C). Por ello, la indicación de transfundir plaquetas debe basarse tanto en el recuento, como en la historia clínica del paciente.

Tanto las transfusiones profilácticas de plaquetas como terapéuticas fuera del servicio de hematología, el empleo de las plaquetas es susceptible de mejora y optimización por parte de nuestro centro. Desconocemos el dato real dado que en el 55.95% de las peticiones se desconoce la cifra de plaquetas así como la situación clínica del paciente (inestabilidad hemodinámica, factores que aumenten el riesgo de sangrado), que se podría corresponderse con la urgencia de la transfusión.

Según las guías SETS 2015 en los pacientes sometidos a cirugía tipo by-pass coronario no se recomienda la transfusión profiláctica de plaquetas a menos que presenten una trombocitopenia con cifras <50x10⁹/L (2B). Esta recomendación incluye a aquellos pacientes que estén en tratamiento antiagregante (AAS, inhibidores del receptor P2Y12).

Sin embargo, en estas situaciones no solo hay que tener en cuenta la cifra de plaquetas sino también el riesgo global de hemorragia relacionada con el tipo y duración de la cirugía, la capacidad para controlar la hemorragia intraoperatoria, las posibles consecuencias de una hemorragia no controlada y la presencia de factores que puedan afectar a la función plaquetaria.

Dado que el servicio de cirugía y por ende, reanimación cardíaca, son los servicios más demandantes sería recomendable realizar un protocolo consensuado con ambos servicios.

Es necesario hacer hincapié en la importancia de la correcta cumplimentación de la petición de transfusión.

BIBLIOTECA

- Jiménez-Marco T, Arbona Castaño C, Bautista-Gili MA, et al. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 5ª ed. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular; 2015.
- Stanworth SJ y Shah A. How I use platelet transfusions. *Blood*. 2022;140(18):1925-1936.
- Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*. 2017;176:365–394.
- Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Chalayer E, et al. Platelet transfusion in adults: An update. *Transfusion clinique et biologique*. 2023;30:147–165



4.20 INFECCIÓN ACTIVA POR CITOMEGALOVIRUS REFRACTARIA A VARIAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE

XLII CONGRESO ANUAL SCLHH | 15 y 16 de marzo 2024 ZAMORA

ORGANIZA:  

INFECCIÓN ACTIVA POR CITOMEGALOVIRUS REFRACTARIA A VARIAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE.

Osorio Manyari, Miguel Angel; Torres Tienza, Ana; Jiménez Montero, Pablo; Carvajal Altamiranda, Stefania; Gonzalez Gonzalez, Sara; Marcellini Antonio, Shally; Olivier Cornacchia, Carmen; García Mateo, Aranzazu; Valencia Castillo, Sandra; Galán Álvarez, Pilar; Queizán Hernández, Jose Antonio.

Hospital General de Segovia

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es beta herpes virus, que como otros de este tipo, después de la primera infección, persiste de por vida, en forma latente.

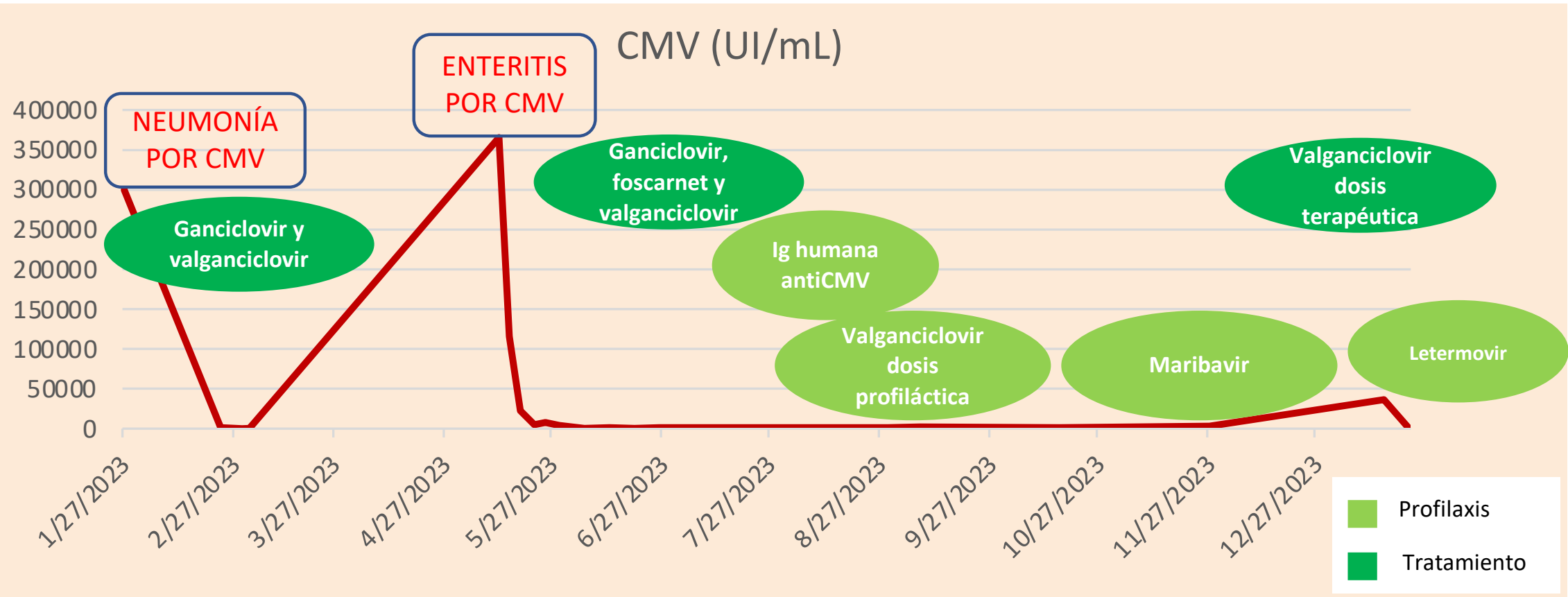
Los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad son: el uso de fármacos supresores de linfocitos, la hipogamaglobulinemia y los corticoides.

ENFERMEDAD ACTUAL

Mujer de 69 años diagnosticada de Mieloma múltiple desde el 2017, recibió TASPE en ese año, con serología positiva IgG CMV. Desde mayo 2022 en 3ª línea con daratumumab, pomalidomida y dexametasona (DPd).

En enero 2023 presenta neumonitis por citomegalovirus (CMV), recibió ganciclovir y valganciclovir, negativizado CMV. Sin embargo, en mayo de 2023 presenta una enteritis por CMV con 365415 UI/mL, recibió tratamiento con ganciclovir y foscarnet controlando la enfermedad. Al alta 4429UI/mL, no pudiendo reiniciar ciclos con Dpd por carga viral aún detectable.

RESULTADOS



TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Posteriormente por persistencia de carga viral detectable, aunque clínicamente asintomática, recibió terapia preventiva con valganciclovir, Inmunoglobulina humana anticitomegalovirus y ganmaglobulinas mensuales por inmunoparesia, no volviendo a desarrollar enfermedad, pero sin conseguir negativizar carga viral de CMV tras 6 meses de tratamiento.

Debido a esto, inició Maribavir en noviembre 2023. Al iniciar tratamiento, carga viral de CMV de 2907 UI/ml. Sin embargo, tras completar 8 semanas del mismo, presenta carga viral de 36205 UI/mL, permaneciendo asintomática, se pauta nuevamente valganciclovir a dosis 900mg cada 12 horas, una semana después disminuye carga viral a 419UI/mL, tras lo cual se inicia letermovir como profilaxis de reactivación. Asimismo, los resultados de resistencias de CMV obtenidos en último pico de carga viral detectaron cepas sensibles para la mutación de resistencia ul54 y ul97. En cuanto al mieloma múltiple, continúa con EMR negativa.

DISCUSIÓN

Presentamos a un paciente con tratamiento activo por mieloma múltiple, que posterior a dos cuadros graves asociados a CMV, presenta infección activa asintomática persistente por CMV, con cuantificación viral en torno a 1000 UI/mL, que le impide reiniciar tratamiento para su enfermedad hematológica. En los últimos 8 meses, recibió múltiples líneas de tratamiento con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, inmunoglobulina humana anticitomegalovirus y maribavir. Con este último, la carga viral aumentó a 36205UI/mL, lo que permitió realizar el estudio de CMV, que resultó sensible para ul54 y ul97 (No realizado previamente por carga viral insuficiente).

CONCLUSION

Creemos que el estudio de las mutaciones moleculares en CMV que confieren resistencia a los fármacos mencionados anteriormente debería realizarse en el primer episodio de enfermedad, debido al alto riesgo de recurrencia de CMV en estos pacientes, para así guiar una adecuada profilaxis o tratamiento.

4.21 CRISIS TÓNICO CLÓNICA Y BAJO NIVEL DE CONSCIENCIA COMO DEBUT DE UN TRASTORNO COAGULATIVO

XLII CONGRESO ANUAL SCLHH | 15 y 16 de marzo 2024 ZAMORA

ORGANIZA:



CRISIS TÓNICO-CLÓNICA Y BAJO NIVEL DE CONSCIENCIA COMO DEBUT DE UN TRASTORNO COAGULATIVO

Jiménez Montero, P¹; Torres Tienza, A¹; Marcellini Antonio, S¹; Osorio Manyari M.A¹; Carvajal Altamiranda, S¹; González González, S¹ Galán Álvarez, P¹; García Mateo, A¹; Valencia Castillo, S¹; Olivier Cornacchia, C¹; Queizán Hernández, J.A¹. Bastida Bermejo JM²;

1: Complejo Asistencial de Segovia; 2: Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción

El déficit heredado de factor VII (F-VII) constituye un trastorno de la hemostasia secundaria de origen genético con una prevalencia de **1/500.000 habitantes**. La clínica es variable, dependiendo en la mayoría de ocasiones del fenotipo del paciente. Se considera a aquellos pacientes con niveles inferiores al 2% de alto riesgo hemorrágico, mientras que niveles superiores al 20% son considerados de bajo riesgo.

Presentamos un caso clínico consistente en un debut atípico de dicha coagulopatía

Caso clínico

Mujer de 51 años, natural de Estados Unidos, con antecedentes personales de: Hipertensión arterial, dislipidemia y miocardiopatía dilatada con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <50%.

URGENCIAS: Acude por cuadro de convulsiones tónico clónicas parciales, secundariamente generalizadas y deterioro del nivel de consciencia (GCS=6), ingresa en UCI.
En **Angio-TC:** Áreas de isquemia parieto-temporales, probablemente secundarias a **estenosis carotídea izquierda** de 49%. Se inicia Heparina de bajo peso molecular, dosis 1mg/kg de peso/24h.

ANALÍTICA:

Llama la atención en la analítica de Urgencias: tiempo de protrombina (TP) de **23,6 segundos** (rango normal: 12-16seg) con un INR de **1,79** (N:0,90-1,30) y una actividad de protrombina (act. Prot.) de **44%** (N: 70-120%).

En analíticas posteriores: **TP:28,2seg; INR: 2,19 y Act. Prot: 35%**

Se realizó **ecocardiograma** en el que se reveló **fracci del 32%**

- Se completó estudio mediante **resonancia magnética y** angiografía: Se evidencian dos zonas de estrechamiento focal de la luz en carótida interna distal izquierda, una de unos 12 y 7 mm de longitud que produce una **estenosis de hasta un 77% y un 80%**. Ambas con hiperintensidad en T1 compatibles con **hematomas murales**.
- A la entrevista con la paciente, una vez recuperada, refiere episodios tanto personales (**ISTH-BAT score = 9**) como familiares (padre fallecido de ictus hemorrágico) de sangrado
- Se decide realizar (a los dos días de ingreso) dosificación de factores, con los siguientes resultados: F II: 90 % (60 - 120) F V 156 % (60 - 120) **F VII 14 %** (60 - 120) F X 107% (60 - 120)



Diagnóstico y evolución

Por todo ello, consideramos que la paciente presentó un evento isquémico cortical secundario a sangrado en la íntima carotídea izquierda, como debut de un **déficit heredado de F VII**. Se solicitó estudio mediante *Next Generation Sequencing* (NGS) con sondas de captura de 1865 regiones de 122 genes relacionados con la patología de la hemostasia primaria y secundaria. Se halló la presencia de la mutación **c.1201A>G en el gen F7 del cromosoma 13** con una variante alélica del 51%, variante patogénica de baja frecuencia, catalogada como **probablemente patogénica**.

Se instauró tratamiento con Vitamina K, alcanzando niveles de F-VII de 17%. Se consideró tratamiento con factor VII recombinante activado (rFVIIa; Novoseven ®), pero dado lo establecido del proceso, se decidió reservar dicha opción para un episodio de resangrado, que la paciente no presentó, y pudo ser dada de alta a los 17 días del debut.

Discusión y conclusiones

La deficiencia de F-VII es la tercera deficiencia factorial más frecuente tras los factores VIII y IX respectivamente. Su etiopatogenia reside en alteraciones genéticas de herencia autosómica recesiva, pero penetrancia variable, sobre el gen F7 situado en el cromosoma 13q344. La mayoría de las alteraciones genéticas, **sustituciones simples de nucleótidos (88%)**, Es el caso de la mutación de nuestra paciente, se trata de una **mutación missense** descrita en la *European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) F-VII variants database* en la que se sustituye, la base de adenina (A) por una de guanina con el cambio de aminoácido correspondiente de lisina a glutamato. Se encuentra descrita en la base de datos previamente mencionada en 8 personas (*Min et al; Li et al*). Ninguno de ellos ha presentado, hasta la fecha de publicación de ambos artículos, sangrados de relevancia pese a tener, dos de ellos, niveles inferiores al 3%.

Destacar que el presente caso describe una presentación atípica al debut de una paciente con un déficit de F-VII con un cuadro de etiología isquémica, condicionado por un evento hemorrágico local, de localización atípica, evidenciándose que el espectro fenotípico de esta enfermedad, es amplio, y con frecuencia independiente de los niveles de F-VII; así como el espectro de alteraciones genéticas (actualmente, en la base de datos de AEHAD, existen más de 300 mutaciones relacionadas). El **tratamiento de estos pacientes debe ser siempre personalizado**, basándose en el fenotipo hemorrágico que presentan, más que en los niveles de factor que presenten.

Sevenet PO, Kaczor DA, Depasse F. Factor VII Deficiency: From Basics to Clinical Laboratory Diagnosis and Patient Management. Clin Appl Thromb Hemost. 2017; 23 (7): 703-10.
Giansily-Blaizot M, Rallapalli PM, Perkins SJ, Kembell-Cook G, Hampshire DJ, Gomez K, Ludlam CA, McVey JH. The EAHAD blood coagulation factor VII variant database. Hum Mutat. 2020 Jul;41(7):1209-1219
Jin Y, Yang L, Zhang F, Liu M, Su K, Li X, Wang M. [Genetic analysis and clinical features of a pedigree affected with hereditary coagulation factor VII deficiency caused by compound heterozygotic mutations]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2019 Oct 10;36(10):1006-1009.
Li M, Jin Y, Wang M, Ding H. Analysis of Phenotype and Genotype in an Inherited Coagulation Factor VII Deficiency Pedigree. Clin Lab. 2019 Dec 1;65(12).
Bernardi F, Mariani G. Biochemical, molecular and clinical aspects of coagulation factor VII and its role in hemostasis and thrombosis. Haematologica. 2021 Feb 1;106(2):351-362.



4.22 DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

XLII CONGRESO ANUAL SCLHH | 15 y 16 de marzo 2024 ZAMORA

ORGANIZA:  

DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

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

INTRODUCCIÓN

La **Leucemia Mieloide Crónica (LMC)** es una neoplasia de una célula madre hematopoyética anómala que produce la expansión clonal de células diferenciadas de la línea mieloide, por la producción incontrolada de una proteína cinasa única **BCR-ABL1** constitutivamente activa₁. Los **inhibidores de la tirosina cinasa (ITC)** ABL1 son el tratamiento de elección de la LMC desde la aprobación de **imatinib mesilato** en el año 2001. Desde hace varios años, se está investigando la discontinuación del tratamiento _{1,3}.

CASO CLÍNICO

1. **Antecedentes personales:**
- Mujer de **63 años**.
 - Cataratas, bocio multinodular, mastopatía fibroquística y colangiocarcinoma (diagnosticada en 2021 y en tratamiento con quimioterapia, cirugía y radioterapia).

2. **Historia clínica hematológica:**

Síndrome Mieloproliferativo crónico tipo LMC Ph positivo, en fase crónica. Desde marzo de 2008 en tratamiento con Imatinib. La paciente entró en **Respuesta Molecular Mayor (RMM)** a los 3 meses de iniciar dicho tratamiento. **Se suspende el imatinib** desde el 17 de octubre de 2022, por mantener RM grado 5.

Marzo 2008	Diagnóstico LMC + Inicio Imatinib.
Junio 2008	RMM grado 4.
Oct. 2022	Se suspende imatinib.
Nov. 2023	Mantiene RMM grado 5.

3. Analítica

A

HEMOGRAMA:

Hemoglobina 12,4 g/dl; Hematocrito 38,4 %; VCM 90,60 fl; HCM 29,20 pg; Leucocitos 7,45 x10e3/mm3; plaquetas 273 x10e3/μl.

B

BIOQUÍMICA:

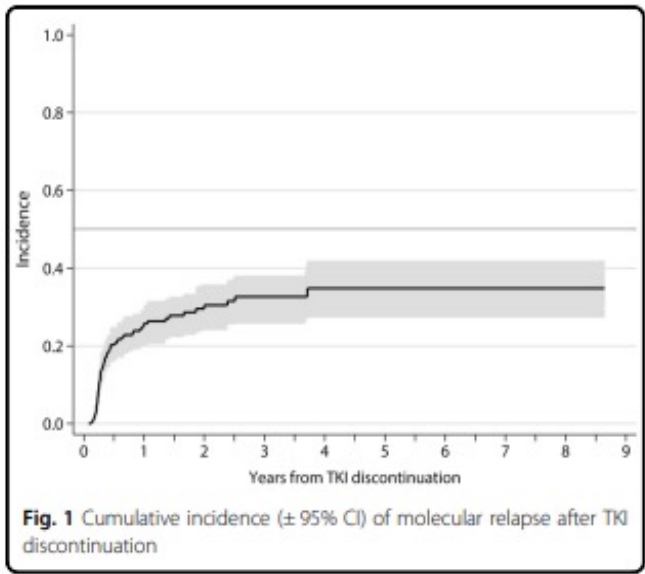
Sodio 139,6 mmol/l; Potasio 4,7 mmol/l; Creatinina 0,90 mg/dl; Filtrado: 68,6 ml/min.

C

BCR-ABL:

IS: 0.0000. Respuesta molecular grado 5.0.

DISCUSIÓN



Hernández-Boluda et al. Blood Cancer Journal (2018) 8:91

En la **LMC**, donde las recomendaciones iniciales eran continuar el tratamiento de forma indefinida, hemos conocido como un importante grupo de pacientes, podrían **discontinuar el tratamiento** de forma segura ₁. Los que pierden la respuesta lo harían en los **primeros 6 meses**. Algunas **recomendaciones** que apoyan con mayor evidencia la discontinuación son: una duración del tratamiento mayor a 5 años, con RM mayor a 4,0 y una duración de respuesta mayor a 2 años ₃. Además, datos actuales confirman que el **efecto mielosupresor** del imatinib es **reversible**, ya que los pacientes que suspenden este medicamento experimentaron un aumento significativo en los valores hematológicos. Esta estrategia ayuda a **reducir** la incidencia de efectos adversos y la **toxicidad** relacionada con la terapia _{2,3}.

CONCLUSIÓN

La discontinuación del tratamiento de la LMC es una **decisión individualizada**, que implica una toma de decisiones compartida. Esto supone **beneficios potenciales**, pero hay que tener en cuenta que hay pacientes que no son buenos candidatos, como aquellos con una corta duración de RM.

1. Juan LUIS Steegmann Olmedillas, Luis Felipe Casado Montero, Pilar Giraldo Castellano, María Teresa Gómez Casares, Antonio Jimenez Velasco, Manuel Pérez Encinas, Valentín García Gutiérrez, Juan Carlos Hernández Boluda. Manual para el Control y el tratamiento de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica. Edición 2020. SEHH.
2. Afaf EG Osman, Michael W Deininger. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. Division of Hematology & Hematologic Malignancies, Department of Internal Medicine, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA. Published in final edited form as: Blood Rev. 2021 September ; 49: 100825. doi:10.1016/j.blre.2021.100825.
3. Ruth Stuckey, Juan Francisco López Rodríguez, María Teresa Gomez-Casares. Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: a Review of the Biological Factors Associated with Treatment-Free Remission. Accepted: 1 December 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01228-w>.

4.23 EXPERIENCIA CLÍNICA CON TAGRAXOFUSP EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL DE SEGOVIA

EXPERIENCIA CLÍNICA CON TAGRAXOFUSP EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL DE SEGOVIA.

Carvajal Altamiranda, S; Olivier Cornacchia, MC; Torres Tienza, A; Jiménez Montero, P; Osorio Manyuri, MA; González González, S; García Mateo, A; Valencia Castillo, SL; Marcellini Antonio, S; Galán Álvarez, MP; Queizán Hernández, JA.
Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial de Segovia.

INTRODUCCIÓN

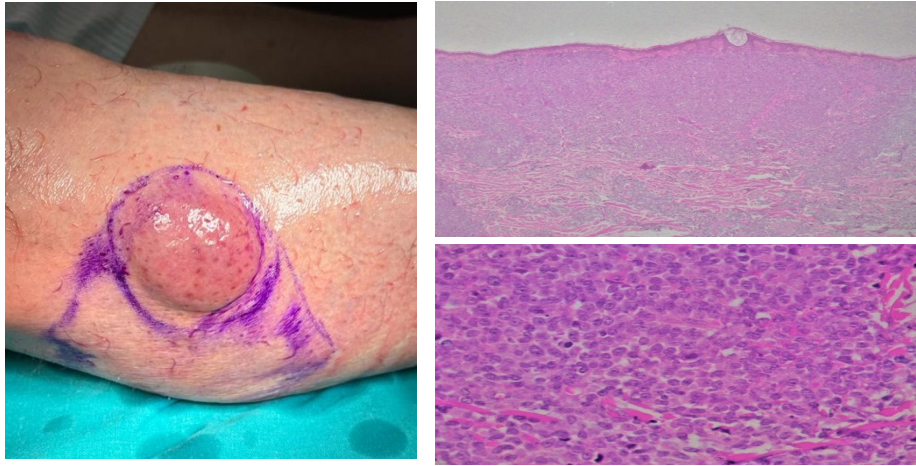
Presentamos el caso un paciente con reciente diagnóstico de Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides Blásticas (NCDPB) y la experiencia del tratamiento con Tagraxofusp en nuestro Centro.

ANAMNESIS

Paciente varón de 74 años con antecedentes personales de exfumador (IPA 35), adenocarcinoma de próstata tratado con radioterapia externa en 2017, infección pasada por VHB e infección TBC latente en tratamiento profiláctico con Entecavir e Isoniazida respectivamente.

Es derivado en julio de 2023 desde el Sº de Cirugía General a Consultas Externas de Hematología tras exéresis completa de lesión en pierna derecha con hallazgos anatomopatológicos compatibles con piel con infiltración dérmica difusa por NCDPB, con expresión de CD123, CD56, CD4, SPI-B y TCL1 por IHQ.

Exploración física: ECOG 1, destaca en piel placas redondeadas de aproximadamente 4 cm cada una, con halo eritematoso, centro más violáceo y bordes sobreelevados en abdomen y región pectoral derecha.



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hemograma: Hb 14.5 g/dL, fórmula leucocitaria normal y plaquetas 131.000/μL.
- Bioquímica: Cr 1.09 mg/dL, TFG 66.3 ml/min, bilirrubina y transaminasas normales.
- Se realiza estudio de extensión con PET-TAC que no detecta captación patológica, y biopsia de médula ósea que muestra una infiltración del 0.5% por CMF, citogenética sin alteraciones.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Ingreso hospitalario en agosto/23 para inicio de tratamiento con Tagraxofusp a dosis de 12 mcg/kg IV durante 5 días. Los ciclos se administran cada 21 días y de forma indefinida hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se realiza profilaxis de SNC con Triple Terapia Intratecal (TIT) con Metotrexato 12 mg, Hidrocortisona 15 mg y Citarabina 30 mg. Se envía muestra de LCR a CMF que detecta infiltración por células dendríticas patológicas (55.4%), por lo que se realiza TIT cada 3 días hasta obtener 2 resultados negativos de CMF de LCR.

- 1º ciclo:** Se administraron 3/5 dosis intrahospitalarias. Se suspendió tratamiento por elevación de AST > 5 LSN y síndrome febril.

Complicaciones: Neumonía condensativa basal derecha probablemente secundaria a infección por CMV por viremia detectada y TC de tórax sugestivo, HTA, anemia grado 3 (Hb 7.3 g/dL), trombopenia grado 4 (Plq 2000/μL), edema de úvula, lesiones papulopustulosas en tronco sugestivas de toxicodermia vs exantema viral, insuficiencia renal aguda y sobrecarga hídrica sin cumplir criterios de Síndrome de Fuga Capilar (SFC).

- 2º ciclo:** Se administraron 4/5 dosis intrahospitalarias. Se suspendió tratamiento por TFG <60ml/min y AST > 5 LSN.

Complicaciones: Trombopenia grado 3 y sobrecarga hídrica sin cumplir criterios de SFC.

- 3º ciclo:** Se administraron 5/5 dosis intrahospitalarias sin incidencias.

Ante la buena tolerancia del ciclo, se administran los siguientes de forma ambulatoria en Hospital de Día Hematológico.

Se realiza reevaluación con A.M.O. con resultado de Remisión Completa (RC) con Enfermedad Mínima Residual (EMR) negativa con una sensibilidad de 10⁻⁴ por CMF.

- 4-6º ciclo:** Sin incidencias. Dado el alto riesgo de recaída en SNC se ha continuado con profilaxis con TIT al inicio de cada ciclo, con resultados negativos por CMF.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- La NCDPB es una neoplasia mieloide agresiva y de mal pronóstico que afecta la piel, la médula ósea, los ganglios linfáticos y el SNC, con una incidencia de 0.04 casos por 100.000 habitantes.
- Tagraxofusp es una terapia dirigida a CD123 que está aprobada en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NCDPB, con un perfil de seguridad manejable y bien caracterizado.
- Los efectos adversos más frecuentemente reportados (>20%) son hipoalbuminemia, aumento de las transaminasas y trombocitopenia, que coinciden con los presentados en nuestro paciente. Aunque la mayoría ocurren en el 1º ciclo de tratamiento y son transitorios, sin toxicidad acumulada en los ciclos posteriores.
- La reacción adversa más grave a tener en cuenta durante la administración de Tagraxofusp es el SFC (17%), generalmente aparece a los seis días del inicio del tratamiento, y afortunadamente no fue descrita en nuestro caso.
- Podemos afirmar que la tolerancia al tratamiento con Tagraxofusp en nuestro paciente ha sido aceptable, con una respuesta clínica al tratamiento casi inmediata, y pudiéndose observar una evolución satisfactoria de las lesiones en piel, que desaparecieron a partir del 2º ciclo.
- Consideramos relevante el caso clínico, debido a la rara incidencia de la enfermedad y la poca experiencia con Tagraxofusp reportada, principalmente en nuestro país.

Bibliografía:

- Lee YJ, Kim Y, Park SH, Jo JC. Plasmacytoid dendritic cell neoplasms. Blood Res. 2023; 58(S1):90-95.
- Pemmaraju N, Sweet KL, Stein AS, Wang ES, Rizzieri DA, Vasu S, et al. Long-Term Benefits of Tagraxofusp for Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. J Clin Oncol. 2022;40(26):3032-3036.
- Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. N Engl J Med. 2019; 380:1628-37.
- Stemline Therapeutics B.V. Elzonris [Tagraxofusp]: Ficha Técnica. 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/elzonris-epar-product-information_es.pdf

4.24 TROMBOSIS PRE Y POST DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL: IMPLICACIÓN EN LA SUPERVIVENCIA.

XLII

CONGRESO ANUAL

SCLHH

15 y 16 de marzo 2024

ZAMORA

ORGANIZA:

II

III

IV

V

VI

VII

VIII

IX

X

XI

XII

II

III

IV

V

VI

VII

VIII

IX

X

XI

XII

II

III

IV

V

VI

VII

VIII

IX

X

XI

XII

II

III

IV

V

VI

VII

VIII

IX

X

XI

XII

SOCIEDAD CATALANA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA

SOCIEDAD CATALANA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA

Lucas Alberdi U¹, Delgado Torres JC¹, Cuzco Cevallos A¹, Cuevas Ruiz B¹, Cuevas Ruiz MV¹, Alonso Madrigal C², Álvarez Nuño R¹, Campuzano Saavedra V¹, De Vicente Cámara P¹, Dueñas Hernando V¹, Hermida Fernández GJ¹, García Díaz C¹, González López TJ¹, González Teodomiro AC¹, Labrador Gómez J¹, Martínez Sancho I³, Serra Toral F¹, Olazábal Herrero J¹, Díaz Gálvez FJ¹.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del HUBU (1). Hospital Santiago Apóstol de Miranda (2). Centro de Salud “Las Huelgas” (3).

Servicio de Hematología-Hemoterapia HUBU

TROMBOSIS PRE Y POST DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL: IMPLICACIÓN EN LA SUPERVIVENCIA.

Introducción:
La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) en la que la prevención de la trombosis es el objetivo principal del tratamiento. La estratificación del riesgo de trombosis en estos pacientes es necesaria para la toma de decisión de citorreducción. Herramientas como el International Prognostic Score of thrombosis in Essential Thrombocitemia (IPSET-thrombosis) incorporan a los factores de riesgo clásicos, la presencia de factores de riesgo protrombóticos entre los cuales destacan los de riesgo cardiovascular y las mutaciones conductoras. La trombosis puede preceder o presentarse después del diagnóstico de trombocitemia esencial (TE), condicionando la supervivencia de los pacientes. (1)

Objetivos:
El objetivo del presente estudio es analizar el número de trombosis antes y después del diagnóstico de trombocitemia esencial (TE) y evaluar su impacto en la supervivencia.

Materiales y métodos:
Se trata de un estudio de carácter retrospectivo de pacientes con trombocitemia esencial (TE) diagnosticados entre los años 2000 y 2022 inclusive. Para la recogida de datos se utilizaron variables demográficas, clínicas y biológicas en el momento del diagnóstico de la enfermedad, así también se recogieron los datos de los pacientes que había presentado un episodio de trombosis antes o después del este diagnóstico.

Resultados:
Se evaluaron un total de 198 pacientes, de los cuales 117 eran mujeres (59%) y 81 eran hombres (41%). La edad promedio de los pacientes registrados fue de 66,01 (± 15,66). En cuanto a la mutación conductora un total de 150 pacientes (75%) tenían la mutación JAK2, 31 pacientes (16%) presentaron la mutación CALR, 9 pacientes (5%) fueron positivos para la mutación MPL y finalmente 8 pacientes (4%) fueron triple negativo. Previo al diagnóstico de TE, un total de 36 pacientes (18%) había presentado un episodio de trombosis y 17 pacientes (9%) tuvieron una trombosis posterior al diagnóstico (**Tabla1**). Del total de pacientes con eventos trombóticos (53 pacientes) el 87% (46 pacientes) presentaron la mutación JAK2, el 5% (3 pacientes) tenían mutación CALR, el 4% (2 pacientes) eran MPL mutado y un 4% (2 pacientes) fueron triple negativo. El tipo de evento trombótico que se observó con mayor frecuencia fue el ACV (42%), y del total de ACV el 90% presentó la mutación JAK2. Alrededor de 54 pacientes (27%) murieron durante el periodo del estudio, de este total, un 44,44% (24 pacientes) presentaron eventos trombóticos. En cuanto a la supervivencia se mostraron los siguientes resultados: De un total de 162 pacientes que no presentaron trombosis previa al diagnóstico, 43 pacientes (27%) fallecieron, con un valor medio del tiempo hasta el fallecimiento de 188 días (IC 95%: 156,43-219,57) (valor p: 0,642) y de 36 pacientes con trombosis previa al diagnóstico, 11 pacientes (31%) fallecieron, con un valor medio del tiempo hasta el fallecimiento de 220 días (IC 95%: 56,25-383,76) (**Figura 1**). Por otra parte, se registraron 181 pacientes sin trombosis posterior al diagnóstico y de estos, 42 pacientes (23%) fallecieron con un valor medio del tiempo hasta el fallecimiento de 199 días (IC 95%: 155,53-242,468) (valor p: 0,004) y de 17 pacientes con trombosis posterior al diagnóstico, fallecieron 12 pacientes (71%) con un valor medio del tiempo hasta el fallecimiento de 115 días (IC 95%: 64,61-168,39) (**Figura 2**).

Figura 1: Supervivencia global de los pacientes con trombosis previo al diagnóstico de TE. Figura 2: Supervivencia global de los pacientes con trombosis tras el diagnóstico de TE.

Discusión:
La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa (NMPc) BCR-ABL negativa caracterizada por una producción excesiva de plaquetas clonales (2). Representa aproximadamente un tercio de los casos de NMPc en el mundo desarrollado. Los estudios epidemiológicos poblacionales han sugerido una tasa de incidencia de TE de 1 a 2,5 casos nuevos/100.000 habitantes por año (3). La mayoría de los pacientes con TE tienen una esperanza de vida normal. Según la OMS 2016, los factores de riesgo más importantes que afectan la supervivencia de los pacientes con TE incluyen la edad avanzada, leucocitosis y la trombosis, siendo las complicaciones trombóticas la principal causa de mortalidad (4). Alrededor de la mitad de los pacientes con TE son asintomáticos en el momento del diagnóstico, pero la mayoría desarrollarán manifestaciones vasomotoras, trombóticas o hemorrágicas en algún momento durante su enfermedad. Los objetivos del tratamiento actual de los pacientes con TE son prevenir la trombosis, el sangrado y aliviar los síntomas (5). Sin embargo, no se ha demostrado que la terapia farmacológica actual prolongue la supervivencia ni prevenga la progresión de la enfermedad (2). La evaluación del riesgo trombótico es clave para el tratamiento, y se calcula a través de (IPSET-thrombosis). Para pacientes de alto riesgo (antecedentes de trombosis o edad superior a 60 años con mutación JAK2) se sugiere un agente citorreductor, en la mayoría de las veces hidroxiurea, y dosis bajas de aspirina. Para pacientes de riesgo intermedio (edad superior a 60 años, ausencia de mutación JAK2 y sin antecedentes de trombosis) se sugieren dosis bajas de aspirina únicamente o dosis bajas de aspirina junto con hidroxiurea. Pacientes de bajo riesgo (edad inferior a 60 años con mutación JAK2 y sin antecedentes de trombosis) se sugieren dosis bajas de aspirina en lugar de terapia citorreductora. Pacientes con muy bajo riesgo (edad inferior a 60 años sin mutación JAK2 y sin antecedentes de trombosis) se sugiere observación clínica o dosis bajas de aspirina (2). En la mayoría de los pacientes con TE se objetivan mutaciones en los genes JAK2 (60-65%), MPL (20-25%) o CALR (5%) y en un 10-15% de los casos no se objetivan mutaciones (triple negativo) (4), estos porcentajes se asemejan mucho a los obtenidos en nuestro estudio. Se ha visto que la mutación JACK2 presenta mayor incidencia de trombosis y por ende mayor tasa de mortalidad que aquellos sin esta mutación (7), dato que afirmamos con los resultados obtenidos, ya que el 87% de los pacientes con trombosis eran JAK2 mutado. Aquellos pacientes con mutaciones CALR, tienen recuentos de plaquetas más altos, de hemoglobina y leucocitos más bajos y un menor riesgo de trombosis que aquellos con la mutación JAK2 (4). N. saki en un metanálisis concluye que los pacientes con la mutación CARL, presentan menos episodios trombóticos y un mejor pronóstico en comparación con los pacientes JAK2 mutado (6).

Conclusiones:
1. La trombosis tras el diagnóstico de trombocitemia esencial disminuye la supervivencia significativamente (p 0,004).
2. La trombosis previa al diagnóstico de la trombocitemia esencial no modifica la supervivencia.
3. La mutación predominante dentro de los pacientes con trombosis es la mutación JAK2 (87%).

		n total	n/media	%/±desv. Tipi	
EDAD		198	66,01	±15.66	
SEXO	Mujer	198	117	59%	
	Hombre		81	41%	
BIOL. MOL	1-JAK	196	148	76%	
	2-CALR		31	16%	
	3-MPL		9	5%	
	4-Triple negativo		8	4%	
TIEMPO-DIAG		182	30,51	±27,49	
TUMOR PREVIO	No	198	170	86%	
	Sí		28	14%	
TROMBOSIS PREVIO	No	198	162	82%	
	Sí		36	18%	
PLAQUETAS		24	490,67	±168.92	17 (71%) >400
HEMATOCRITO		22	42,68	±6,28	9 (41%) >45
TROMB TRAS DIAG	No	198	181	91%	
	Sí		17	9%	
TUMOR TRAS DIAG	No	198	167	84%	
	Sí		31	16%	
SUPERVIVENCIA		198	79,14	±65.11	
EXITUS	No	198	144	73%	
	Sí		54	27%	

Tabla 1: Prevalencia de las diferentes variables recogidas en el estudio.

Bibliografía:
1. Alvarez-Larrán A, Cuevas B, et al. Application of IPSET-thrombosis in 1366 Patients Prospectively Followed From the Spanish Registry of Essential Thrombocythemia. *Hemasphere*. 2023 Jul 18;7(8):e936. doi: 10.1097/H59.0000000000000936. PMID: 37476303; PMCID: PMC10356121.
2. Tefferi A. Essential thrombocythemia: Treatment and prognosis. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Accessed. (Accessed on February 8, 2023.)
3. Tefferi A. Clinical manifestations, pathogenesis, and diagnosis of essential thrombocythemia. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Accessed. (Accessed on February 8, 2023.)
4. Maleknia M, Shahrabi S, Ghanavati M, Vosoughi T, Saki N. Essential thrombocythemia: a hemostatic view of thrombogenic risk factors and prognosis. *Mol Biol Rep*. 2020 Jun;47(6):4767-4778. doi: 10.1007/s12033-020-05536-x. Epub 2020 May 30. PMID: 32472297.
5. Ashorobi D, Gohari P. Essential Thrombocythosis. 2023 Aug 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30969531.
6. Saki N, Shirzad R, Rahimi F, Saki Malehi A. Estimation of diagnosis and prognosis in ET by assessment of CALR and JAK2^{V617F} mutations and laboratory findings: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jul;19(7):874-883. doi: 10.1007/s12094-017-1618-1. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28205126.
7. Alvarez-Larran A, Martínez D, Arenillas L, Rubio A, Arellano-Rodrigo E, Hernández Boluda JC, Papaleo N, Caballero G, Martínez C, Ferrer-Marín F, Mata MI, Pérez-Encinas M, Durán MA, Alonso JM, Carreño-Tarragona G, Alonso JM, Noya S, Magro E, Pérez R, López-Guerra M, Pastor-Galán I, Cervantes F, Besses C, Colomo L, Rozman M. Essential thrombocythaemia with mutation in *MPL*: clinicopathological correlation and comparison with *JAK2V617F*-mutated and *CALR*-mutated genotypes. *J Clin Pathol*. 2018 Nov;71(11):975-980. doi: 10.1136/clinpath-2018-205227. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29934356.

64

 Volver a Índice

4.25 OJO CON LA RECAÍDA OCULAR DEL LINFOMA

OJO CON LA RECAÍDA OCULAR DEL LINFOMA

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

INTRODUCCIÓN

El linfoma B difuso de células grandes (LDCBG) es el subtipo de linfoma no Hodgkin más frecuente^{1, 2, 3}. Afecta fundamentalmente a pacientes de edad avanzada y es ligeramente más frecuente en hombres. Puede originarse de novo o como transformación de una neoplasia linfoproliferativa indolente. Generalmente se presentan como una o varias adenopatías y/o masas tumorales extranodales de crecimiento rápido. La afectación extraganglionar ocurre en torno al 40%. El LDCBG comprende entre el 5 – 15% de los linfomas de los anejos oculares, afectando con mayor frecuencia la órbita⁴. Habitualmente las recidivas tienden a afectar a regiones previamente afectadas, pero cerca de un tercio de los pacientes pueden tener recurrencia de la enfermedad en nuevas localizaciones⁵.

El tratamiento del LDCBG primario consiste en administración de inmunquimioterapia sistémica según el esquema R-CHOP. Sin embargo, las recaídas localizadas, como el caso que presentamos a continuación en el que es el ojo izquierdo el afectado, suponen un desafío en el contexto Oftalmológico y Hematológico.

CASO CLÍNICO

Varón de 77 años diagnosticado en junio de 2020 de LDCBG en biopsia de adenopatía axilar. Refería pérdida de 2Kg de peso en los últimos 2 meses, sin ninguna otra sintomatología. En la exploración física, se palpaba adenopatía axilar izquierda de unos 3 cm de diámetro, dura y adherida a planos profundos; además, se palpaban varias adenopatías subcentimétricas en región supraclavicular ipsilateral. El resto de la exploración era anodina. La analítica era normal, a excepción de trombopenia moderada (88.000 plaquetas/mcl) y elevación de LDH (716 U/L). En el estudio de médula ósea se observó infiltración por LDCBG subtipo activado y en le PET-TC sólo presentaba afectación supradiagráfica, sin captación patológica a nivel óculo-orbitario.

Recibió tratamiento inmunquimioterápico según esquema R-CHOP x 6 ciclos, alcanzando respuesta metabólica completa, sin infiltración de la médula ósea y normalizándose la analítica al finalizar el tratamiento.

En abril de 2022 empezó a notar disminución progresiva de la agudeza visual en el ojo izquierdo. Tras descartar etiología infecciosa y dados los antecedentes hematológicos, se realizó vitrectomía y biopsia vítrea, con resultados de retinitis con infiltración vitreoretiniana por LDCBG subtipo activado. Como no había afectación de otras áreas, se administró quimioterapia local intravítrea con 2 dosis de Metotrexate, obteniendo respuesta parcial. Posteriormente recibió 18 sesiones de radioterapia externa con intención radical, finalizando en marzo de 2023 con respuesta completa. El paciente notó mejoría de la visión, pero quedó con una “sensación de niebla” de forma residual. En agosto de 2023 comenzó con empeoramiento de la agudeza visual y edema del párpado superior. En la biopsia se objetivó recaída vitreoretiniana del mismo tipo de linfoma, pero, en esta ocasión, además con infiltración del nervio óptico, decidiéndose pautar nuevamente tratamiento intraocular con Metotrexate, del cual ha recibido 6 dosis hasta el día de hoy, que se está decidiendo si pautar tratamiento sistémico o no pese a que no tenga afectación a otros niveles.

DISCUSIÓN

Los linfomas oculares anexiales representan en torno al 1 – 2% de los linfomas no Hodgkin y el 8% de los linfomas extraganglionares; se dividen en: linfomas intraoculares y de anejos oculares. La biopsia de tejido ocular es importante para establecer un diagnóstico preciso basado en hallazgos histológicos, inmunofenotípicos y, en algunos casos, moleculares⁶. El linfoma vitreoretinal es una neoplasia maligna de alto grado que a menudo se asocia con enfermedad cerebral. Puede ser primario (linfoma vitreoretinal primario, LVRP), secundario a linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) o presentarse simultáneamente. De forma excepcional, el linfoma retinal puede deberse a infiltración de un linfoma sistémico⁷. El comienzo de los síntomas es insidioso, lo cual retrasa el diagnóstico. Los síntomas incluyen visión borrosa en el 40 – 50% de los casos, así como disminución de la agudeza visual en 25 – 30% y moscas volantes en 20 – 25% de los casos⁸. Generalmente el ojo está blanco e indoloro. La manifestación más común es la vitreítis⁹. En el diagnóstico diferencial hay que descartar patologías inflamatorias sistémicas o localizadas, causas infecciosas o neoplasias. En lo que respecta al tratamiento, no hay consenso y su manejo es controvertido⁸. Es sensible a la radioterapia y exhibe buena respuesta al metotrexate o al rituximab intravítreo. Aunque la quimioterapia sistémica sola puede tener altas tasas de respuesta, las recaídas son muy frecuentes. Así, el tratamiento puede ser inyecciones intravítreas (metotrexate 400 mcg o rituximab), quimioterapia sistémica y/o radioterapia, utilizándolos solos o en combinación. No obstante, no se ha demostrado de forma concluyente que el tratamiento local sea mejor que el sistémico ni viceversa⁶.

CONCLUSIONES

El diagnóstico inicial del linfoma intraocular es complejo debido a que puede simular otras patologías mucho más habituales. En un paciente con antecedente de LBDG previamente tratado, la afectación ocular y/u orbitaria puede ser parte de la manifestación de la recaída del linfoma en una zona previamente no afectada. Por este motivo, es importante siempre sospechar una posible recidiva ante alteraciones visuales de nueva aparición una vez descartadas otras etiologías y derivar al paciente inmediatamente a Oftalmología para exploración, toma de biopsia e inicio del tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C et al. Diffuse large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2013; 87: 146-171.

2. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology. 2018; 50: 74-87.

3. SANZ MA, Carreras E. Manual Práctico de Hematología Clínica. Barcelona: Mediúscula; 2022.

4. Munch-Petersen HD, Rasmussen PK, Coupland SE et al. Ocular adnexal diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter international study. JAMA Ophthalmol. 2015; 133: 165-173.

5. Adams HJA, de Klerk JMH, Fijnheer R et al. Where does diffuse large b-cell lymphoma relapse? J Comput Assist Tomogr. 2016; 40: 531-536.

6. Mulay K, Narula R, Honavar SG. Primary vitreoretinal lymphoma. Indian J Ophthalmol. 2015; 63: 180-6.

7. Coupland SE, Chan CC, Smith J. Pathophysiology of retinal lymphoma. Ocul Immunol Inflamm. 2009; 17: 227–37.

8. Araujo I, Coupland SE. Primary vitreoretinal lymphoma: a review. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2017; 6: 283-9.

9. Ryan ME, Shantha JG, Grossniklaus HE, Yeh S. Secondary vitreoretinal lymphoma masquerading as acute retinal necrosis. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2015; 46: 1048-50.

4.26 RECAMBIOS PLASMÁTICOS, ¿UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA SECUNDARIA AL VIRUS JC?

XLII CONGRESO ANUAL

SCLHH

15 y 16 de marzo 2024 ZAMORA

ORGANIZA:

Complejo Asistencial Universitario de León

RECAMBIOS PLASMÁTICOS, ¿UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVASECUNDARIA AL VIRUS JC?

Jano Fernández, Virginia Ballina Martín, Belén; Gilabert Gutierrez, Carmen; Martín García, Andrea; Echevarría Lorenzo, Leyre ; Vidán Estevez, Julia; Ahmadi Sabbagh, Abdolah; Padilla Conejo, Irene; Rodríguez García, Jose Antonio
Complejo Asistencial Universitario de León

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central, que supone la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes.

- El Natalizumab (NTZ) se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-alfa4 integrina, que inhibe selectivamente la interacción de esta integrina presente en los linfocitos, con la molécula de adhesión de células vasculares 1 presente en la barrera hematoencefálica.
- Aunque se trata de un fármaco bien tolerado, el uso de NTZ se asocia a un incremento del desarrollo de **Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva** (LPM), la cual se trata de una alteración desmielinizante causada por la infección oportunista del virus John Cunningham (JVC),siendo su incencia de 4.19 casos de cada 1000 pacientes tratados.
- Actualmente no hay un tratamiento aprobado para la LMP, por lo que se han buscado estrategias que consigan una rápida restauración de la inmunocompetencia, siendo aquí donde cobran importancia los **recambios plasmáticos** (RPT)
- Esta técnica no está exenta de daños, dado que al recuperarse la capacidad de los linfocitos T tanto de atravesar la BHE como de liberar citoquinas neurotóxicas, podemos encontrarnos con la aparición del **Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune** (IRIS), que cursa con deterioro neurológico acompañado de signos inflamatorios en la neuroimagen, pudiendo ocasionar incluso la muerte.

OBJETIVOS

Se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico, en el que se han revisado los pacientes con diagnóstico de LMP secundaria a NTZ tratados mediante RPT desde el año 2012

RESULTADOS

Un total de 3 pacientes fueron tratados en nuestro centro desde el año 2012 con RPT tras el diagnóstico de LMP secundaria a NTZ. La edad media al diagnóstico de esta complicación fue de 53.33 años. Todos ellos habían recibido tratamiento inmunosupresor previo, tenían serologías positivas frente al virus JC y el recorrido de administración del NTZ era mayor a dos años, por lo cual presentaban los 3 factores de riesgo fundamenatles para desarrollar la enfermedad.

En el 100% de los casos la LMP debutó de forma sintomática, y solo uno de ellos presento mejoría tras los RPT La media de RPT realizados fue de 5, Utilizando en todos los casos albúmina al 5% como fluido de reposición, sin notificarse complicaciones durante los procedimientos.

En nuestra serie, solo en uno de los casos que cursó con empeoramiento clínico se realizaron pruebas de neuroimagen para valorar la aparición de IRIS, sin apreciarse en ese momento., aunque es cierto que se realizó de forma más precoz a la Indicada según las guías. Por ello,mo es valorable a pesar de la mala evolución de dos de los pacientes, si apareció esta complicación secundaria a la realización de los recambios.

Número de pacientes	3
Género (femenino-masculino)	33.3%-66.6%
Edad al diagnóstico de EM (media)	36.33 (33-38)
Tratamiento inmunosupresor previo	3 (100%)
Indicación de tratamiento con NTZ en segunda línea	3 (100%)
Años transcurridos desde el diagnóstico al inicio de NTZ	10 (3-18)
Edad al diagnóstico de LMP	53.33 (45-59)
Años transcurridos desde el inicio de NTZ al diagnóstico de LMP	7.33 (3-15)
Serología virus JC al diagnóstico positiva	3 (100%)
LMP sintomática	3 (100%)
Número de recambios plasmáticos realizados	5 (4-6)
Mejoría de síntomas secundarios a LMP	1 (33.3%)
Exitus secundaria a LMP	2 (66.6%)

DISCUSIÓN

-Está demostrado que los niveles séricos de NTZ después de los RPT se redujeron un 92 % pasada 1 semana del inicio de los mismos, frente al 75 ± 28% pasadas 4 semanas cuando no se realizan, y que se logró una desaturación de la alfa4-integrina mayor del 50% en los primeros 15 días tras el inicio de los RPT , frente a niveles de saturación mayores del 70% pasadas 4 semanas desde la infusión cuando no son realizados (Khatri,2009)

-La realidad es que la evidencia está limitada a pequeños estudios observacionales retrospectivos, y el beneficio no está probado. En la revisión con mayor número de pacientes realizada por el grupo de EM italiano, que comparaba pacientes con diagnóstico de NTZ-LMP que habían recibido o no RPT, no se obtuvo evidencia sobre efectos beneficiosos de la misma ni en la supervivencia ni en disminución de la discapacidad. Sin embargo, estos estudios podrían tener limitaciones importantes, como contener un número pequeño de pacientes y posibles diferencias en las características basales entre los grupos que recibieron RPT y el grupo que no.

-A pesar de ello, tanto las guías españolas de Neurología, como la última “Guía clínica sobre el uso de la Aféresis Terapéutica” publicada este mismo año por la Sociedad Americana de Aféresis, avalan esta práctica (esta última con un grado de evidencia 1C).

CONCLUSIONES

1. Considerando los riesgos potenciales y los costes de los recambios plasmáticos, se debería individualizar a la hora de indicarlos. Esto no es solo porque la evidencia no está del todo clara, si no por las complicaciones que pueden derivar de ellos, siendo algunas de ellas, como el IRIS potencialmente mortales. Por ello, a día de hoy los esfuerzos deberían ir dirigidos a prevenir su aparición
2. . Dada la elevada relevancia clínica que esto supone, la realización de estudios clínicos prospectivos con el fin de identificar qué pacientes se beneficiarían de la realización de los recambios a pesar de los riesgos, nos parece que estaría más que justificada. Estrategias tales como la limitación del número de RPT, la separación entre los mismos o la implementación de un tratamiento corticoideo precoz podrían ser valoradas para poder evitar o minimizar la aparición del IRIS.

.Landi, Doriana et al. "No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML." Neurology vol. 88,12 (2017): 1144-1152. doi:10.1212/WNL.0000000000003740
2.Tyler, Kenneth L, and Timothy L Vollmer. "To PLEX or not to PLEX in natalizumab-associated PML." Neurology vol. 88,12 (2017): 1108-1109.doi:10.1212/WNL.0000000000003747
3.Cortese, Irene et al. "Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JCvirus-related disease." Nature reviews. Neurology vol. 17,1 (2021): 37-51. doi:10.1038/s41582-020-00427-y
4.Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquil NA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher. 2023;38(2):77-278. doi:10.1002/jca.22043

XLII
CONGRESO ANUAL

SCLHH

ORGANIZA:

