

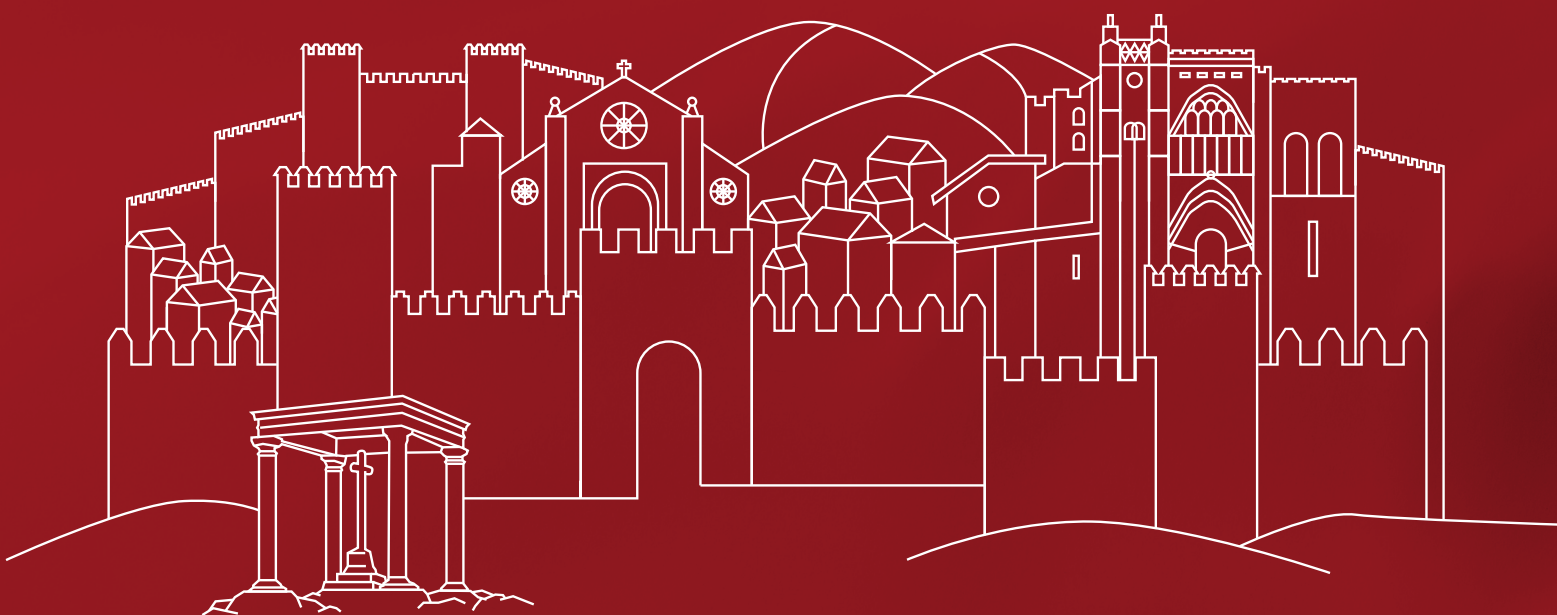
XLIII CONGRESO ANUAL

SCLHH

ÁVILA 2025

4 Y 5 DE ABRIL

FUNDACIÓN ÁVILA PLAZA DE ITALIA, 1



ORGANIZA:

VALIDADO POR:



SOCIEDAD CASTELLANO - LEONESA
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



XLIII CONGRESO ANUAL

SCLHH

ÁVILA 2025

ORGANIZA:



SOCIEDAD CASTELLANO - LEONESA
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

ISBN: 978-84-09-71212-0



1 COMUNICACIONES ORALES

- 1.1 OPTIMIZANDO EL ABORDAJE QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON DEFICIENCIA CONGÉNITA DE FACTOR VII. ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL.**
Pablo García Jaén - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 1.2 EXPERIENCIA UNICÉNTRICA DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA.**
Alejandro Avedaño Pita - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 1.3 DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN ALGORITMO BASADO EN MACHINE LEARNING PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS DE CÉLULA B.**
Miguel Bastos Boente - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 1.4 IMPLEMENTACIÓN DE UNA UNIDAD DE TRASPLANTE DOMICILIARIO: ANÁLISIS DE LA EFICACIA, SEGURIDAD Y SATISFACCIÓN DE LOS PACIENTES.**
Estefanía Pérez López - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

2 CASOS CLÍNICOS

- 2.1 ¡PLASMAFERESIS AL RESCATE!**
Janire Díaz Villafañe - Hospital Universitario de León
- 2.2 PACIENTE JOVEN CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL: ¿ES GRAVE UNA MONONUCLEOSIS INFECCIOSA?**
Iñigo Perales Cía - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 2.3 EL VALOR DE LA SOSPECHA CLÍNICA: DIAGNÓSTICO INESPERADO EN UN PACIENTE CON MIELOFIBROSIS Y ASCITIS.**
Paola Núñez Medina - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 2.4 EVOLUCIÓN CLONAL DE UNA LEUCEMIA AGUDA DE LINAJE AMBIGUO: PAPEL DE LA MUTACIÓN DE FLT3 Y DEL TRATAMIENTO CON GILTERITINIB.**
Pilar Fuertes García - Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- 2.5 CLÍNICA NEUROLÓGICA CON LESIÓN CEREBRAL EN PACIENTE 7 MESES POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO POR LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO B ESTADIO IV-BE.**
Fernando Lorenz Prieto - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 2.6 ÚLCERAS PERIANALES CRÓNICAS: UN DESAFÍO CLÍNICO MÁS ALLÁ DE LO EVIDENTE**
María Del Carmen Pérez Martínez - Hospital Medina del Campo

3 CASOS CLÍNICOS CITOLÓGICOS

- 3.1 VASCULITIS Y LEUCOCITOaSIS: UN RETO DIAGNÓSTICO.**
Bianca Mendoza Zambrano - Complejo Asistencial de Segovia
- 3.2 BICITOPENIA PROGRESIVA EN PACIENTE JOVEN TRAS 7 AÑOS DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.**
Carlos Puerta Vázquez - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 3.3 CUANDO LA PRIMERA IMPRESIÓN NO BASTA.**
Cristina Teresa Fuentes Morales - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 3.4 LA MÉDULA ÓSEA NOS DA LA RESPUESTA.**
Alex Javier Cuzco Cevallos - Hospital Universitario de Burgos

4 PÓSTERES

- 4.1 UNA HERENCIA ENVENENADA**
Leyre Echevarría Lorenzo - Complejo Asistencial Universitario de León
- 4.2 LINFOMA PLASMABLÁSTICO CON RECAÍDA EN EL SNC: EVOLUCIÓN FENOTÍPICA Y RESISTENCIA AL TRATAMIENTO**
Henar de las Heras Sacedo - Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid
- 4.3 CASO INUSUAL DE LINFADENOPATÍA Y LESIONES CUTÁNEAS EN EL CONTEXTO DE INMUNOSUPRESIÓN POSTRASPLANTE HEPÁTICO**
Gerardo Xavier Aguilar Monserrate - Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- 4.4 UN HEMOFÍLICO QUE PRESENTA TROMBOFILIA ¿SU HOMEOSTASIS ES REAL?**
Stefanía Carvajal Altamiranda - Complejo Asistencial Universitario de Segovia
- 4.5 LMA EN EL EMBARAZO**
Henar de las Heras Sacedo - Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

- 4.6 INFARTOS DE REPETICIÓN Y LIVEDO RETICULARIS EN PACIENTE SIN ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA PREVIA**
Nuria Martín Vergara - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 4.7 ¿SANGRADO RECURRENTE Y SOBREDOSIFICACIÓN DE ACENOCUMAROL? MÁS ALLÁ DE LA TROMBOSIS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO**
Carlos Puerta Vázquez - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 4.8 UNA HEMOFAGOCITOSIS LINFOHISTIOCÍTICA Y UN LINFOMA ENMASCARADO COMO RETO DIAGNÓSTICO**
Marta Hernández Durán - Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid
- 4.9 EL EMBARAZO, UNA CAJA DE SORPRESAS**
Andrea Martín García - Complejo Asistencial Universitario de León
- 4.10 IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE EN HOMOCIGOSIS QUE AFECTA AL SPLICING DEL GEN VPS33B CAUSANTE DE SANGRADO DE ORIGEN DESCONOCIDO SINDRÓMICO**
Pablo García Jaén - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 4.11 LA IMPORTANCIA DE LA ANAMNESIS: DE DATOS SUTILES A DIAGNÓSTICOS RELEVANTES**
Jaime Daniel Pallo Espinoza - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 4.12 PANCITOPENIA DE LARGA EVOLUCIÓN EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA.**
Sara González González - Complejo Asistencial Universitario de Segovia
- 4.13 LESIONES CUTÁNEAS INUSUALES EN HEMATOLOGÍA**
Alex Javier Cuzco Cevallos - Hospital Universitario de Burgos
- 4.14 LINFOMA FOLICULAR “INDOLENTE”**
Miguel Angel Osorio Manyari - Complejo Asistencial Universitario de Segovia
- 4.15 ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA: UN RETO PARA EL PROFESIONAL**
Pilar Fuertes García - Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- 4.16 CUANDO LO INESPERADO OCURRE: MASA EXTRAMEDULAR Y ANOMALÍAS ÓSEAS EN UN CASO COMPLEJO**
Jhoana Carolina Delgado Torres - Hospital Universitario de Burgos
- 4.17 BATALLA CONTRA LA INFECCIÓN: UN VIAJE CLÍNICO INESPERADO**
Jhoana Carolina Delgado Torres - Hospital Universitario de Burgos
- 4.18 INHIBICIÓN DEL FACTOR VIII POR PEMBROLIZUMAB: PRESENTACIÓN INUSUAL DE HEMOFILIA A ADQUIRIDA**
Gerardo Xavier Aguilar Monserrate - Hospital Universitario de Burgos
- 4.19 PROGRESIÓN VERSUS INFECCIÓN EN LLC**
Marina León Gamazo - Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- 4.20 ¿HAY UN ANTI-G ASOCIADO?**
Virginia Jano Fernández - Complejo Asistencial Universitario de León
- 4.21 INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y NMP**
Evelyn Zapata Tapia - Hospital Universitario de Salamanca
- 4.22 MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA Y ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE IBRUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA**
Jorge Labrador Gómez - Hospital Universitario de Burgos
- 4.23 INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS ABCB1 EN LA INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS AL BORTEZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**
Jorge Labrador Gómez - Hospital Universitario de Burgos
- 4.24 EFICACIA DEL VENETOCLAX Y LOS AGENTES HIPOMETILANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: UN METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS Y RESULTADOS EN EL MUNDO REAL**
Jorge Labrador Gómez - Hospital Universitario de Burgos
- 4.25 KASABACH-MERRITT: DESENTRAÑANDO SU FÉNOmeno Y ESTRATEGIAS DE MANEJO**
Alejandro Llopis Giménez - Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid
- 4.26 TOLERANCIA Y EFICACIA CON ESQUEMAS CON DARATUMUMAB EN PACIENTES MAYORES DE 80 AÑOS CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**
Andrea Martín García - Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid
- 4.27 TCD POSITIVO EN RECIÉN NACIDOS: ANÁLISIS DE UN AÑO**
Leyre Echevarría Lorenzo - Complejo Asistencial Universitario de León
- 4.28 ANÁLISIS DE REFRACTARIEDAD PLAQUETAR INMUNE EN NUESTROS PACIENTES**
Melchor Eloy Francisco Ravelo - Complejo Asistencial Universitario de León
- 4.29 DESPISTAJE DE ENFERMEDAD DE GAUCHER Y DÉFICIT DE ESFINGOMIELINASA ÁCIDA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN Y ESPLENOMEGALIA**
Jhoana Carolina Delgado Torres - Hospital Universitario de Burgos
- 4.30 USO DE AVATROMBOPAG EN TROMBOPENIA INMUNE. ESTUDIO EN VIDA DE REAL EN CASTILLA Y LEÓN**
Gerardo Xavier Aguilar Monserrate - Hospital Clínico Universitario de Valladolid



1

COMUNICACIONES ORALES

1.1 OPTIMIZANDO EL ABORDAJE QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON DEFICIENCIA CONGÉNITA DE FACTOR VII. ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL.

GARCÍA JAÉN, PABLO⁽¹⁾ BASTIDA, JOSÉ MARÍA⁽¹⁾ GONZÁLEZ PORRAS, JOSÉ RAMÓN⁽¹⁾ ÁLVAREZ ROMÁN, MARIA TERESA⁽²⁾ BERMEJO, NURIA⁽³⁾ CALVO VILLAS, JOSÉ MANUEL⁽⁴⁾ VALLE HERRERO, SANDRA⁽⁵⁾ FERNÁNDEZ FONTECHA, ELENA MARÍA⁽⁶⁾ DÁVILA VALLS, JULIO⁽⁷⁾ MARCELLINI ANTONIO, SHALLY⁽⁸⁾

⁽¹⁾ Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca ⁽²⁾ Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid ⁽³⁾ Servicio de Hematología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres ⁽⁴⁾ Servicio de Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza ⁽⁵⁾ Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Concha, Zamora ⁽⁶⁾ Servicio de Hematología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid ⁽⁷⁾ Servicio de Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila ⁽⁸⁾ Servicio de Hematología, Complejo Asistencial de Segovia

Introducción

La deficiencia congénita de Factor VII (FVIIID) es una coagulopatía hemorrágica rara que afecta a 1 entre 500.000 personas y es secundaria a variantes genéticas que afectan al F7 [1]. El fenotipo hemorrágico es variable, desde individuos asintomáticos hasta otros con episodios hemorrágicos graves [1]. Además, no existe una adecuada correlación entre niveles de Factor VII plasmático (FVII:C) y riesgo hemorrágico [2]. Algunos estudios han reportado resultados hemostáticos quirúrgicos en pacientes con FVIIID sin lograr identificar de forma consistente factores predictores de sangrado [3]. Debido a ello, el manejo peri-quirúrgico y su profilaxis hemostática suponen un reto en nuestra práctica clínica habitual.

Objetivos

Describir las estrategias de manejo quirúrgico y sus resultados hemostáticos en pacientes con FVIIID, identificar variables clave en la toma de decisiones y factores predictivos de sangrado quirúrgico.

Materiales y métodos

Se ha llevado a cabo un estudio multicéntrico, nacional y retrospectivo que incluye 380 cirugías en 215 pacientes con FVIIID, clasificados en deficiencia leve (>20

UI/dL), moderada (10-20 UI/dL) y grave (<10 UI/dL) en función de FVII:C [4]. La evaluación del fenotipo hemorrágico se realizó mediante la escala ISTH-BAT o

(BS) [5]. El riesgo hemorrágico de la cirugía se clasificó en bajo- intermedio (BR) o alto riesgo (AR) según recomendaciones ISTH, al igual que las complicaciones hemorrágicas [6,7]. La relación entre las variables se analizó mediante correlación de Pearson, prueba exacta de Fisher o Chi-cuadrado, en función de la naturaleza de las variables. Para la comparación de medianas se utilizó U de Mann Whitney y para estudiar la interacción entre factores ANOVA. Mediante análisis uni y multivariante se identificaron las variables con influencia en la toma de decisiones de tratamiento hemostático. Para determinar el peso específico de cada variable se utilizó el estadístico Wald. La simulación del árbol de toma de decisiones se realizó mediante el método CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detector). Se estableció una ($p < 0.05$) para considerar estadísticamente significativos los resultados obtenidos. Para realizar el análisis estadístico se utilizaron IBM SPSS Statistics v28.0.1(14) y JAMOV v2.3.

Resultados / Conclusiones

Resultados

Pacientes y cirugías

El 56.3% de los pacientes eran hombres y la mediana de edad en el momento de la cirugía 34 (1-88) años. La mediana de BS fue 0 (0-14) y de F:VII:C 32.4 UI/dL (0.4-59). El 36% de los pacientes presentaba antecedentes de sangrado, siendo la epistaxis (20%) y el sangrado mucocutáneo (16%) las manifestaciones más frecuentes. La mayoría de los pacientes presentaban FVIIID leve (76%), un 15% moderada y 9% grave. Se incluyeron un total de 266 (70%) cirugías de bajo riesgo y 114 (30%) de alto riesgo. Los procedimientos de AR más frecuentes fueron apendicectomía, cirugía ortopédica mayor y genitourinaria. La amigdalectomía y la hernioplastia fueron los procedimientos de BR más frecuentes.

Selección de tratamiento hemostático peri-quirúrgico

Se observa una tendencia significativamente mayor a establecer profilaxis hemostática en pacientes con FVIIID moderada tanto en cirugías de BR (73%) como AR (93%). El tratamiento hemostático más utilizado fue Factor VII recombinante activado (rFVIIa) (76%), bien en monoterapia (53%) o combinado con AT (23%). En pacientes con FVIIID grave, el 89% de las cirugías de BR y el 88% de AR se llevaron a cabo con tratamiento hemostático utilizando como agente el rFVIIa en el 92% de los casos.

Considerando exclusivamente el riesgo hemorrágico del procedimiento, se administró profilaxis hemostática en el 48% de las cirugías de BR y en el 63% de AR. El tratamiento más utilizado en cirugías de alto riesgo fue rFVIIa en monoterapia (51%), alcanzando un 70% al combinarse con AT. Por el contrario, en los procedimientos de bajo riesgo el AT en monoterapia fue el agente más utilizado (54.3%).

Resultados hemostáticos y complicaciones quirúrgicas

Se documentaron complicaciones hemorrágicas en el 3.1% (12) de las cirugías. Analizando por subgrupos, del total de cirugías en pacientes con FVIIID leve se observaron complicaciones en 10/289 (3.5%), 2/48 (4.2%) en moderada y ninguna en pacientes con deficiencia grave. De acuerdo con los criterios ISTH el 50% (6/12) fueron clasificadas como sangrado quirúrgico mayor. La cobertura hemostática se consideró efectiva o excelente en todos los casos que requirieron tratamiento.

En pacientes con FVIIID leve, el 60% (6/10) de las complicaciones hemorrágicas ocurrieron en cirugías de alto riesgo y todos los pacientes presentaban antecedentes hemorrágicos. La mitad de ellos no recibió tratamiento hemostático o recibió AT en monoterapia. Todos excepto uno de los sangrados quirúrgicos mayores se observaron en pacientes con FVIIID leve y BS $\geq$ 3. Todas las complicaciones hemorrágicas observadas en cirugías de bajo riesgo (4/4) ocurrieron en pacientes con FVIIID leve y antecedentes hemorrágicos, los cuales no recibieron tratamiento hemostático (3/4) o fue AT en monoterapia (1/4).

Cabe destacar que la única complicación trombótica del estudio se observó en un paciente con FVIIID grave y BS=0 tras cirugía de inmovilización prolongada (prótesis total de cadera) y utilización de profilaxis hemostática con rFVIIa según ficha técnica.

Factores clave en la toma de decisiones de manejo hemostático

Se evaluaron seis variables como factores con posible influencia en la toma de decisiones de profilaxis hemostática: FVII:C, BS, riesgo hemorrágico de la cirugía, localización de la misma, sexo y edad. Se identificaron como parámetros con significación estadística en la toma de decisiones los niveles plasmáticos de FVII, y riesgo hemorrágico quirúrgico. Se demostró que el FVII:C fue la variable con mayor importancia en la decisión (Wald=29), mientras que el bleeding score fue la que menos se tuvo en cuenta (Wald=2.5).

Factores predictivos de sangrado quirúrgico

Las variables previamente mencionadas se evaluaron también como posibles factores predictivos de sangrado quirúrgico, y riesgo hemorrágico quirúrgico demostraron significación estadística como factores relacionados con dichas complicaciones. La variable más relacionada fue el riesgo quirúrgico (Wald=6).

Árbol de toma de decisiones

Teniendo en cuenta los datos anteriormente expuestos y poniendo en común las variables registradas, se propuso la simulación estadística de un árbol de toma de decisiones. Con los resultados obtenidos se consideró recomendable plantear el tratamiento hemostático en procedimientos de AR, así como en aquellos de BR que se lleven a cabo en pacientes con BS $\geq$ 3.

Conclusiones

Este estudio muestra la importancia de los niveles plasmáticos de FVII y el tipo de cirugía en la toma de decisiones en nuestra práctica clínica. No obstante, se ha observado que los pacientes con FVIID leve, mayor bleeding score y que no reciben tratamiento hemostático presentan una tasa más elevada de complicaciones hemorrágicas, manifestando la necesidad de otorgar una importancia creciente a variables clínicas como el fenotipo hemorrágico en la toma de decisiones.

Bibliografía

1. Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. Semin Thromb Hemost. 2009 Jun;35(4):400-6. doi: 10.1055/s-0029-1225762. Epub 2009 Jul 13. PMID: 19598068.
2. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, Pergantou H, Platokouki H, Giangrande P, Peerlinck K, Celkan T, Ozdemir N, Bidlingmaier C, Ingerslev J, Giansily-Blaizot M, Schved JF, Gilmore R, Gadisseur A, Benedik-Dolničar M, Kitanovski L, Mikovic D, Musallam KM, Rosendaal FR; European Network of Rare Bleeding Disorders Group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. J Thromb Haemost. 2012 Apr;10(4):615-21. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04653.x. PMID: 22321862.
3. Benlakhal F, Mura T, Schved JF, Giansily-Blaizot M; French Study Group of Factor VII Deficiency. A retrospective analysis of 157 surgical procedures performed without replacement therapy in 83 unrelated factor VII-deficient patients. J Thromb Haemost. 2011 Jun;9(6):1149-56. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04291.x. PMID: 21486425.
4. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A; Project on Consensus Definitions in Rare Bleeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. J Thromb Haemost. 2012 Sep;10(9):1938-43. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04844.x. PMID: 22943259.
5. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, Neunert C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost. 2010 Sep;8(9):2063-5. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x. PMID: 20626619.
6. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, Samama CM, Siegal D, Tafur A, Verhamme P, Douketis JD; SSC Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Haemostasis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. J Thromb Haemost. 2019 Nov;17(11):1966-1972. doi: 10.1111/jth.14598. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31436045.
7. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. J Thromb Haemost. 2010 Jan;8(1):202-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19878532.

1.2 EXPERIENCIA UNICÉNTRICA DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA.

AVENDAÑO PITA, ALEJANDRO ⁽¹⁾, MÓNICA DEL REY ⁽¹⁾, CARLOS PUERTA ⁽¹⁾, MARTA FONSECA ⁽¹⁾, RAÚL AZIBEIRO ⁽¹⁾, ALBERTO HERNÁNDEZ-SANCHEZ ⁽¹⁾, EVA LUMBRERAS ⁽¹⁾, SANDRA MUNTIÓN ⁽¹⁾, ARACELI SAMA ⁽¹⁾, ANDRÉS DURÁN ⁽¹⁾, MARÍA CORTÉS RODRÍGUEZ ⁽¹⁾, MÓNICA BAILE, RODRIGO GIL ⁽¹⁾, JENIFER ALONSO ⁽¹⁾, ALMUDENA CABERO ⁽¹⁾, ANA GARCÍA-BACELAR ⁽¹⁾, ANA ÁFRICA MARTÍN ⁽¹⁾, ESTEFANÍA PÉREZ ⁽¹⁾, MÓNICA CABRERO ⁽¹⁾, LUCÍA LÓPEZ-CORRAL ⁽¹⁾, FERMÍN SÁNCHEZ-GUIJO ⁽¹⁾, JESÚS M^a HERNÁNDEZ-RIVAS ⁽¹⁾, MARÍA DíEZ-CAMPELO ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL

Introducción

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es a día de hoy la única opción curativa para la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) si bien es cierto que sólo un pequeño porcentaje de pacientes se pueden beneficiar del procedimiento que no está exento de morbilidad.

Objetivos

Analizar los resultados de la cohorte de paciente sometidos alo-TPH en nuestro centro. Caracterización molecular mediante Next generations sequencing (NGS) al diagnóstico. Reproducir en nuestra cohorte el CMML transplant score e identificar variables con potencial impacto en supervivencia y resultados del trasplante.

Materiales y métodos

Análisis retrospectivo de los pacientes catalogados como LMMC sometidos a alo-TPH desde el año 1999 hasta la actualidad en nuestro centro. El análisis estadístico se realizó con jamovi Version 2.3.28.0

Resultados / Conclusiones

En total, se identificaron un total de 39 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Las características de los pacientes, relacionadas con la enfermedad y del trasplante se resumen en la tabla 1.

Tras una mediana de seguimiento de 14 meses (1-178), 13 pacientes (33.3%) estaban vivos, todos ellos en CR o habían alcanzado una respuesta óptima de la médula ósea. Un paciente se encuentra bajo tratamiento de rescate con azacitidina y venetoclax tras una recaída a los 6 meses. La tasa de mortalidad relacionada con el trasplante (TRM) fue del 32.1%. Las causas principales de muerte fueron la progresión de la enfermedad en 12 pacientes (46.2%), infecciones en 7 pacientes (26.9%) y otras causas en 7 pacientes (26.9%). La mediana de supervivencia global (mSG) fue de 22 meses [12 - 122, IC del 95%]. La SG a los 12, 36 y 60 meses es del 62.4% [48.6%-80.1%, IC del 95%], 47.4% [33.4%-67.2%, IC del 95%] y 38.7% [24.8%-60.6%, IC del 95%], respectivamente. Los datos del análisis univariante y multivariante para la OS se encuentran en la tabla 2

En nuestra serie, el CMML transplant score basado en las mutaciones de ASXL1 y/o NRAS, blastos en médula >2% y HCT-CI, discrimina de forma significativa en términos de supervivencia global, fundamentalmente para aquellos con un score >7 (Curva Kaplan-Meier representada en imagen 1).

De forma abreviada, los resultados de la cohorte se representan de forma global en la imagen 2 mediante un swimming plot.

En nuestro estudio se confirma el potencial curativo del alo-TPH en la LMMC aunque el paciente debe ser cuidadosamente seleccionado ya que tiene una mortalidad relacionada con el procedimiento no despreciable en la misma línea que publicaciones previas. Los factores con mayor impacto en términos de supervivencia son el subtipo según la WHO 2022, el riesgo citogenético, tipo de donante, el CMML transplant score y el periodo en que se sometió a trasplante. Mientras que hay un grupo de pacientes que podemos considerar como largos supervivientes, las estrategias de cara a mejorar la selección de pacientes candidatos, control de la enfermedad y manejo post trasplante van a ser la clave para la continua mejora de esta estrategia en una enfermedad de especial mal pronóstico. El CMML transplant score parece una herramienta de estratificación adecuada y debería incorporarse progresivamente en la valoración de pacientes candidatos a trasplante.

Bibliografía

Gagelmann N, Badbaran A, Beelen DW, et al. A prognostic score including mutation profile and clinical features for patients with CMML undergoing stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2021;5(6):1760-1769. doi:10.1182/bloodadvances.2020003600
Woo J, Choi DR, Storer BE, et al. Impact of clinical, cytogenetic, and molecular profiles on long-term survival after transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica.* 2020;105(3):652-660. doi:10.3324/haematol.2019.218677
Onida F, Gagelmann N, Chalandon Y, et al. Management of adult patients with CMML undergoing allo-HCT: recommendations from the EBMT PH-G Committee. *Blood.* 2024;143(22):2227-2244. doi:10.1182/blood.2023023476

1.3 DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN ALGORITMO BASADO EN MACHINE LEARNING PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS DE CÉLULA B.

BASTOS BOENTE, MIGUEL ⁽¹⁾; ALONSO SARASQUETE, MARÍA EUGENIA ⁽¹⁾; MALDONADO SÁNCHEZ, REBECA ⁽¹⁾; ANTÓN GÓMEZ, ALICIA ⁽¹⁾; GARCÍA ÁLVAREZ, MARÍA ⁽¹⁾; MEDINA HERRERA, ALEJANDRO ⁽¹⁾; JIMÉNEZ, CRISTINA ⁽¹⁾; PÉREZ GUIJORRO, PATRICIA ⁽¹⁾; TORRES, ANA ⁽²⁾; VIDAL MANCENIDO, MARÍA JESÚS ⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca (HUS/IBSAL), Centro de investigación del Cáncer (CIC/IBMCC/USAL) y CIBERONC ⁽²⁾ Grupo de Linfomas y Síndromes Linfoproliferativos de Castilla y León

Introducción

Los síndromes linfoproliferativos crónicos de célula B (SLPC-B) conforman un gran grupo de entidades con un rasgo común: proceden de un linfocito B maduro. Entre ellos, los SLPC-B inespecíficos suponen un reto clínico a la hora de diagnosticar a los pacientes y seleccionar un tratamiento adecuado. Entre los CD5+

la mayoría corresponden a la leucemia linfocítica crónica (LLC)

o linfoma de células del manto (LCM)

aunque también se incluyen otros, como el linfoma de la zona marginal (LZM)

o casos de tricoleucemia (HCL)

. En el caso de los CD5-, si bien podemos hablar de linfomas foliculares (LF) en los que presenten expresión de CD10, aquellos doble negativos no tienen un diagnóstico claro

, pudiendo enmarcarse entre los LZM, las HCL o formas atípicas de LF.

Objetivos

Teniendo en cuenta esto, nuestra hipótesis es que la integración de la secuenciación masiva y el machine learning podría mejorar la capacidad diagnóstica en los síndromes linfoproliferativos crónicos de célula B. El objetivo de nuestro trabajo es combinar la información clínico-biológica convencional con datos de secuenciación masiva a partir del panel EuroClonality-NDC (EC-NDC, Univ8 Genomics) para desarrollar un modelo predictivo basado en redes neuronales, validándolo en una población control independiente y explorando su capacidad de clasificación en una cohorte de casos inespecíficos.

Materiales y métodos

Se incluyeron 288 casos como grupo control con diagnóstico confirmado por técnicas convencionales (n=78 de LZM; n=65 de linfoma folicular; n=64 de LCM; n=51 de LLC; y n=30 de tricoleucemia), donde se analizaron las variantes (SNV) en genes incluidos en el panel EC-NDC, además de las variantes estructurales (SV) y la alteración en el número de copias (CNA). Por otro lado, se incluyó la expresión por citometría de flujo (CMF) de los antígenos comunes en todos los casos (CD5, CD10, CD20, CD23 y la cadena ligera); y otras variables clínicas (componente monoclonal IgM/IgG). Se creó una base de datos en RStudio y se aplicó un modelo preliminar de random forest para la reducción dimensional de variables. Se dividió la serie de control en tres grupos: una cohorte de entrenamiento (n = 184), una cohorte de validación interna (n = 46) y una cohorte de validación externa (n = 58); y se generó una red neuronal de tres capas para cada patología. Finalmente, se evaluó la capacidad predictiva de cada una en la cohorte de validación externa y en una serie de N = 106 SLPC-B inespecíficos. Se consideraron reclasificados aquellos casos con una probabilidad superior al 70% de pertenecer a un grupo concreto

Resultados / Conclusiones

La reducción dimensional permitió disminuir el número de variables de 164 a 81. En el modelo final, se incluyó un total de N=48 genes (DNMT3A, KMT2D, NOTCH2, ARID1A, ATM, CCND1, DIS3, MAPK1, NFKBIE, NOTCH1, SAMHD1, TP53, CREBBP, EZH2, BCL2, BRAF, BRAF_V600E, FOXO1, KLF2, TET2, EP300, MAP2K1, MAP3K14, TNFAIP3, ABL1, BTG1, CARD11, CCND3, FBXW7, H12, H14, H15, ID3, IKZF1, JAK3, KRAS, MYD88, PHF6, POT1, PTEN, SF3B1, SOCS1, STAT6, BIRC3, NRAS, MYC, XPO1 y PTPRD), N=27 variantes estructurales (n=14 translocaciones – BCL6::IGH, BCL6::IGL, BCL10::IGH, EZR::IGH, IGH::BCL2, IGH::BCL3, IGH::FAM30A, IGH::CCND2, IGH::DUSP22, IGH::IGL, MYC::IGH, BCL10::IGK, IGH::BCL2 e IGH::CCND1 –; y n=13 deleciones – del7q, del11q, del13q, del17p, delKMT2D, delTRAF3, delTRAF3 y delCDKN2 –; ganancias – gain1q, gain8q y gain9q –, o trisomías – tris3, tris12 y tris18), y N=6 variables clínicas o de citometría de flujo (Componente monoclonal IgM e IgG, y expresión de CD5, CD10, CD23 y CD20). En algunos casos, el algoritmo tuvo en cuenta la esplenomegalia para la discriminación diagnóstica. Analizando la capacidad predictiva de las redes neuronales, todas presentaron una precisión superior al 95% en la serie de validación externa (LLC – 96,6%; LCM – 100%; LF – 100%; HCL – 100%; LZM – 96,6%). En la cohorte total, la red neuronal de la LLC mostró 4 falsos negativos, mientras que la red neuronal del LZM mostró 1 falso negativo y 2 falsos positivos. El resto de los casos fueron identificados correctamente. En la cohorte de SLPC-B inespecíficos, 19 fueron reclasificados a LLC, 5 a LF, 2 a HCL, 10 a LCM y 48 a LZM. Dos casos presentaron una clasificación dual (LZM vs LLC y LZM vs LF), mientras que 11 casos permanecieron como inespecíficos. Nuestros resultados preliminares muestran que la combinación de las variables clínico-biológicas con la información dada por el panel EC-NDC podría permitir reclasificar casos SLPC-B inespecíficos y, de esta manera, obtener un correcto diagnóstico en este grupo de pacientes. Actualmente, estamos trabajando en aumentar el número de casos control e incluir otras entidades para perfeccionar el algoritmo y mejorar, por tanto, su capacidad predictiva. Si bien este proyecto aún se encuentra en una etapa temprana, estos hallazgos podrían contribuir significativamente a la mejora del diagnóstico y tratamiento personalizado en pacientes con SLPC-B.

Bibliografía

1. Dronca, R. S. et al. CD5-positive chronic B-cell lymphoproliferative disorders: diagnosis and prognosis of a heterogeneous disease entity. *Cytometry B Clin Cytom* 78 Suppl 1, (2010).
2. Matutes, E. et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 8, 1640–1645 (1994).
3. Bottcher, S. et al. Expert-independent classification of mature B-cell neoplasms using standardized flow cytometry: a multicentric study. *Blood Adv* 6, 976–992 (2022).
4. Alaggio, R. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022 36:7 36, 1720–1748 (2022).
5. Ghione, P. et al. CD5-Positive Marginal Zone Lymphoma: Clinical Characteristics of the MSKCC Cohort, and Comparison with the CD5-Negative Population. *Blood* 136, 50–51 (2020).
6. Cabeçadas, J., Nava, V. E., Ascensão, J. L. -amp; da Silva, M. G. How to Diagnose and Treat CD5 Positive Lymphomas Involving the Spleen. *Current Oncology* 28, 4611 (2021).
7. Schmieg, J. J., Muir, J. M., Aguilera, N. S. -amp; Auerbach, A. CD5-Negative, CD10-Negative Low Grade B-Cell Lymphoproliferative Disorders of the Spleen. *Curr Oncol* 28, 5124–5147 (2021).

1.4 IMPLEMENTACIÓN DE UNA UNIDAD DE TRASPLANTE DOMICILIARIO: ANÁLISIS DE LA EFICACIA, SEGURIDAD Y SATISFACCIÓN DE LOS PACIENTES.

PEREZ LOPEZ, ESTEFANIA ⁽¹⁾; IÑIGO, ISABEL ⁽²⁾; ISABEL, NURIA ⁽¹⁾; GÓMEZ, ANA ⁽³⁾; AYLON, CRISTINA ⁽³⁾; RODRIGUEZ, GEMA ⁽⁴⁾; PALLO ESPI-NOZA, JAIME ⁽⁴⁾; MARTIN, NURIA ⁽⁵⁾; NUÑEZ, PAOLA ⁽⁴⁾; LORENZO, FERNANDO ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Servicio Hematología. Hospital universitario de Salamanca ⁽²⁾ Servicio Hematología: Hospital universitario de Salamanca ⁽³⁾ Servicio Hematología. Hospital universitario de Salamanca ⁽⁴⁾ Servicio de Hematología. Hospital universitario de Salamanca ⁽⁵⁾ Servicio de Hematología. Hospital universitario Salamanca

Introducción

El trasplante domiciliario emerge como una alternativa segura a la hospitalización convencional en pacientes seleccionados candidatos a trasplante autólogo (auto-TPH) o alogénico. Este nuevo modelo de trasplante reduce los días de hospitalización convencional con la consecuente reducción de infecciones nosocomiales y costos, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos

Evaluar la nueva unidad de trasplante domiciliario (DOHE) del hospital de Salamanca en términos de seguridad y eficacia.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo de los pacientes sometidos a auto-TPH en la modalidad domiciliar entre enero-23 y diciembre-24. Se realiza un estudio descriptivo de características basales y relacionadas con el trasplante, principales complicaciones y resultados del procedimiento. Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión: >18 años, ECOG < 2, HCT-CI ≤ 3, disponer de cuidador 24h, distancia del domicilio al hospital < 30 minutos en coche y disponer de medio de comunicación 24h. Se excluyeron los pacientes que recibían un auto-TPH por leucemia mieloide aguda o amiloidosis. En la modalidad domiciliar, los pacientes reciben el régimen de acondicionamiento y la infusión de progenitores en el hospital y son dados de alta en el día +1, en ausencia de complicaciones. La valoración diaria en el domicilio es realizada de forma presencial por personal de enfermería formado y telemática por el hematólogo responsable. Todos los pacientes reciben profilaxis antifúngica, antivírica y antibacteriana. El soporte transfusional es realizado en el hospital.

Resultados / Conclusiones

59/131 (45%) cumplían los criterios de inclusión del DOHE.

Características de los pacientes: La mediana de edad fue 59 (26-68), 53 (90%) con ECOG-0, 37 (64%) fueron MM, 19 (31%) linfoma, 2 (3%) leucemia de células plasmáticas y 1 (2%) tumor sólido. 35 (60%) estaban en remisión completa y el principal régimen de acondicionamiento fue melfalán (34, 58%).

Injerto y toxicidad: La complicación más frecuente fue la mucositis en 19 (32%) pacientes, siendo de grado 1 en el 70%. No hubo fallos de injerto. La mediana de injerto de neutrófilos y plaquetas fue 14 (9-21) y 12 (9-24) días, respectivamente. 51 (86%) necesitaron al menos una transfusión de sangre o plaquetas.

10 (17%) pacientes necesitaron ingreso hospitalario. 9 (90%) por neutropenia febril: 2 infecciones de catéter central, 4 enterocolitis neutropénicas, 1 neutropenia febril sin foco y 2 infecciones respiratorias: una de vías altas con documentación de un rinovirus y una neumonía por aspergillus. Un paciente ingreso por alteración de pruebas de función hepática a estudio. Para estos pacientes la mediana de estancia en DOHE antes del ingreso hospitalario fue 8 (2-9) días y la mediana de estancia en el hospital fue 16 días (12-17) días. 6/10 pacientes pudieron ser dados de alta de nuevo al DOHE.

Ningún paciente desarrolló síndrome de injerto ni otras complicaciones clínicas. La mortalidad relacionada con el trasplante al día +100 fue 0%.

Resultados generales y recursos utilizados: La mediana de ingreso en DOHE fue 14 (2-17) días y el 90% en los pacientes fue dado de alta directamente desde el DOHE.

Durante la estancia en DOHE la enfermera realizó las visitas al domicilio y en el 85% de ellas no fue necesaria la valoración hospitalaria. En los casos que requirieron valoración hospitalaria, el 70% fue llevada a cabo por la enfermera, precisando de valoración médica solo en el 33% de las visitas.

Con el programa de trasplante domiciliario tuvimos un promedio de 9.15 estancias evitables por paciente, consiguiendo un ahorro de 421 estancias en hospitalización convencional al año, lo que permite una mayor optimización de los recursos hospitalarios.

Resultados en satisfacción del paciente e impacto en calidad de vida: 42 (72%) de los pacientes completaron una encuesta de satisfacción. Todos ellos elegirían de nuevo la modalidad domiciliar para el trasplante; 91% de los pacientes consideró la experiencia mucho mejor de lo esperado, siendo la calificación global del programa de 87 NPS>. Para el análisis de calidad de vida los pacientes rellenaron las escalas EORTC QLQ-C30 y FACT-BMT.

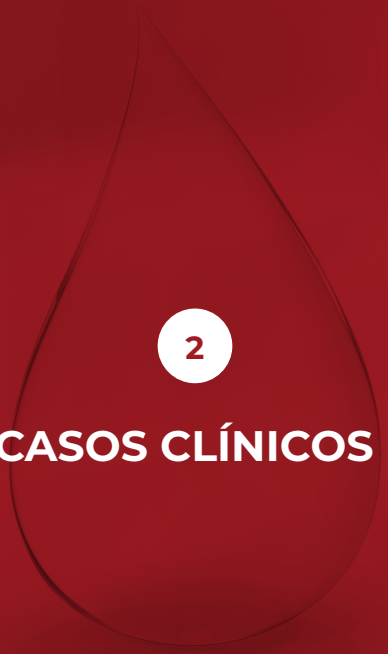
Eficacia: Respecto a la reevaluación al día +100 tras el auto-TPH ningún paciente se encontraba en progresión de su enfermedad de base estando 43 (73%) pacientes en remisión completa, 4 (7%) en respuesta parcial, 4 (7%) en muy buena respuesta parcial y 8 (13%) aún no han sido evaluados.

Conclusiones:

La implementación de nuestro modelo de trasplante domiciliario, donde las enfermeras brindan la mayoría de los cuidados esenciales del paciente, resultó una estrategia segura y efectiva con una alta tasa de satisfacción general entre los pacientes y una baja tasa de reingreso hospitalario. Se deben realizar más esfuerzos para mejorar la evaluación y selección de pacientes/cuidadores, lo que nos permitirá reconocer los factores que influyen en el éxito del programa para hacerlo extensible a otros tipos de trasplante y/o otros procedimientos terapéuticos (por ejemplo, células CAR-T), ofreciendo nuevas oportunidades para mejorar la calidad de vida de los pacientes y optimizar los recursos hospitalarios.

Bibliografía

1. Marino J et al. Hospital and outpatient models for Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A systematic review of comparative studies for health outcomes, experience of care and costs. Plos One, 2021.
2. González-Barrera S et al. Feasibility of a Hospital-at-Home Program for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transplantation Cell Ther, 2022.
3. Martino M et al. Italian consensus conference for the outpatient autologous stem cell transplantation management in multiple myeloma. Bone Marrow Transplantation, 2016.
4. Martino M et al. Multiple Myeloma outpatient transplant program in the era of novel agents: State of art. Front Oncol, 2020.
5. Fernández-Avilés F et al. Case-Control comparison of At-Home total Hospital care of autologous stem-cell transplantation for hematologic malignancies. J. Clin Oncol, 2006.



2

CASOS CLÍNICOS

2.1 ¡PLASMAFÉRESIS AL RESCATE!

DÍAZ VILLAFANE, JANIRE⁽¹⁾; VIDÁN ESTÉVEZ, JULIA⁽¹⁾; BALLINA MARTÍN, BELÉN⁽¹⁾; FRANCISCO RAVELO, MELCHOR ELOY⁽¹⁾; JANO FERNÁNDEZ, VIRGINIA⁽¹⁾; MARTÍN GARCÍA, ANDREA⁽¹⁾; ECHEVARRÍA LORENZO, LEYRE⁽¹⁾; CORDERO LUENGOS, ROSA⁽¹⁾; PÉREZ MARTÍN, EDUARDO⁽¹⁾; PICHARDO CONDOHUAMAN, LISBETH⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de León

Introducción

La infección por *Helicobacter Pylori* provoca una inflamación crónica en la mucosa gástrica y es responsable de un número significativo de enfermedades digestivas, tales como úlceras duodenales o gástricas, cáncer gástrico y linfoma linfoide asociado a mucosas (MALT). De acuerdo con las recomendaciones de la IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección de *H. Pylori*, un tratamiento efectivo sería capaz de erradicar la infección en un 90% de los pacientes. En la actualidad, la terapia cuádruple es el tratamiento de elección para la erradicación del *H. Pylori*. Pylera® contiene 3 principios activos: subcitato de bismuto potasio, metronidazol y clorhidrato de tetraciclina que junto con el protector gástrico es una de las terapias cuádruples más usadas actualmente.

Motivo de consulta

Malestar general, dolor abdominal.

Historia clínica

Varón de 32 años oriundo de Marruecos y en España desde hacía 3 años. Refería un cuadro de 1 mes de evolución de mal estado general con astenia intensa, dolor abdominal y anorexia. Su médico de cabecera le solicitó una analítica completa que era normal y un antígeno de *Helicobacter Pylori* en heces, que resultó positivo por lo que ante la clínica de dolor abdominal se pautó tratamiento con Pylera® y omeprazol durante 14 días. Diez días más tarde, el paciente presenta empeoramiento clínico por lo que acude a urgencias.

Antecedentes personales

No alergias medicamentosas conocidas. Trabajador en un matadero de aves. No factores de riesgo cardiovascular. No antecedentes quirúrgicos, transfusionales ni familiares de interés. Sin tratamiento habitual.

Enfermedad actual

El paciente acude a urgencias a los 10 días de inicio del tratamiento erradicador por dolor epigástrico con astenia intensa y pérdida de 9Kg de peso acompañado de náuseas, vómitos, diarrea con heces melénicas, orinas coléricas y fiebre (38 °C), negando prurito y lesiones cutáneas.

Exploración física

Regular estado general. Palidez cutánea e ictericia conjuntival. Eupneico en reposo. No adenopatías cervicales, supraclaviculares ni axilares. ACP: anodina. Abdomen: RHA+, blando, depresible, ligeramente doloroso a la palpación en epigastrio, esplenomegalia palpable de 1cm. No masas, no signos de irritación peritoneal. No adenopatías inguinales. MMII: sin edemas.

Pruebas complementarias

Analítica al ingreso: Hemograma: **Hb 9.3 g/dL**, VCM 93.9 fL, CHM 34.6pg, CHCM 36.8g/dL, **reticulocitos 1.7%**, leucocitos 7.8 x 103/μL, plaquetas 156 x 103/μL. Frotis: poiquilocitosis moderada, estomatocitos en cantidad moderada, esferocitos escasos, no se observan esquistocitos. Test de **Coombs directo: positivo IgG (++++/++++)**. IgG1 título < 1/1000. **Haptoglobina indetectable**.

Bioquímica: Cr 0.95mg/dL, FG 105ml/min, **LDH 600UI/L**, **bilirrubina total: 3.04 mg/dL**, bilirrubina indirecta 2.16mg/dL, PCR 106.5mg/L, PCT 0.97ng/mL, ferritina 3438ng/mL. Autoinmunidad: ANA 1/40, Anti-DNA 0.8 (normal). Sedimento urinario: **hematíes 300 hem/ul**, **urobilinógeno 8 mg/dL**, nitritos negativos.

Gastroscopia: mucosa gástrica antral de aspecto empedrado con toma de biopsia en la que se observa gastritis crónica asociada a *H. Pylori*. Mucosa duodenal con datos de atrofia y vellosidades aplanadas con toma de biopsia en la que se objetiva aumento de linfocitos intraepiteliales secundario a la infección reciente por *H. Pylori*.

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

Sospecha diagnóstica

Anemia hemolítica autoinmune inducida por fármacos.

Evolución y tratamiento

El paciente ingresa con sospecha de anemia hemolítica autoinmune. Se solicitan hemocultivos, coprocultivo, urocultivo y niveles de G6PDH. Se suspende Pylera® y se inicia tratamiento con corticoides a dosis de 1mg/kg con suplementos de ácido fólico.

A las 24 horas de ingreso, el paciente presenta empeoramiento de su estado general con deterioro analítico importante con agudización de su anemia ya que en el hemograma se observa: Hb 6.7 g/dL, VCM 91.7fL, reticulocitos 9.2%, leucocitos 13.9 x 103/μL, plaquetas 222 x 103/μL y en la bioquímica: LDH 1.339UI/L, bilirrubina total: 4.12mg/dL, bilirrubina indirecta 3.4mg/dL.

Se solicita transfusión de hematíes y al hacer el screening de anticuerpos irregulares se observa reactividad por lo que se realiza el panel de 11 células objetivándose una panaglutinina sin especificidad secundaria a una hemólisis intravascular franca (objetivada en tubo) con haptoglobina libre en plasma que impide avanzar en el estudio inmunoematológico. Se realiza Test de Donath-Landsteiner: Negativo.

Nos encontrábamos ante un cuadro mixto de hemólisis extravascular mediado por anticuerpos IgG asociado a un cuadro de hemólisis intravascular que provocaba hemoglobinemia desencadenado en principio por un medicamento.

Ante la gravedad del cuadro, se decide realizar una plasmaféresis urgente en la UCI con la intención de eliminar el anticuerpo causante y la haptoglobina libre en plasma. Tras el primer recambio plasmático de una volemia de sangre total con albúmina al 5 % se consiguió realizar perfectamente el estudio de TCI que fue negativo. Se hace un segundo recambio plasmático tras el que se observa importante mejoría analítica con normalización de los parámetros de hemólisis: Hb 8.8g/dL, LDH 373 UI/L, bilirrubina total 2.60mg/dL y haptoglobina 20%. A las 48 horas llega el resultado del coprocultivo identificándose un *Campylobacter jejuni* que por fiebre y la clínica abdominal, se pauta azitromicina oral. El paciente recibió 15 días de tratamiento con corticoides y 7 días de tratamiento antibiótico con azitromicina. Preciso un total de 3 concentrados de hematíes.

Discusión, conclusiones o interés del caso

La anemia hemolítica es una enfermedad causada por autoanticuerpos que da lugar a diversas molestias y síntomas clínicos. En aproximadamente la mitad de los casos, no se puede determinar la causa.

La anemia hemolítica inducida por fármacos (AHIF) es un tipo de anemia hemolítica autoinmune que tiene lugar en algunos pacientes tras la administración de determinados medicamentos debido a la producción de autoanticuerpos que ocasionan una hemólisis temprana de los hematíes. Es una patología hematológica rara, con una incidencia muy baja (1/100.000).

La generación de anticuerpos tiene lugar cuando el medicamento se une a la membrana de los hematíes. Los anticuerpos resultantes pueden estar dirigidos solamente contra el propio fármaco, dirigidos contra el fármaco unido a las proteínas de la membrana o bien, puede estar dirigido solo contra las proteínas de la membrana del eritrocito.

El número de medicamentos que se cree que causan una AHIF ha ido aumentando progresivamente. En nuestro caso, el paciente estaba en tratamiento con Pylera®, que contiene subcitato de bismuto potasio, metronidazol y clorhidrato de tetraciclina. De entre estos componentes, se han descrito casos de anemias hemolíticas tras la administración de tetraciclinas.

El diagnóstico se basa principalmente en la asociación temporal y la resolución del proceso hemolítico después de suspender el medicamento sospechoso. La asociación temporal es una evidencia débil, ya que la hemólisis puede ocurrir de días a semanas o incluso meses después de la introducción del presunto medicamento. Las pruebas serológicas confirmatorias son complejas y no siempre se realizan. Por todo ello, el desafío es diagnosticar rápidamente la AHIF para retirar el medicamento lo antes posible.

En cuanto al tratamiento, los corticoides generalmente se administran en la mayoría de los pacientes (como en las AHAI clásicas), aunque su beneficio no está claro ni es indistinguible del de la interrupción del medicamento. En caso de que se requiera una respuesta rápida o se produzca una hemólisis fulminante, se pueden agregar inmunoglobulinas humanas (IVIG) al tratamiento. También se puede utilizar el intercambio plasmático (RPT), cuya esencia se basa en la eliminación de complejos inmunes, toxinas unidas a proteínas, autoanticuerpos y solutos unidos a proteínas. El objetivo clínico principal de la eliminación de solutos suele ser obtener una respuesta más rápida que la terapia inmunosupresora. Los estudios relacionados con la anemia hemolítica y el RPT suelen basarse en informes de casos.

En casos agudos y graves, pueden ser necesarias transfusiones de sangre, así como cuidados intensivos o diálisis temporal.

Por otra parte, y simultáneamente, nuestro paciente presentaba clínica digestiva desde el inicio del cuadro que fue empeorando, a lo que se sumó el coprocultivo positivo para *Campylobacter jejuni* en el ingreso. Se trata de un bacilo gramnegativo, presente en el tubo digestivo de animales, en particular de aves. Recordamos que nuestro paciente trabajaba en un matadero de aves. El *Campylobacter* es una de las bacterias que causan mayor número de gastroenteritis y diarreas en nuestro medio, puede colonizar el tubo digestivo y causar bacteriemia, endocarditis, peritonitis y sepsis oportunista. La principal vía de transmisión es el consumo de alimentos contaminados, como la carne de pollo y cerdo mal cocinadas, el agua contaminada o la leche cruda. También se puede transmitir por el contacto directo con material fecal de animales infectados, sean de granja o de compañía.

Interés del caso

Este es el primer caso de AHAI secundaria a tratamiento con Pylera® descrito en la literatura y por ello se ha notificado a farmacovigilancia. El clorhidrato de tetraciclina es probablemente el principio activo desencadenante del cuadro.

En nuestro paciente el cuadro clínico se complicó no solo con la AHAI sino también con la coinfección por *Campylobacter*. Dicha infección ha podido agravar el cuadro de hemólisis precipitando el tratamiento de plasmaféresis al que sometimos al paciente.

Cabe resaltar que ante cuadros de dolor abdominal y gastroenteritis asociada es importante valorar la historia clínica completa. Nuestro paciente trabajaba en un matadero de aves, por lo que un coprocultivo a la vez que se solicitaba el test de Ag para *Helicobacter Pylori* probablemente hubiera detectado el *Campylobacter jejuni* pudiendo remitir la clínica y posponiendo el estudio del *Helicobacter* a un segundo tiempo.

Bibliografía

- 1.-Damani NN, Humphrey CA, Bell B. Haemolytic anemia in *Campylobacter* enteritis. J Infect. 1993 Jan;26(1):109-110.
- 2.-Simpson MB, Prybylik J, Innis B, Denham MA. Hemolytic anemia after tetracycline therapy. N Engl J Med. 1985 Mar 28;312(13):840-842.
- 3.-Mazza JJ - Kryda MD. Tetracycline-induced hemolytic anemia. J Am Acad Dermatol. 1980; 2:506-508.
- 4.-Wenz B, Klein RL, Lalezari P. Tetracycline-induced immune hemolytic anemia. Transfusion. 1974 May-Jun;14(3):265-269.
- 5.-Takahashi R, Tsukada T, Hasegawa M. Tetracycline-induced hemolytic anemia. Keio Journal of Medicine. 1963 Dec;12(4):161-168.

2.2 PACIENTE JOVEN CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL: ¿ES GRAVE UNA MONONUCLEOSIS INFECCIOSA?

PERALES CIA, IÑIGO ⁽¹⁾; ALONSO, JENIFER ⁽¹⁾; GARCIA, ANA ⁽¹⁾; LORENZ, FERNANDO ⁽¹⁾; MARTÍN, NURIA ⁽¹⁾; NUÑEZ, PAOLA ⁽¹⁾; PALLO, JAIME ⁽¹⁾; BAILE, MÓNICA ⁽¹⁾; GIL, RODRIGO ⁽¹⁾; AVELDAÑO, ALEJANDRO ⁽¹⁾;

⁽¹⁾ Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción

Se trata de una paciente de 16 años con antecedente de Artritis idiopática juvenil (AIJ) diagnosticada a los 10 años (2018). Para ello recibió inicialmente tratamiento con corticoterapia sistémica hasta marzo de 2019 y posteriormente se ha manejado con dosis bajas de Metotrexato (12,5mg semanales) y Tocilizumab semanal/bisemanal, presentando con dicho tratamiento buen control de la enfermedad.

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

La paciente consulta en Urgencias el día 10/12/24 por síndrome febril de 48 horas de evolución, asociado a dolor abdominal de intensidad leve-moderada y vómitos biliosos. Se realizó analítica en la que destacaba alteración grado 4 del perfil hepático (ALT 2225; AST 1462; BIL 4.3; BIL 3), así como un incremento significativo de LDH (2360). En el hemograma presentaba Hb 12,9g/dL, cifra normal de neutrófilos y discreta trombopenia (100000/mm³). Se realizó un test rápido de mononucleosis, que resultó positivo.

Tras valoración inicial, se diagnosticó de mononucleosis infecciosa y se decidió alta con control clínico-analítico en 48 horas.

Acudió nuevamente a Urgencias el 14/12/24 por empeoramiento del estado general, astenia moderada y persistencia de fiebre y dolor abdominal. Analíticamente mantenía alteración grado 4 del perfil hepático y LDH >2000, por lo que se decidió ingreso en Medicina Interna. La exploración física mostraba exclusivamente dolor difuso de intensidad moderada a la palpación abdominal, sin irritación peritoneal. Se realizó ecografía abdominal, en la que presentaba engrosamiento de la pared vesicular, sin otros hallazgos relevantes.

A las 24 horas del ingreso, teniendo en cuenta los antecedentes de la paciente y la hepatitis aguda objetivada en analítica, se decidió traslado a UCI para vigilancia estrecha.

Se confirmó serológicamente positividad para IgM de VEB y como hallazgo incidental presentó asimismo positividad de IgM VVZ a título bajo. La carga viral de VEB fue negativa.

Analíticamente mantenía perfil hepático estable (ALT 1150, AST 880) y LDH elevada (2800). Se amplió estudio bioquímico, en el que destacó ferritina significativamente alterada (14800), e hipertrigliceridemia (280). En el hemograma se observó un descenso discreto de cifras, con Hb 11,7g/dL, cifra normal de neutrófilos y ligero empeoramiento de la trombopenia (82000/mm³). El estudio de coagulación mostró un TTPA elevado (35/30seg), cifra de fibrinógeno muy descendida (< 50mg/dL) y elevación de dímero D (7,9 mg/dL). Se completó estudio con TAC abdominal, con hallazgos característicos de hepatopatía aguda, así como leve esplenomegalia (13,5cm). Tras valoración conjunta con Digestivo, se derivó a Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid), como centro de referencia en trasplante hepático.

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

En base a los hallazgos clínicos, analíticos y de imagen, el diagnóstico fue de probable síndrome hemofagocítico (SHF) secundario a infección por VEB; en ese momento cumplía 4/8 criterios diagnósticos.

Con ello, se inició tratamiento corticoideo con metilprednisolona a dosis de 40mg diarios, así como tratamiento antibiótico de amplio espectro por el síndrome febril y antivírico con Aciclovir, presentando con ello mejoría lenta pero progresiva del perfil hepático. El 19/12/24 se traslada al servicio de Hematología de Salamanca. Se realizó aspirado de médula ósea (MO) en Valladolid, objetivándose exclusivamente un 1% de fenómenos de hemofagocitosis.

En el momento del traslado, la paciente cumplía 6/8 criterios de SHF según HLH-2004:

1. Fiebre elevada (>38,5°C)
2. Esplenomegalia de 13,5 cm
3. Citopenias (>2 líneas): Hb 8,7g/L, neutrófilos 400 x10³/mcl, plaquetas 67 x10³/mcl
4. Hipertrigliceridemia 270mg/dL e hipofibrinogenemia < 50mg/dL
5. Hiperferritinemia de 23600ng/mL
6. CD25soluble >7500KU/L

Se repitió estudio completo de MO (incluyendo biopsia), con aislados fenómenos de hemofagocitosis, por lo que no se consideró criterio diagnóstico. Con ello, se decidió cambio a corticoterapia con Dexametasona a dosis de 10mg/m², siguiendo el protocolo HLH-94 de síndrome hemofagocítico. Por otro lado, se asoció tratamiento con inmunoglobulinas ante infección vírica grave y como posible modulación inmune, a dosis de 0,5g/Kg cada 48 horas (5 dosis).

Se suspendió antibioterapia empírica ante ausencia de aislamientos microbiológicos y se suspendió aciclovir tras completar 10 días de tratamiento. Se inició tratamiento profiláctico con Aciclovir oral, anfotericina B y pentamidina inhalada (no se inició azol por alteración hepática ni Septrin Forte por citopenias).

Con estas medidas presentó evolución favorable clínico-analítica, pudiendo ser dada de alta. Posteriormente continuó mejoría progresiva y se realizó descenso de corticoterapia según el esquema establecido.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática y analíticamente presenta anemia leve (Hb 10,5g/dl) con perfil ferropénico, sin otras citopenias, con coagulación normal y normalización igualmente del perfil hepático.

No se realizó estudio genético ante muy buena respuesta a corticoterapia y evidencia de una causa secundaria que justificaba el cuadro.

Discusión, conclusiones o interés del caso

El SHF es un síndrome hiperinflamatorio severo inducido por una hiperactividad aberrante de los macrófagos y linfocitos T, con una liberación masiva de citocinas que puede desencadenar un fallo multiorgánico. Presenta elevada mortalidad sin tratamiento precoz y específico.

El SHF se clasifica en dos grupos:

Primario, producido por defectos genéticos de la actividad citolítica de linfocitos tanto CD8 como NK, con base genética.

Secundario, siendo las principales causas: infecciosa (en su mayoría viral por VEB); neoplasias, con mas frecuencia hematológicas y especialmente en relación con linfomas no hodgkin T; enfermedad autoinmune=síndrome de activación macrofágica (MAS), con frecuencia en jóvenes por AIJ; inmunoterapia y terapia celular, destacando la terapia CAR-T.

La particularidad de nuestro caso radica en que la paciente presentaba un antecedente de enfermedad autoinmune (AIJ), a priori bien controlada con tratamiento, pero que podría ser una causa potencial para el desarrollo de SHF. Sin embargo, dado que no había presentado brotes recientes y se documentó infección aguda por VEB, se considera dicho virus como "trigger", sin poder descartar que el componente autoinmune favoreciese el cuadro.

El diagnóstico de SHF se basa en los criterios HLH-2004, inicialmente establecidos para población pediátrica fundamentalmente, aunque extrapolables a población adulta. Estos criterios incluyen parámetros clínicos (fiebre, esplenomegalia), así como analíticos (citopenias severas, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, alteración del CD25 soluble) y también hemofagocitosis en MO o descenso/ausencia de actividad de células NK. Para establecer el diagnóstico se requieren al menos 5/8 criterios establecidos.

En esta compleja entidad existen otros datos analíticos y clínicos que pueden apoyar el diagnóstico, como hiperbilirrubinemia, transaminitis, aumento de LDH o dímero D (presentes en nuestra paciente), aumento de PCR, aumento LDL/descenso HDL, hiponatremia, hipoalbuminemia, alteración neurológica, adenopatías, rash o artralgias.

Dado que los parámetros clínicos y analíticos utilizados para el diagnóstico son, en parte, inespecíficos, en ocasiones el diagnóstico se demora, con la consecuente implicación pronóstica que conlleva.

De forma más reciente, se han sugerido criterios más estandarizados para el diagnóstico de SHF secundario y se ha creado el HScore, el cual en

función de parámetros clínicos y analíticos asigna una puntuación y establece una probabilidad de SHF. Nuestra paciente presentó un HS score de 251 puntos, lo cual indica una probabilidad >99% de SHF.

En relación al tratamiento, cabe destacar que siempre que se identifique una causa secundaria, el tratamiento debe dirigirse a la misma. Sin embargo, en caso de no identificar causa evidente o bien en caso de mala respuesta, el protocolo HLH 2004 sugiere el empleo de corticoesteroides a elevadas dosis, pudiendo asociar tratamiento quimioterápico (Etopósido) y tratamiento inmunosupresor con Ciclosporina o Tacrólimus.

En nuestro caso, se objetivó mejoría progresiva con la evolución-resolución de la infección vírica, así como con corticoterapia e inmunoglobulinas como fármaco inmunomodulador, sin precisar tratamientos adicionales. Se valoró la posibilidad de asociar tratamiento anti-CD20 con Rituximab por su efecto linfodepletivo (destrucción de linfocitos B, reservorio del virus), pero no fue preciso dada la resolución progresiva del cuadro.

Debemos destacar además del caso que la paciente se encontraba de forma previa en tratamiento con Tocilizumab (anti IL-6) por su AIJ, fármaco que en ocasiones se utiliza incluso en el tratamiento de síndromes hiperinflamatorios (como el síndrome de liberación de citocinas) y cuya eficacia también se ha demostrado en el contexto de SHF, fundamentalmente en aquéllos secundarios a etiología autoinmune.

CONCLUSIONES

El síndrome hemofagocítico es un estado hiperinflamatorio inducido por una activación aberrante de macrófagos y células T citotóxicas, cuya etiología puede ser primaria (genética) o mas frecuentemente secundaria a infecciones (VEB), patología tumoral (LNH) o enfermedad autoinmune (AIJ).

Su diagnóstico es complejo dado que sus criterios son, en general, inespecíficos. Es preciso sospechar dicha entidad, realizar un adecuado diagnóstico diferencial e iniciar tratamiento dirigido de forma precoz, ya que la mortalidad es elevada en ausencia de un manejo adecuado.

El tratamiento del SHF secundario debe ir dirigido a la causa desencadenante, si bien en casos en los que no se identifica etiología o la respuesta es inadecuada precisa asociar tratamiento con corticoides, quimioterapia y agentes inmunosupresores.

Bibliografía

Henter JI. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. N Engl J Med. 2025;392:584-98.

La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2019;133(23):2465-77.

Koumadoraki E, Madouros N, Sharif S, Saleem A, Jarvis S, Khan S. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Infection: A Literature Review. Cureus. 2022 Feb 20.

Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. Blood. 2015;125(19):2908-14.

2.3 EL VALOR DE LA SOSPECHA CLÍNICA: DIAGNÓSTICO INESPERADO EN UN PACIENTE CON MIELOFIBROSIS Y ASCITIS.

NÚÑEZ MEDINA, PAOLA ^(*); ALONSO RODRÍGUEZ, JENIFER ^(*); MARTIN VERGARA, NURIA ^(*); PALLO ESPINOSA, JAIME ^(*); LORENZ PRIETO, FERNANDO ^(*); PERALES CIA, IÑIGO ^(*); NUÑEZ ZUNO, JORGE ADRIAN ^(*); VELASCO ALVAREZ, JOSE MANUEL ^(*); NIETO GASCON, HUGO ^(*); LOZANO SÁNCHEZ, JESUS ^(*)

^(*) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción

Los pacientes hematológicos representan un grupo particularmente vulnerable a procesos infecciosos debido a factores inherentes a sus patologías de base y a los tratamientos inmunosupresores que frecuentemente reciben. Reconocer esta vulnerabilidad y mantener un alto índice de sospecha incluso ante cuadros clínicos atípicos es fundamental y permite optimizar el tratamiento y mejorar el pronóstico de los pacientes. Se presenta un caso que ilustra la importancia de considerar diagnósticos infecciosos en pacientes hematológicos con factores de riesgo y manifestaciones clínicas atípicas.

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

Motivo de consulta: Ascitis y síndrome febril

Historia clínica: Varón de 75 años con diagnóstico de Mielofibrosis Idiopática Primaria en 2022, en tratamiento con ruxolitinib +/- pelapresib en ensayo clínico. Como otros antecedentes de interés destacan hipertensión arterial esencial, hiperplasia prostática benigna y dislipemia.

Antecedente de ingreso hospitalario reciente en su centro de referencia por cuadro de ascitis a tensión de nueva aparición sin etiología clara junto con síndrome febril refractario a antibioterapia intravenosa empírica. Durante dicha hospitalización se coloca catéter pigtail peritoneal para drenaje continuo de líquido ascítico y se realiza TC de abdomen en el que se observan realces peritoneales y omentales sugerentes de diseminación neoplásica vs proceso infeccioso y una lesión lítica en T10 sugerente de metástasis vs mieloma múltiple. Ante los hallazgos anteriormente mencionados, es derivado a nuestro centro para completar protocolo diagnóstico.

Exploración física:

- General: Buen estado general. Normocoloración de piel y mucosas. Hidratación óptima. Hemodinámicamente estable y eupneico en reposo.
- Cardiorrespiratoria: Ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos sobreañadidos.
- Abdominal: Abdomen globoso a expensas de líquido ascítico, con catéter pigtail peritoneal con débito activo de líquido ascítico de color amarillo claro con restos de detritus.
- Extremidades: Edemas blandos hasta raíz de miembros pélvicos.

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

Evolución

A la anamnesis dirigida, el paciente refería un cuadro de varias semanas de evolución caracterizado por astenia intensa, sensación distérmica no termometrada y pérdida ponderal no cuantificada. Sin otra clínica que oriente a focalidad infecciosa.

Respecto al cuadro de ascitis, a su llegada a nuestro centro el paciente se encontraba con débito activo a través de catéter pigtail peritoneal de alrededor de 2000cc diarios. Se realiza estudio de líquido ascítico en el que destaca un gradiente albúmina sérica/ascítica de 1.5g/dl, compatible con hipertensión portal. Se realiza ecografía abdominal que muestra esplenomegalia de 16cm y líquido ascítico en moderada cuantía, sin datos de hipertensión portal en este estudio. La citología del líquido ascítico resulta negativa para células malignas y en la CMF se observan células mieloides inmaduras con fenotipo patológico (CD34, CD117++, CD15-/-, CD13-, CD33+d, CD28-/-d, DR+, CD45+, CD56-/-, CD19-, CD81++, CD138-) que orientan a contaminación por SP vs hematopoyesis extramedular. Se realiza aspirado de médula ósea que no muestra infiltración por blastos. Ante la posibilidad de que el cuadro de ascitis tuviese etiología infecciosa, se realiza cultivo de líquido ascítico, que resulta negativo para bacterias, micobacterias y hongos. A pesar de no contar con antecedentes sociodemográficos de riesgo, considerando los realces omentales observados en TC abdominal en un paciente en tratamiento con ruxolitinib, se sospecha infección por TBC, por lo que se realiza PCR de Mycobacterium tuberculosis en líquido ascítico, que resulta negativa, y se solicita IGRA en sangre que se reporta como indeterminado hasta en tres ocasiones. Se inicia tratamiento depleitivo mediante diuréticos y albúmina, con excelente respuesta, permitiendo retirada del catéter pigtail al sexto día de ingreso sin nuevos episodios de descompensación edemato-ascítica.

Respecto a la lesión lítica en T10 observada en el TC abdominal de ingreso compatible por imagen con metástasis vs mieloma múltiple, se realiza proteinograma en suero y orina, en los que no se detecta componente monoclonal. En el AMO, se observaban células plasmáticas policlonales.

Por otra parte, el paciente desde el ingreso y a pesar de la resolución del cuadro de ascitis, presentó un síndrome febril refractario a antibioterapia empírica y sin focalidad infecciosa. Se realizaron policultivos de repetición (sangre, orina, esputo) sin aislamientos microbiológicos, por lo que se decide inicio de protocolo de estudio de fiebre de origen desconocido. Se realiza ecocardiograma que descarta endocarditis y TAC-AR, en el que se observa afectación micronodular difusa y bilateral de distribución aleatoria, así como lesiones líticas en clavícula izquierda, arcos costales bilaterales, escápula derecha y cuerpos vertebrales T3 y T10. Ante la importante afectación osteolítica, se decide completar estudio con PET-TC en el que se observaban engrosamientos pleurales derechos hipermetabólicos con extensión a musculatura paravertebral y se corroboraban lesiones óseas líticas hipermetabólicas con componente de partes blandas asociadas.

Considerando la presencia de imágenes radiográficas compatibles con infección tuberculosa en TAC-AR y TC abdominal, así como el cuadro clínico compatible (síndrome febril subagudo, pérdida ponderal...) a pesar de IGRA persistentemente indeterminado, se decide ampliar estudio diagnóstico mediante biopsia de una de las lesiones líticas costales.

Se realiza biopsia eco-guiada con aguja gruesa de la lesión de partes blandas localizada en quinto arco costal derecho. El análisis histológico de la muestra reporta "lesión exudativa con necrosis y neutrófilos. Se observan bacilos ácido-alcohol resistentes Ziehl-Neelsen positivos, compatibles con tuberculosis". Se realiza PCR de M. tuberculosis en la muestra, que resulta positiva. Así como cultivo de micobacterias en el que se aísla Mycobacterium tuberculosis.

Ante estos hallazgos, se interconsulta con enfermedades infecciosas, concluyéndose el diagnóstico de tuberculosis diseminada con afectación ganglionar y ósea. Se suspende tratamiento con Ruxolitinib (el paciente sale del ensayo) y se inicia esquema de tratamiento antituberculoso con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y piridoxina.

Actualmente el paciente mantiene tratamiento antituberculoso con buena evolución y se encuentra en seguimiento por hematología para soporte transfusional.

Discusión, conclusiones o interés del caso

Discusión

La Mielofibrosis Primaria es un síndrome mieloproliferativo crónico caracterizado por una proliferación clonal de células stem hematopoyéticas que, a su vez, propician liberación disregulada de citocinas y factores de crecimiento que derivan eventualmente en fibrosis medular ¹. La introducción de inhibidores de JAK como el ruxolitinib transformó el panorama de los pacientes con mielofibrosis, aumentando sus tasas de supervivencia global, mejorando el control sintomático de la enfermedad e incluso modificando el grado de fibrosis medular ^{2,3}.

Sin embargo, la inmunomodulación derivada de la inhibición de la familia de proteínas JAK conlleva también un mayor riesgo infeccioso que no debe ser pasado por alto en los pacientes que reciben ruxolitinib4. La infección por Mycobacterium tuberculosis bien en forma de reactivación o como primoinfección es una de las entidades infecciosas de mayor relevancia en este subgrupo de pacientes, con numerosos estudios que demuestran el aumento de riesgo de infección tuberculosa en aquellos pacientes recibiendo ruxolitinib5. Un estudio retrospectivo de farmacovigilancia de la FDA concluye un aumento de riesgo con un odds ratio de 9.2 (95% CI, 7.5-11.4)6. Las formas de presentación de la infección por Mycobacterium tuberculosis en los pacientes tratados con ruxolitinib son a menudo atípicas y más agresivas que las de la población general

con reportes de presentaciones tan variadas como fístulas broncoesofágicas, abscesos de psoas y tuberculosis diseminada con afectación ósea, como la del paciente que presentamos en este caso 7,8.

Debido a lo anterior, se recomienda realizar una evaluación clínica exhaustiva de los factores de riesgo sociodemográficos de nuestros pacientes para el desarrollo de infección tuberculosa, así como descartar tuberculosis latente previo al inicio de tratamiento con ruxolitinib, idealmente mediante test IGRA9. Tan importante como lo anterior, es sospechar infección por *Mycobacterium tuberculosis* en cualquier paciente en tratamiento con ruxolitinib que presente un cuadro clínico compatible o fiebre de origen desconocido.

Conclusiones:

- El tratamiento con ruxolitinib aumenta el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas entre las que destaca la infección por tuberculosis.
- Los pacientes candidatos a ruxolitinib deben estudiarse previamente de forma exhaustiva para descartar infección tuberculosa latente y monitorizarse de forma estrecha los primeros meses tras el inicio del fármaco.
- La tuberculosis debe sospecharse en todo paciente en tratamiento con ruxolitinib que presente fiebre o un cuadro clínico compatible.

Bibliografía

1. Francisco Cervantes; How I treat myelofibrosis. *Blood* 2014; 124 (17): 2635–2642. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-575373>
2. Passamonti, F., Maffioli, M., Cervantes, F., Vannucchi, A. M., et al. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts. 2014. *Blood*, 123(12), 1833–1835. doi:10.1182/blood-2013-12-544411
3. Hans Michael Kvasnicka, Jürgen Thiele, Carlos E. Bueso-Ramos, et al. Effects Of Five-Years Of Ruxolitinib Therapy On Bone Marrow Morphology In Patients With Myelofibrosis and Comparison With Best Available Therapy. *Blood* 2013; 122 (21): 4055. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.4055.4055>
4. Lussana, F., Cattaneo, M., Rambaldi, A., - Squizzato, A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. 2017. *American Journal of Hematology*, 93(3), 339–347. doi:10.1002/ajh.24976
5. Maschmeyer, G., De Greef, J., Mellinshoff, S.C. et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia* 33, 844–862 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0388->
6. Anand K, Burns EA, Ensor J, Rice L, Pingali SR. Mycobacterial Infections With Ruxolitinib: A Retrospective Pharmacovigilance Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Jan;20(1):18–23. doi: 10.1016/j.clml.2019.08.008.
7. Peng, Y., Meng, L., Hu, X., Han, Z., - Hong, Z. Tuberculosis in Patients with Primary Myelofibrosis During Ruxolitinib Therapy: Case Series and Literature Review. 2020. *Infection and Drug Resistance*, Volume 13, 3309–3316. doi:10.2147/idr.s267997
8. Chen, Chi-Yu, Tun-Chieh. Ruxolitinib associated psoas muscle tuberculosis abscess in a primary myelofibrosis woman: A case report and literature review. 2024. *Medicine* 103(14):p e37653. DOI: 10.1097/MD.00000000000037653
9. Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? *Blood*. 2013; 122:3843–4.

2.4 EVOLUCIÓN CLONAL DE UNA LEUCEMIA AGUDA DE LINAJE AMBIGUO: PAPEL DE LA MUTACIÓN DE FLT3 Y DEL TRATAMIENTO CON GILTERITINIB.

FUERTES GARCÍA, PILAR ⁽¹⁾; CABALLERO BERROCAL, JUAN CARLOS ⁽¹⁾; AGUILAR MONTSERRATE, GERARDO XAVIER ⁽¹⁾; LEÓN GAMAZO, MARINA ⁽¹⁾; PEÑARRUBIA PONCE, MARÍA JESÚS ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción

Presentamos el caso de una paciente con Leucemia Aguda de Linaje Ambiguo (LALA), caracterizada por la presencia de tres poblaciones celulares en médula ósea y dos en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Inicialmente la paciente tuvo respuesta a la quimioterapia, pero sufrió una recaída con expansión de una de las subpoblaciones que infiltraban el sistema nervioso central (SNC) que presentaba mutación de FLT3-ITD. El caso destaca por su complejidad biológica y porque plantea la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas más dirigidas.

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

Paciente de 73 años con esquizofrenia paranoide controlada, sin otros antecedentes de interés. Acude a consulta por astenia de un mes de evolución y presentando anemia 4.5 g/dL, leucocitosis de 15350/uL, neutrofilia de 12590/uL, monocitosis de 1530/uL, trombopenia de 32000/uL y LDH de 442 U/L. Se realizó frotis de sangre periférica, observándose un 18% de blastos.

Se realizó Aspirado de Médula Ósea (AMO), con infiltración blástica del 71%, identificándose 2 poblaciones de distinto tamaño. Por Citometría de Flujo (CMF) se identificaron 3 poblaciones de fenotipo mixto B/mieloide con las siguientes características:

- P1 (6%): CD34-/d, CD19+, CD20+, CD22+, CD13-, CD15-, CD81+, CyCD79a+, CD64-, CD33+d.
- P2 (CD117-, 24.7%): CD34+, CD19+, CD20-, CD22+, CD13-/d, CD15-/d, CD81-/d, CyCD79a+, CD64-, CD33+.
- P3 (CD117+, 24%): CD34+, CD19+d, CD20-, CD22-, CD13-/d, CD15-/d, CD81-/d, CyCD79a-, CD64-/d, CD33+.

Comunes a las tres: CD58+d, CD66-, CD10-, CD38+, CD45+d, sIgne, IgM-, CyTdt neg, CD24-, CD9-, CD7.1-, CD123+d, CD21-, CD36-, CD11B-, CD71-, DR+, CyMPO-, CD14-, CD16-, CD11c-, CD11b-, CD35-, IREM2-, CD105-, CD56-, CD7-, CD3-, CyCD3-

El cariotipo mostró del(X)(q25q27) y add(21)(q22) en 11/20 metafases, descartándose por FISH reordenamiento de KMT2A (11q23) y la t(9;22). Por biología molecular no se hallaron mutaciones en NPM1, WT1, FLT3, IDH1 ni IDH2. El panel de NGS mostró mutaciones en DNMT3A, CUX1 y TET2.

Se realizó punción lumbar con hallazgo por CMF de un 52.1% de blastos en el LCR, distribuidos en dos poblaciones con fenotipo mieloide.

- 12,8%: CD34+d, CD64-, CD117+, CD33+, CD14-, DR+, CD45+d, CD38+, CD19-.

- 39.3%: CD34-, CD64+d, CD117+, CD33+, CD14-, DR+, CD45+, CD38+, CD19-

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

Se diagnosticó de leucemia aguda de fenotipo mixto B/mieloide con ausencia de mutación de NPM1 y FLT3, con 3 poblaciones en médula ósea e infiltración de SNC con 2 poblaciones de fenotipo mieloide.

Recibió tratamiento con esquema LLA Ph-2007 OLD. Debido a la infiltración del SNC recibió 3 dosis de Terapia Intratecal (TIT) cada 72 horas hasta que se confirmó la ausencia de blastos por citocentrifugación.

Alcanzó Remisión Completa (RC) al final de la inducción con Enfermedad Mínima Residual (EMR) positiva, con un 0.49% de blastos con el mismo fenotipo de las poblaciones 2 (0.03%) y 3 (0.46%) del diagnóstico.

Recibió 1 ciclo de consolidación con metotrexato y asparaginasa, presentando recaída con un 68% de blastos fenotípicamente compatibles con una de las poblaciones mieloides (P1) que infiltraban el LCR al diagnóstico; dicha población se detectó también en el LCR en la recaída.

Por biología molecular se detectó mutación de WT1 y FLT3-ITD, con el mismo cariotipo que presentaba al diagnóstico.

Recibió segunda línea con esquema FLUGA, presentando progresión, por lo que se inició una tercera línea de tratamiento con gilteritinib (120 mg/día). Al finalizar el primer ciclo se realizó AMO con resultado de 8% de blastos similares a los observados en la recaída (Remisión Parcial) por lo que se aumentó la dosis de gilteritinib a 200 mg/día.

La paciente se mantuvo asintomática, sin clínica neurológica ni datos analíticos de progresión, aunque persistieron la pancitopenia inicial y los blastos en sangre periférica durante 3 ciclos hasta que falleció por hemorragia cerebral secundaria a traumatismo craneoencefálico.

Discusión, conclusiones o interés del caso

La leucemia aguda de linaje ambiguo (LALA) es una entidad poco frecuente con características inmunofenotípicas que no son completamente mieloides, linfoides B o linfoides T o que muestran evidencia de más de un tipo de linaje. Se trata de un tipo de leucemia aguda muy infrecuente, representando el 2-3% de las mismas, con predominio del subtipo T/mieloide (59%) seguido del B/mieloide (35%), el B/T (4%) y las trilineales (2%) (1). Este tipo de leucemia presenta un comportamiento biológico heterogéneo y suele ser más agresiva que las leucemias agudas de un solo linaje. El diagnóstico y la clasificación se basan en la CMF, según los criterios de la OMS y el sistema de puntuación EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemias). (1)

Genéticamente, la mayoría de los pacientes (64-78%) cuentan con un cariotipo anormal, siendo las alteraciones más habituales la t(9;22), más común en adultos, y el reordenamiento de KMT2A, que se asocia con población infantil. Hasta un tercio de los pacientes tiene cariotipo complejo. Se ha descrito también la presencia de mutaciones en FLT3 hasta en el 45% de las LALA T/mieloides. FLT3 es un receptor de la tirosin kinasa que está expresado en las células madre hematopoyéticas y en progenitores hematopoyéticos tanto mieloides como linfoides. Estas mutaciones son habituales en la leucemia aguda mieloblástica y se asocian a pronóstico desfavorable por su papel en la proliferación descontrolada y la resistencia a la apoptosis de las células leucémicas (2). La mutación de FLT3 en los pacientes con Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) se ha asociado a un mayor riesgo de recaída con infiltración del SNC (3).

En pacientes con LAM, la recaída en el SNC conlleva un pronóstico muy desfavorable. (4). Sin embargo, la incidencia de infiltración del SNC en esta enfermedad no está bien establecida ya que, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica, no se realiza TIT de rutina.

En el caso presentado, vemos como la paciente en la recaída presentaba una población medular que coincidía con una de las poblaciones que al diagnóstico se hallaban en el LCR, y que presentaba la mutación FLT3-ITD, sugiriendo la posible selección clonal de esta población más agresiva al tratamiento quimioterápico.

No está claro cuál es el tratamiento óptimo para estos pacientes, pudiendo emplearse regímenes tanto para leucemia aguda linfoblástica como mieloblástica. No obstante, sí se ha podido confirmar que la consolidación con Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) alogénico tras la remisión completa mejora significativamente la supervivencia. Además, existen actualmente nuevas moléculas que pueden emplearse en pacientes con alteraciones genéticas específicas, como los inhibidores de FLT3. En la literatura se han descrito algunos casos de LMA con infiltración del SNC que parecen responder al tratamiento con gilteritinib (3).

Gilteritinib tiene como indicación la LMA recidivante o refractaria en monoterapia, debiendo mantenerse hasta la progresión o hasta que no se obtenga beneficio clínico tras 6 meses de tratamiento. En nuestro caso, la paciente alcanzó una remisión parcial tras el primer ciclo, sin progresión, si bien sólo pudo recibir 3 ciclos, al fallecer precozmente.

Como conclusión, destacamos la complejidad biológica y el mal pronóstico de la LALA, especialmente en presencia de una genética de riesgo desfavorable; la importancia de reevaluar el estado mutacional en la recaída, especialmente de aquellos genes que pueden constituir dianas terapéuticas; la dificultad a la hora de escoger un tratamiento de primera línea adecuado; la posibilidad de selección clonal, que dé lugar a una recaída con características distintas a las del diagnóstico; el papel de gilteritinib en el control de la enfermedad, incluso en caso de recaída en el SNC; y la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas.

Bibliografía

1. Weinberg OK, Arber DA. How I diagnose acute leukemia of ambiguous lineage. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2022;158(1):27–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/aqac070>
2. Peterlin P, Chevallier P, Knapper S, Collin M. FLT3 ligand in acute myeloid leukemia: a simple test with deep implications. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2021;62(2):264–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2020.1834091>
3. Koudri K, Acker F, Toenges R, Pfaff S, Lindner S, Riemann J, et al. Central nervous system relapse after allogeneic HCT in FLT3-mutated AML. *Ann Hematol* [Internet]. 2024;103(12):5387–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-024-06106-y>
4. Jabbour E, Guastad Daver N, Short NJ, Huang X, Chen H-C, Maiti A, et al. Factors associated with risk of central nervous system relapse in patients with non-core binding factor acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* [Internet]. 2017;92(9):924–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24799>

2.5 CLÍNICA NEUROLÓGICA CON LESIÓN CEREBRAL EN PACIENTE 7 MESES POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO POR LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO B ESTADO IV-BE.

LORENZ PRIETO, FERNANDO ⁽¹⁾; BAILE GONZÁLEZ, MÓNICA ⁽¹⁾; SANTOS MARCOS, CARMEN ⁽¹⁾; MARTÍN VERGARA, NURIA ⁽¹⁾; NÚÑEZ MEDINA, PAOLA ⁽¹⁾; PALLO ESPINOZA, JAIME ⁽¹⁾; PERALES CIA, IÑIGO ⁽¹⁾; GIL MANSO, RODRIGO ⁽¹⁾; FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, ADOLFO ⁽¹⁾; ALONSO RODRÍGUEZ, JENNIFER ⁽¹⁾;

⁽¹⁾ Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción

Paciente 7 meses post-trasplante que acude a consulta por clínica neurológica de 7 días de evolución.

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

Motivo de consulta: deterioro del estado general y alteraciones neurológicas a estudio.

Historia clínica: paciente mujer de 69 años. Como antecedentes médicos presenta:

- Cardiopatía isquémica crónica revascularizada.
- Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

Diagnóstico en junio de 2022 de Leucemia/Linfoma linfoblástico B estadio IV-BE (LCR no valorable por punción traumática), con cariotipo complejo (trisomía del 7, 8, 11 y 21) y t(14;18).

Recibe DA-EPOCH x6 ciclos (omisión de rituximab por CD20 negativo). Como complicaciones durante el tratamiento: enteritis por adenovirus y esofagitis por VHSI. Como profilaxis del SNC, recibe 2 ciclos de Metotrexato a dosis altas. Alcanza respuesta completa (RC) con enfermedad mínima residual (EMR) negativa.

El 04/07/23 presenta primera recaída con 78% de blastos en MO y progresión metabólica. Recibe rescate con miniHyperCVAD Inotuzumab x 3 ciclos. Como complicaciones, shock séptico por *K. pneumoniae* de probable foco biliar tras C3. Alcanza 2º RC metabólica y RC morfológica con EMR negativa.

Recibe trasplante alogénico de donante emparentado HLA idéntico con acondicionamiento de intensidad recudida con Fludarabina y Busulfán, incompatibilidad ABO menor en situación de 2º RC con EMR negativa el 12/12/23.

Tras el trasplante, la paciente presentó:

- Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICRa) digestivo grado 1 (Global 2 MAGIC) el 17/02. Preciso tratamiento con Budesonida Beclometasona alcanzando RC precoz.
- Ingreso por Enteritis y viremia por Adenovirus que resuelve tras tratamiento con Cidovfir semanal.

Mantuvo en las reevaluaciones RC con EMR neg con quimerismo de línea completo.

La paciente acude a consulta el 15/07/24 con sintomatología de 7-10 días de evolución de sensación de inestabilidad con tendencia a inclinarse hacia la derecha. Además, disminución de fuerza en el brazo derecho, disminución de AV en ojo derecho y dificultad para la escritura. Nos comenta asimismo movimientos tipo sacudida en ESD. Dado estos síntomas se decide realización de TAC urgente con hallazgo de masa a nivel parietal izquierdo con edema frontoparietal por lo que se decide ingreso hospitalario.

Exploración física:

- Exploración neurológica: orientada en las tres esferas, bradipsíquica. Mirada centrada. Comprende órdenes complejas. Nomina y repite. Pares craneales preservados. Sensación de inestabilidad con tendencia a inclinarse hacia la derecha. Pérdida de fuerza en brazo derecho. Sensibilidad preservada. No dismetrías.
- Exploración cardiopulmonar y abdominal: sin hallazgos patológicos.

Pruebas complementarias:

- Analítica: presentaba trombopenia moderada (plaquetas 49000/ μ L) siendo el resto de la analítica normal.
- Médula ósea: no se observa infiltración por su linfoma/leucemia linfoblástica siendo la EMR por CMF negativa y con persistencia de Quimerismo completo.
- LCR: se realizó punción lumbar descartándose infección e infiltración por SLP.
- RM cerebral: se observa una lesión intraaxial parietal parasagital izquierda, de predominio cortical con edema perilesional sin repercusión de la línea media y compresión parcial del ventrículo lateral.
- Se realizó PET/TC de extensión, compatible con respuesta metabólica completa.

Diagnóstico, Tratamiento y Evolución:

Con el hallazgo de la lesión en RMNc, tras descartar relación con su enfermedad de base con todos los estudios complementarios se decide realizar biopsia de masa cerebral.

Previo a la misma, se realizó hipertransfusión de plaquetas, administración de romiplostim e inmunoglobulinas.

El 08/08/24 se realiza biopsia neuronavegada por Neurocirugía. El informe de anatomía patológica informa de linfoma B difuso de célula grande asociado a inmunodeficiencia (estatus post-trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos). Inmunofenotipo: CD20+, PAX-5+, CD3-, CD5-, CD10-, bcl6+, MUM-1+, bcl2-, c-myc (expresión en el 50-60% de las células tumorales), TdT-, EBER-, p53 con patrón wildtype, índice proliferativo (Ki67) del 80-90%. La muestra procesada por FISH es POSITIVA para reordenamientos BCL6. Mediante amplificación de los genes de Inmunoglobulinas, tanto de la cadena pesada (reordenamiento completo e incompleto -VDJ y DJ) como ligera Kappa (Vk y Kdel) se detecta un reordenamiento clonal linfóide B que NO coincide con el presente en la muestra de MO del diagnóstico, siendo negativo para MYD88 y CXCR4. En la NGS, se detectan reordenamientos clonales en el locus IGH (D3-10 J4), IGK (V1-17 J4, V1-8 Kde e intron Kde) e IGL (V2-8 J2=J3) que no coinciden con el linfoma previo. Asimismo, por CMF se objetiva 60% de células tumorales con fenotipo inmunológico compatible con LBDCG. Se realiza la PCR para VEB en la muestra que resulta ser positiva con 3658 UI/mL, siendo negativo en plasma.

Por tanto, la paciente es finalmente diagnosticada de LDCBG ASOCIADO A INMUNODEFICIENCIA (ANTES LINFOMA POST-TPH) VEB POSITIVO. Se decide entonces descenso de inmunosupresión además de comenzar primera línea de tratamiento con Rituximab semanal asociado a Metotrexato. Recibe un total de 4 dosis de Rituximab y de Metotrexato.

En la reevaluación tras 2 dosis de Rituximab y tras 4 dosis de Metotrexato persiste enfermedad estable, por lo que se plantea tratamiento de segunda línea con Tabelecleucel.

Recibe primera dosis del 1º ciclo de Tabelecleucel el día 28/11; segunda dosis el 5/12 y tercera dosis el 12/12, sin incidencias de relieve.

El 30/12/24 se realiza RM de reevaluación en la que se objetiva signos de progresión de la enfermedad y el día 07/01/25 inicia segundo ciclo de Tabelecleucel. La paciente ingresa el 14/01/25 por insuficiencia respiratoria con aislamiento de Rinovirus. Presenta progresivo deterioro de su estado general, tanto respiratorio como neurológico, con mayor paresia en brazo derecho y pierna derecha. Finalmente, debido al mal estado general de la paciente y a la ausencia de respuesta al tratamiento, se suspende segunda dosis del segundo ciclo del Tabelecleucel y se decide manejo paliativo, falleciendo el 21/01/25.

Discusión, conclusiones o interés del caso

Discusión:

La enfermedad linfoproliferativa post-trasplante VEB positiva es una enfermedad infrecuente que ocurre en pacientes receptores de un trasplante alogénico o trasplante de órganos sólidos. En el 60-90% de los casos están asociados con el virus del Epstein-Barr en el contexto de una respuesta inmune deficiente de las células T secundaria a la inmunosupresión que permite la proliferación de los linfocitos B infectados por el VEB.

En el caso de los relacionados con TPH, la incidencia a dos años varía del 0.2% al 10% y la mayor parte ocurren en el primer año post-TPH (mediana de aparición de 4-6 meses).

La presentación clínica es muy variable, lo que requiere un alto índice de sospecha realizándose el diagnóstico definitivo con una biopsia del tejido afecto. El diagnóstico de extensión se realizará generalmente con PET/TAC o con la RMN cerebral. Además, puede ser necesario realizar estudio de clonalidad para certificar que se trata de una neoplasia de novo y no una recaída del linfoma que motivó el TPH.

La primera medida terapéutica es el descenso/retirada de la inmunosupresión asociado o no a Rituximab en pauta semanal x4 dosis. En nuestro caso, debido a la infiltración del SNC decidimos asociar Metrotrexato. Con este tratamiento de primera línea, hasta el 50-70% de los pacientes pueden alcanzar respuesta completa pero aquellos pacientes que no responden o que recaen tras este tratamiento tienen un pronóstico pobre con una supervivencia a largo plazo inferior al 20% y representan una población de pacientes que necesitan nuevas terapias efectivas.

Clásicamente en esta situación, el estándar era quimioterapia clásica tipo CHOP. Dado las experiencias favorables reportadas con inmunoterapia adoptiva con Infusión de Linfocitos del Donante y con linfocitos específicos para VEB de donante (con respuestas de hasta el 70-90%), esta estrategia se ha ido potenciando y en diciembre de 2022 se aprobó por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el uso de Tabelecleucel para paciente en recaída o progresión tras al menos una línea terapéutica, sustituyendo a la QT. Se trata de una terapia celular avanzada realizado a partir de linfocitos T citotóxicos alogénicos obtenidos de donantes y específicos que eliminan las células tumorales infectadas por el VEB de forma restringida por el HLA.

En cuanto a su eficacia, los resultados del EC ALLELE muestran respuestas objetivas superiores al 60% con respuestas completas del 40% y con una mediana de respuesta rápida, de solo 1 mes tras el inicio del tratamiento y con tasas de supervivencia global al año superior al 70%. Existen ya además en vida real con resultados similares. Con respecto a la seguridad, existen pocos efectos adversos, fundamentalmente citopenias o reacción de flare tumoral.

En el caso de pacientes con afectación parenquimatosa del SNC la evidencia es muy limitada dado que es poco frecuente esta entidad y son una población muy escasamente representada en los estudios publicados.

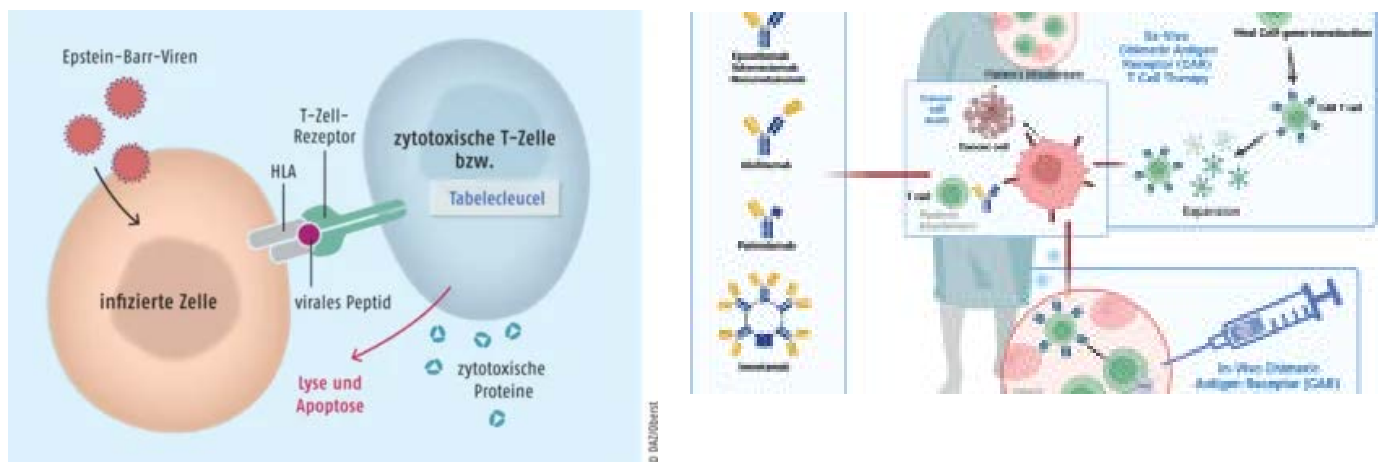
Conclusiones:

- El síndrome asociado con inmunodeficiencia (WHO 2022) o Linfoma post-trasplante (ICC 2022) es una entidad poco frecuente y potencialmente grave que constituye un reto diagnóstico y terapéutico.
- La terapia con linfocitos T específicos frente al VEB es una terapia prometedora en pacientes refractarios al tratamiento convencional.

Bibliografía

- Al Hamed R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. Bone Marrow Transplant. 2020 Jan;55(1):25-39.
- Mahadeo KM, Baiocchi R, Beitinjaneh A et al. Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein-Barr virus positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial. Lancet Oncol. 2024 Mar;25(3):376-387.
- Nikiforov S, Whangbo JS, Reshef R et al. Tabelecleucel for EBV PTLD after allogeneic HCT or SOT in a multicenter expanded access protocol. Blood Adv. 2024 Jun 25;8(12):3001-3012.

Imágenes



2.6 ÚLCERAS PERIANALES CRÓNICAS: UN DESAFÍO CLÍNICO MÁS ALLÁ DE LO EVIDENTE

PÉREZ MARTÍNEZ, C. ⁽¹⁾; **CABALLERO BERROCAL, J.C.** ⁽²⁾; **HERRAEZ RODRÍGUEZ, S.** ⁽³⁾; **MARTÍNEZ GARCÍA, G.** ⁽⁴⁾; **OBREGÓN MARTÍNEZ, E.** ⁽⁴⁾; **SANTOS-BRIZ TERRÓN, A.** ⁽⁵⁾; **MANCHADO LÓPEZ, P.** ⁽⁶⁾; **PEÑARRUBIA PONCE, M.J.** ⁽³⁾

⁽¹⁾ Servicio Hematología Hospital Medina del Campo ⁽²⁾ Servicio de Hematología Hospital Clínico Universitario Valladolid ⁽³⁾ Servicio Hematología Hospital Clínico Universitario Valladolid ⁽⁴⁾ Servicio Anatomía Patológica Hospital Clínico Universitario Valladolid ⁽⁵⁾ Servicio Anatomía Patológica Complejo Asistencial Universitario de Salamanca ⁽⁶⁾ Servicio Dermatología Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción

Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias caracterizadas por la proliferación anómala de células dendríticas y macrófagos. El infiltrado inflamatorio puede afectar desde la piel hasta múltiples órganos, y su manifestación clínica varía desde formas leves hasta presentaciones agresivas, dependiendo del tipo de células involucradas y el grado de afectación sistémica. El diagnóstico suele retrasarse debido a la inespecificidad de sus síntomas y a la baja sospecha clínica, ya que esta enfermedad puede presentarse con una amplia variedad de signos y manifestaciones.

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

Lesiones perianales de evolución progresiva, con molestias severas e impacto en la calidad de vida. Varón de 64 años, sin alergias medicamentosas conocidas.

- Antecedentes médicos:

o Hipotiroidismo subclínico.
o Hiperplasia benigna de próstata.
o Radiculopatía crónica grado leve-moderado (discopatía L5-S1).
No toma de medicación.

- Enfermedad actual:

Paciente refiere desde junio de 2021 lesiones perianales que comenzaron seis días después de la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2. No ha viajado a países tropicales, es heterosexual, lleva 30 años casado sin otras parejas, y su esposa no tiene lesiones. No hay síntomas intestinales ni otras manifestaciones clínicas. Desde la aparición de las lesiones perianales, el paciente ha sido derivado entre varios especialistas, tanto en el ámbito público como privado: Atención Primaria, Digestivo, Urología, Enfermedades Infecciosas, Medicina Interna y Dermatología. Se han descartado causas infecciosas, autoinmunes y sistémicas. A pesar de múltiples tratamientos con antibióticos tópicos y sistémicos, antimicóticos y esteroides, las lesiones perianales han empeorado, volviéndose más profundas e incapacitantes.

- Exploración física:

Constantes en rango, ECOG 1.
No se palpan adenopatías periféricas.
Auscultación cardiopulmonar: rítmica, sin soplos con murmullo vesicular conservado.
Abdomen: blando y depresible con ruidos conservados. No se palpan masas ni megalias.
EEEl: sin edemas ni signos de TVP.
Múltiples lesiones ulceradas en la región perianal, de bordes infiltrados y localizadas a ambos lados, con fondo de úlcera de aspecto carnoso y friable.

- Pruebas complementarias:

- Hemograma (enero de 2022): Hemoglobina 16 gr/dL, VCM 87.4 fL, Hematocrito 46.4%, Leucocitos 6300/mcl (Neutrófilos 3770/mcl), Plaquetas 233000/mcl.
- Frotis de sangre periférica (enero de 2022): Segmentados 60%, Linfocitos 25%, Monocitos 10%, Eosinófilos 4%, Basófilos 1%. Serie roja: Anisopoiquilocitosis 1+. Plaquetas: Sin alteraciones.
- Bioquímica (enero de 2022): Iones y función hepática en rango. Transferrina, Ferritina, Fólico y Vitamina B12 normales. LDH 158 UI/L. Proteinograma, VSG y estudio hormonal sin alteraciones.
- Estudio médula ósea (enero de 2022):
 - Mielograma: aspirado y biopsia de cresta iliaca derecha. Muestra con contenido medular y grumo adecuado.
 - Descripción: Médula ósea normocelular con relación mielo-eritroide normal.
 - Serie megacariocítica en proporción adecuada.
 - Serie mieloide y serie eritroide en proporción normal, presente en todos los estadios madurativos y con adecuado gradiente de maduración.
 - Linfocitos 11% maduros.
 - Sistema mononuclear-fagocítico en proporción adecuada.
 - Tinción de Perl: Patrón sin alteraciones.
 - Hierro macrófágico: Normal.
 - Hierro sideroblástico: Normal (25% de sideroblastos).
 - Sideroblastos tipo I: 10%, tipo II: 15%, tipo III: 0%.
 - Biología Molecular (PCR y Gene Scanning) BRAF V600E: no mutada.
 - Anatomía Patológica (cilindro óseo de cresta iliaca):
 - Se observan varios focos de infiltración paratrabecular e intertrabecular por células histiocitarias atípicas con núcleos grandes hiperlobulados con nucléolo y citoplasmas densos acidófilos. También se observan algunas mitosis. El estudio inmunohistoquímico muestra células neoplásicas expresión de Langerina, CD1a, S100 y CD68 (débil). No se han visto un grado de mielofibrosis significativo.
 - Diagnóstico "Cilindro óseo de cresta iliaca": fibroso con infiltración nodular e intersticial y paratrabecular focal por HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS.
- Biopsia lesiones cutáneas anales (enero de 2022): Tumoración cutánea ulcerada constituida por elementos neoplásicos de hábito histiocitario dispuestos en un patrón de crecimiento difuso en sábana [Imagen 1]. Muestra núcleos de tamaño aumentado con contornos irregulares, formas arriñonadas, hendiduras nucleares, cromatina grumosa y frecuente actividad mitótica. Los citoplasmas son poligonales y eosinófilos escasos. Se acompañan de un componente inflamatorio con frecuentes eosinófilos [Imagen 2]. El estudio inmunohistoquímico ha demostrado positividad de las células para proteína S-100, CD1a [Imagen 4], Langerina [Imagen 3] y CD4, con negatividad para CD123 y CD56. El índice proliferativo Ki67 es irregular en zonas elevadas (60%).
Diagnóstico: HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS.
- PCR para detección de mutaciones del oncogén BRAF (V600 y Exon 11) de material fijado e incluido en parafina (Kit de mutaciones Cobas® BRAF/NRAS Mutation Test (LSR)): BRAF MUTADO (Mutación V600E/E2/D).
- TAC de cuerpo entero con protocolo de baja dosis (enero de 2022): Cambios degenerativos en columna cervical, así como en nivel L4-L5. No se identifican claras lesiones óseas.

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

Diagnóstico

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

Afectación multifocal: región perianal y de médula ósea (órgano de riesgo).
Bajo riesgo: sin repercusión hematopoyética (no presencia de citopenias).

Tratamiento

- Quimioterapia de inducción según esquema vinblastina - prednisona.

Evolución

El paciente inició quimioterapia de inducción (febrero de 2022) con vinblastina (6 mg/m²/día IV, semanal por 6 semanas) y prednisona (40 mg/m²/día VO por 28 días, con reducción progresiva hasta el día 60), logrando respuesta clínica favorable con desaparición de úlceras perianales. Posteriormente, se inició fase de mantenimiento con vinblastina cada 3 semanas y ciclos de prednisona (40 mg/m²/día por 5 días al mes) hasta completar 12 meses (abril 2022 - marzo 2023).

Como única complicación, presentó un tromboembolismo pulmonar bilateral, requiriendo anticoagulación con acenocumarol y con estudio de trombofilia en el que se detectó la mutación G20210A del gen de la protrombina en estado heterocigoto.

Al finalizar el tratamiento de mantenimiento, la evaluación evidenció resolución de las úlceras cutáneas perianales visibles. Sin embargo, la biopsia cutánea perianal mostró persistencia residual de células neoplásicas histiocitarias con la mutación BRAF V600E, mientras que la biopsia de médula ósea no evidenció infiltración tumoral.

A los tres meses post-tratamiento (junio de 2023), se documentó recaída agresiva con úlceras perianales recurrentes y afectación cutánea inguinal derecha. El PET-TAC mostró focos hipermetabólicos óseos (palas ilíacas y diáfisis humeral derecha) y la biopsia de médula ósea confirmó afectación incipiente por histiocitosis de células de Langerhans.

En conclusión, la enfermedad presentó respuesta inicial favorable, pero con recaída precoz y progresión agresiva a nivel cutáneo y óseo tras la suspensión del tratamiento de mantenimiento.

Tras una revisión exhaustiva del caso y un análisis detallado de la bibliografía disponible sobre esta patología poco frecuente, consideramos que el paciente podría beneficiarse de un tratamiento con un inhibidor de BRAF, específicamente Dabrafenib.

Diversos estudios respaldan su eficacia y buena tolerancia en pacientes con histiocitosis de células de Langerhans con mutación BRAF V600E, especialmente en formas refractarias y agresivas que afectan significativamente la calidad de vida.

En octubre de 2023, se inició tratamiento con Dabrafenib (150 mg cada 24 horas), logrando la desaparición completa de las úlceras perianales e inguinal en los primeros 10 días. Debido a fiebre, artralgias y mialgias, se ajustó la dosis a 100 mg diarios, mejorando la tolerancia. El paciente continuó con dosis progresivamente descendentes durante un año, alcanzando actualmente una fase de mantenimiento con 50 mg cada 48 horas.

Se logró la resolución completa de las lesiones cutáneas y ausencia de infiltración neoplásica en médula ósea de reevaluación, evidenciando una respuesta clínica y hematológica favorable hasta el momento actual.

Discusión, conclusiones o interés del caso

Discusión

El manejo terapéutico de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es complejo debido a su baja prevalencia y diversidad clínica. Actualmente, no existen guías definitivas, y las decisiones se basan en la opinión de expertos.

Los inhibidores de BRAF, como Vemurafenib y Dabrafenib, han mostrado resultados prometedores en pacientes con la mutación BRAF V600E al bloquear la vía MAPK, pero su uso sigue siendo experimental y debe individualizarse debido a posibles efectos secundarios. Aunque los resultados iniciales son positivos, se requiere más investigación para establecer pautas claras.

Conclusiones

Este caso clínico resalta la importancia de incluir la histiocitosis de células de Langerhans en el diagnóstico diferencial de lesiones cutáneas persistentes, dado que el pronóstico depende en gran medida de un reconocimiento oportuno.

La detección precoz y la remisión temprana a un especialista permiten un manejo más eficaz, minimizando complicaciones a largo plazo y mejorando los resultados clínicos.

Bibliografía

- Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J, Henter JI, Janka-Schaub G, McClain KL, Weitzman S, Windebank K, Ladisch S; Histiocyte Society. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2013 Jun 20;121(25):5006-14. doi: 10.1182/blood-2012-09-455774. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23589673.
- Cournoyer E, Ferrell J, Sharp S, Ray A, Jordan M, Dandoy C, Grimley M, Roy S, Lorschbach R, Merrow AC, Nelson A, Bartlett A, Picarsic J, Kumar A. Dabrafenib and trametinib in Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic disorders. Haematologica. 2024 Apr 1;109(4):1137-1148. doi: 10.3324/haematol.2023.283295. PMID: 37731389; PMCID: PMC10985423.

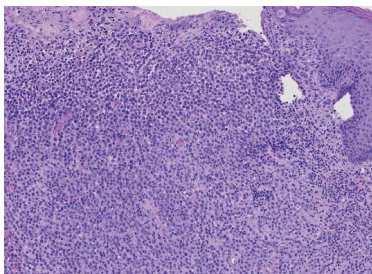


Imagen 1

Imagen de Anatomía Patológica (biopsia de lesión ulcerada perianal): Se observan infiltrados de células histiocíticas en sábanas con núcleos reniformes entremezclándose con células inflamatorias.

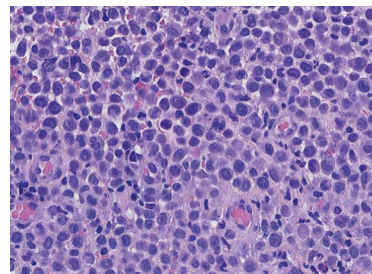
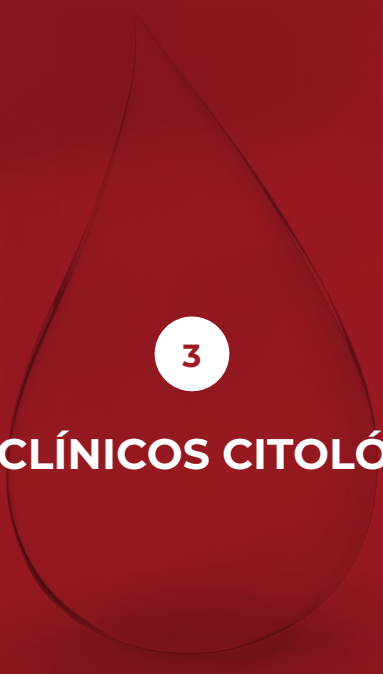


Imagen 2

Imagen de Anatomía Patológica (biopsia de lesión ulcerada perianal): Se observa celularidad atípica con núcleos aumentados de tamaño, contornos irregulares, formas arriñonadas, hendiduras nucleares y cromatina grumosa. Se evidencia frecuente actividad mitótica y citoplasmas poligonales, escasos eosinófilos, en un fondo con infiltrado inflamatorio.



3

CASOS CLÍNICOS CITOLÓGICOS

3.1 VASCULITIS Y LEUCOCITOsis: UN RETO DIAGNÓSTICO.

MENDOZA ZAMBRANO, BR ⁽ⁿ⁾; GONZALEZ GONZALEZ, S ⁽ⁿ⁾; CARVAJAL ALTAMIRANDA, S ⁽ⁿ⁾; OSORIO MANYARI, MA ⁽ⁿ⁾; GALÁN ÁLVAREZ, MP ⁽ⁿ⁾; TORRES TIENZA, A ⁽ⁿ⁾; GARCÍA MATEO, A ⁽ⁿ⁾; OLIVIER CORNACCHIA, C ⁽ⁿ⁾; VALENCIA CASTILLO, SL ⁽ⁿ⁾; HERRAEZ ALBENDAEZ, MM ⁽ⁿ⁾

⁽ⁿ⁾ Servicio de Hematología, Complejo Asistencial de Segovia

Introducción

La Leucemia Neutrofílica Crónica (LNC) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) BCR-ABL1 negativa, caracterizada por una leucocitosis neutrofílica madura persistente e hiperplasia de granulocitos en médula ósea, sin mielodisplasia. El diagnóstico diferencial, además de procesos reactivos, incluye la Leucemia Mieloide Crónica Atípica (LMCa), reclasificada como síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa (SMD/NMP) con neutrofilia en la quinta edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre neoplasias mieloides. La LMCa se distingue de la LNC por la presencia de neutrofilia displásica y precursores mieloides circulantes (1). El avance de la biología molecular y la identificación de mutaciones en CSF3R, han permitido una mejor caracterización de la LNC. Sin embargo, su manejo y pronóstico continúan siendo un desafío. Con este caso, analizaremos las características clave, el diagnóstico diferencial y su relevancia en el contexto de las neoplasias mieloides crónicas.

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

MOTIVO DE CONSULTA

Leucocitosis, anemia y esplenomegalia a estudio; en paciente con vasculitis de grandes vasos.

ANTECEDENTES

No factores de riesgo cardiovascular ni hábitos tóxicos.

Soporte hemoterápico: Si

Diagnóstico de arteritis de grandes vasos en noviembre del 2023, probable arteritis de Takayasu; tratada con corticoides, metotrexate, tocilizumab e infliximab.

Implante TEVAR por aneurisma de aorta, con rotura de la arteria femoral por dehiscencia de la sutura, como complicación.

Sin antecedentes personales ni familiares de enfermedades hematológicas.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente de 50 años remitido desde medicina interna para evaluación de posible SMD/NMP por persistencia analítica de leucocitosis con neutrofilia, anemia y esplenomegalia. Además, presenta cuadros recurrentes de fiebre y vasculitis de grandes vasos con escasa respuesta a terapia corticoidea y metotrexato, requiriendo tratamiento con infliximab asociado a corticoides a altas dosis.

EXPLORACIÓN FÍSICA

ECOG 2. Palidez cutáneo-mucosa, sin signos hemorrágicos. En el abdomen, se palpa esplenomegalia de 4 traveses de dedos, no dolorosa. No se palpan adenopatías; no se encuentran otros hallazgos relevantes en la exploración.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Analítica: anemia macrocítica (hemoglobina 8 g/dL; VCM 104,7 fL); leucocitosis (33,9 x10³/μL) con neutrofilia (segmentados 74%; cayados 12%); trombopenia (84 x10³/μL); reticulocitos 2,2%. Frotis de sangre periférica: rasgos displásicos en un 35% de los neutrófilos en forma de hipercondensación cromatinica, neutrófilos hiper e hipogranulados y formas pseudo-Pelger (Figura 1). En la bioquímica se objetivó fosfatasa alcalina de 176 U/L; LDH 274 U/L; PCR 45 mg/L. Función renal, perfil hepático, ferrocínica, TSH, vitamina B12 y ácido fólico dentro de límites normales.

- Tomografía Computarizada (TC) de Abdomen: esplenomegalia de 20 cm (de 16 cm en TC previo) con áreas hipocaptantes cuneiformes sugestivas de infartos esplénicos.

- Medulograma 12/09/2024: médula ósea hiper celular, con ausencia de grasa, hiperplasia mieloide con predominio de metamielocitos, cayados y granulocitos y, rasgos displásicos en 30% de las células. Serie eritroide muy disminuida, sin rasgos displásicos. Ocasionales megacariocitos hipobulados. Compatible con síndrome mieloproliferativo/mielodisplásico crónico

- Biopsia de MO 12/09/2024: relación entre tejido hematopoyético y tejido adiposo se encuentra marcadamente aumentada para la edad. Elementos de serie mielopoyética aumentados, con focales rasgos atípicos. Los megacariocitos presentan pleomorfismo nuclear y en ocasional situación atípica. No se identifica exceso de blastos. Se aprecia incremento de fibras reticulares finas (F1) (Figura 2).

- Estudio citogenético: normal.

- Ecocardiograma transtorácico: Ausencia de cardiopatía estructural significativa.

- FISH: No t (9;22) ni fusión de los genes BCR: ABL1. No alteración en las regiones 5q,7q,8 y 20q.

- Biología Molecular:

Mutaciones JAK-2, CALR, MPL, PDGFR-alfa y PDGFR-Beta: No mutados

Traslocación t(9;22) BCR/ABL Mayor y menor: no se detecta.

- Secuenciación de Nueva Generación (NGS) identificó las siguientes mutaciones: CSF3R (p.T618I, c.C1853T, NM_172313) con una frecuencia alélica de variante (VAF) del 45,29%, clasificada como patogénica. ASXL1 (p.L775X, c.T2324G, NM_015338) con una VAF del 43,89%, también considerada patogénica.

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

EVOLUCIÓN

Se plantea el diagnóstico diferencial entre LNC con rasgos displásicos secundarios a inflamación crónica y fármacos inmunosupresores (metotrexato, infliximab, tocilizumab, corticoides y trimetoprim/sulfametoxazol) versus LMCa. Sin embargo, en esta última la ausencia de precursores mieloides en sangre periférica es un criterio distintivo.

La alta frecuencia alélica de CSF3R (45,29%) del paciente, junto con la coexistencia de ASXL1 (43,89%), respalda la LNC como diagnóstico más probable, aunque la mutación en CSF3R también se ha descrito en LMCa.

Ambas enfermedades presentan características clínicas similares, mal pronóstico y opciones terapéuticas limitadas, siendo el trasplante alogénico de médula ósea la única terapia curativa. El paciente fue clasificado de alto riesgo de progresión a Leucemia Aguda Mieloide (LAM) según el Score de Riesgo Clínico Mayo, debido a la mutación ASXL1 y trombocitopenia.

Al diagnóstico, había recibido múltiples dosis de infliximab y corticoides por arteritis. Tras descartar infecciones activas y considerando la sensibilidad de la mutación CSF3R p.T618I a Ruxolitinib, se inició tratamiento citorreductor, escalando hasta 25 mg cada 12 horas.

El paciente ha permanecido afebril y con mejoría del estado general. En pocas semanas, normalizó la cifra de plaquetas y redujo los leucocitos (17 x10³/μL). A los tres meses, el bazo disminuyó a 13 cm y, sin nuevos episodios de arteritis, se redujo la dosis de prednisona. Persisten neutrófilos displásicos en sangre periférica, aunque en menor cantidad, y anemia (Hb 8,5 g/dL), por lo que se administra eritropoyetina subcutánea, sin requerir transfusiones.

Al no identificarse un donante HLA-idéntico en la familia, se halla pendiente de la realización de trasplante alogénico de donante no emparentado.

DIAGNÓSTICO

Leucemia neutrofílica crónica con mielodisplasia secundaria a inflamación crónica y fármacos, versus leucemia mieloide crónica atípica.

TRATAMIENTO

Ruxolitinib 25 mg cada 12 horas, eritropoyetina 30.000 UI subcutáneo 1 vial semanal, alopurinol 300 mg al día, prednisona 5 mg/día, Sulfametoxazol/trimetoprim 160/800mg, Ácido acetilsalicílico 100 mg/día.

Discusión, conclusiones o interés del caso

La LNC y la LMCa son enfermedades poco frecuentes, cuyo diagnóstico se basa en criterios clínicos y citológicos. El estudio molecular desempeña un papel clave en la identificación de clonalidad, lo que permite apoyar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

En 2013, Maxson et al. identificaron mutaciones en CSF3R en un 59% de pacientes con LNC y LMCa, siendo la variante T618I una de las más frecuentes y relevantes en la leucemogénesis. Esta mutación, localizada en la membrana proximal del receptor, conduce a una activación del receptor independiente de la unión al ligando, que estimula la vía de señalización JAK-STAT, promoviendo la diferenciación y proliferación neutrofílica (3). Se han descrito anomalías en el compartimento vascular, secundarias a la infiltración de las células neoplásicas a nivel del endotelio. Esto contribuye a la fragilidad de los vasos, y, podría explicar la vasculitis de nuestro paciente.

Mutaciones en CSF3R se han descrito en frecuencia más baja en LMCa (10-40%), y, más raramente en LMA (< 3-4%). El impacto real de esta mutación en el diagnóstico diferencial entre LNC y LMCa sigue siendo motivo de debate. Su mayor incidencia en LNC (87%) llevó a la OMS a incluirla como criterio diagnóstico, en la última clasificación de las neoplasias mieloides (2022). En la misma clasificación, su presencia se considera un criterio molecular excluyente para LMCa. Mientras tanto, la clasificación ICC 2022 no contempla esta mutación como un factor de exclusión para LMCa, lo que evidencia la falta de consenso en su diagnóstico (4).

La LMCa presenta como característica definitoria displasia granulocítica prominente, que puede incluir tanto formas pseudo-Pelger, segmentación anormal de núcleos, acumulación de cromatina anormal o reducción de la granularidad citoplasmática; esta displasia no suele encontrarse en la LNC (5).

Ambas enfermedades se caracterizan por leucocitosis, esplenomegalia y un pronóstico adverso, lo que implica un reto diagnóstico. Si bien la OMS las clasifica en categorías distintas, la importancia clínica de esta distinción aún no está completamente esclarecida.

En un estudio multicéntrico realizado por Carreño et al., no se observaron diferencias significativas en la presentación clínica ni en la evolución de ambas enfermedades. Ambas comparten un perfil mutacional que involucra a genes responsables de la regulación epigenética, el espliceosoma o vías de señalización intracelular. Estos hallazgos sugieren que LNC y LMCa podrían representar distintos estadios de una misma enfermedad, y, posiblemente deberían considerarse dentro del espectro de las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (6).

En conclusión, LNC y LMCa son neoplasias mieloides con características clínicas y pronóstico similares, donde la presencia de rasgos mielodisplásicos resulta clave para su distinción. Algunas mutaciones en CSF3R, presentes en ambas enfermedades, constituyen importantes dianas terapéuticas. Asimismo, la coexistencia con otras mutaciones marca la evolución y el pronóstico de estas enfermedades.

Bibliografía

1. Szuber N, Orazi A, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia: 2024 update on diagnosis, genetics, risk stratification, and management. Vol. 99, American Journal of Hematology. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 1360–87.
2. Aspa-Cilleruelo JM, de Hontanar Torres GL, Gómez MM, Mazo EM. Chronic myeloproliferative neoplasms. Classification. Chronic myeloid leukemia. Medicine (Spain). 2024 Nov 1;14(20):1149–56.
3. Maxson JE, Tyner JW. Review Series MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS Genomics of chronic neutrophilic leukemia. 2017; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/129/6/715/1401657/blood695981.pdf>
4. Fontana D, Elli EM, Pagni F, Piazza R. Myelodysplastic Syndromes/Myeloproliferative Overlap Neoplasms and Differential Diagnosis in the WHO and ICC 2022 Era: A Focused Review. Vol. 15, Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
5. Breccia M. 476 | Hematology 2023 | ASH Education Program. Atypical CML: diagnosis and treatment [Internet]. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2023/1/476/2175947/476breccia.pdf>
6. Carreño-Tarragona G, Álvarez-Larrán A, Harrison C, Martínez-Ávila JC, Hernández-Boluda JC, Ferrer-Marín F, et al. CNL and aCML should be considered as a single entity based on molecular profiles and outcomes. Blood Advances. 2023 May 9;7(9):1672–81.

Imágenes

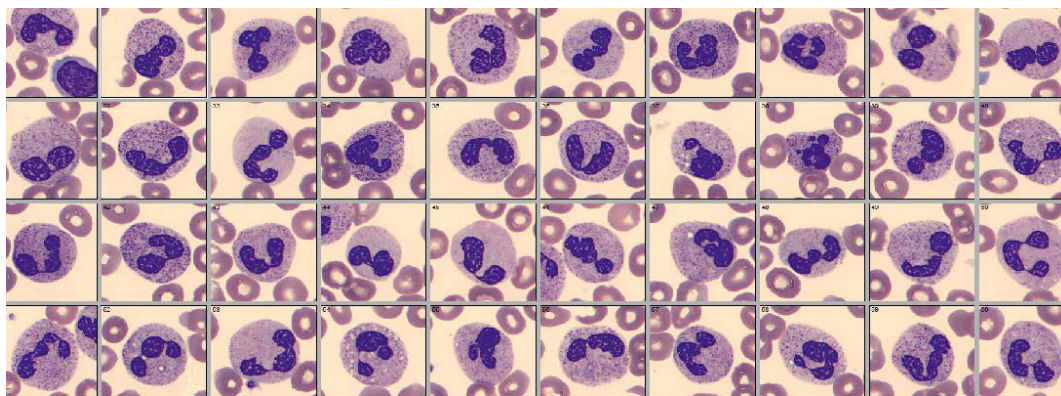


Figura 1. Frotis de sangre periférica

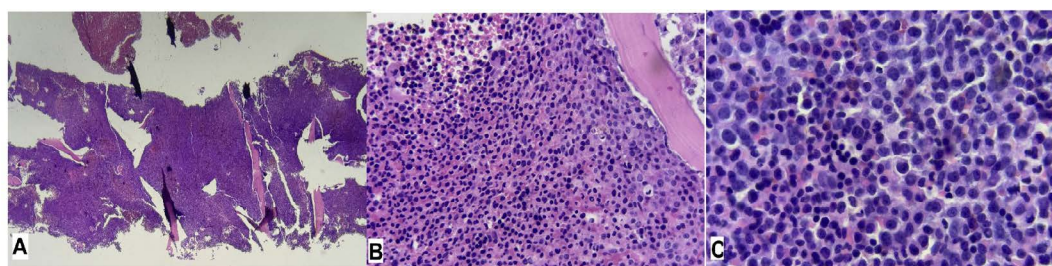


Figura 2. Médula ósea, tinción de hematoxilina y eosina (H&E). A: aumento 2.5x. B: aumento 20x. C: aumento 63x.

3.2 BICITOPENIA PROGRESIVA EN PACIENTE JOVEN TRAS 7 AÑOS DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.

PUERTA VÁZQUEZ, CARLOS ⁽ⁿ⁾; REY BÚA, BEATRIZ ⁽ⁿ⁾; AZIBEIRO MELCHOR, R ⁽ⁿ⁾; PÉREZ LÓPEZ, E. ⁽ⁿ⁾; GARCÍA JAÉN, P (1); ZAPATA TAPIA, EG ⁽ⁿ⁾; FUENTES MORALES, CT ⁽ⁿ⁾; SANTOS MARCOS, C ⁽ⁿ⁾; CLAVO MARTÍN, D ⁽ⁿ⁾; FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, A ⁽ⁿ⁾

⁽ⁿ⁾ Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción

Motivo de consulta inicial: Mujer de 30 años (2016) que acude a nuestro servicio por pancitopenia detectada en una analítica de rutina. Sin otros hallazgos relevantes ni alteraciones en la exploración.

En la analítica se observa: Hemoglobina 90 g/L, Leucocitos 3,51 x 10⁹/L con 0,84x10⁹/L neutrófilos, Plaquetas: 66 x 10⁹/L. Bioquímica sin hallazgos significativos, salvo LDH (lactato deshidrogenasa) 267 U/L (LSN 240 U/L).

Se realiza frotis de sangre periférica: moderada anisopoiquilocitosis en serie roja. Se observaba disgranulopoyesis moderada, con neutrofilos degranulados, con alteración de la segmentación y clumping cromatínico. Presencia de un 22% de células inmaduras de tamaño mediano/grande, con alta relación núcleo/citoplasma, de aspecto mieloide y con discreta granulación (blastos tipo II). Se observaban bastones de Auer ocasionales. No se observaban agregados de plaquetas, trombopenia real.

Ante la sospecha de una leucemia aguda se realiza médula ósea (MO):

- Mielograma: médula ósea normocelular con hipoplasia de serie roja y presencia de un 40% de blastos de aspecto mieloide: tamaño mediano/grande con citoplasma basófilo granular con bastones de Auer y vacuolas ocasionales. Cromatina fina con varios nucleolos. Reacción de mieloperoxidasa positiva para los blastos

- Estudio inmunofenotípico por citometría de flujo (CMF): cMPO+, TdT-, CD3-, CD79a-, CD34+, HLA-DR+, CD117+, CD45+d, CD13 +het, CD33+, CD123-, CD16-, CD11b-, CD15+het, CD14-, CD64-, CD36-, CD19+, CD7-, CD2-, CD56-, CD71+d, 7.1-, CD38+,

- Citogenética:

Cariotipo: 46,XX[2] 46,XX,t(8;21)(q21;q12)[18].

FISH: Se detecta t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1

- Estudio de biología molecular (BM) negativo para NPM1 y FLT3, y positividad para WT1.

Diagnosticándose en ese momento de Leucemia Aguda Mieloblástica con maduración (M2 según clasificación FAB) y LMA con alteración genética recurrente: LMA con t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1::RUNX1T1 (OMS 2016)

Tras el diagnóstico recibió tratamiento de inducción según el protocolo PETHEMA LMA < 65 años con Idarrubicina y Citarabina alcanzando Remisión Completa (RC) morfológica con Enfermedad Mínima Residual (EMR) negativa por CMF y disminución de 2.2 log de copias de RUNX1 por BM. Continuó tratamiento de consolidación con citarabina pero con persistencia de copias de RUNX1 tras el mismo.

Por este motivo se decide realizar un trasplante alogénico (AloTPH) de donante emparentado haploidentico varón, con acondicionamiento de intensidad mieloablativa en Febrero de 2017. Durante la evolución postrasplante presentó como complicación fundamental EICR crónico grave por afectación pulmonar por lo que requirió tratamiento inmunosupresor prolongado.

En cuanto a las reevaluaciones de la enfermedad, mantuvo RC morfológica con EMR negativa por CMF en todas las médulas de seguimiento, así como estudio molecular negativo para t(8;21) con químera completa del donante.

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

En un control rutinario en agosto del 2024 la paciente presenta un empeoramiento de las citopenias y presencia de células inmaduras en el frotis de sangre periférica.

- Analítica: hemoglobina 125 g/L, leucocitos 1.74 x10⁹/L con 0,53x10⁹/L neutrófilos. Plaquetas 50x10⁹/L. Bioquímica sin hallazgos.

- Frotis de sangre periférica: frotis hipocelular, con anisocitosis sin otras alteraciones en serie roja y sin eritroblastos circulantes. Neutropenia confirmada, con displasia granulocítica y presencia de un 2% de células inmaduras, de tamaño pequeño/mediano, presencia de nucleolo evidente y granulación fina. Sin agregados plaquetarios, confirmando la trombocitopenia.

Ante la sospecha de recaída del proceso hematológico de base se realiza estudio de médula ósea con los siguientes hallazgos.

- Mielograma (Imágenes 1 y 2): médula con celularidad pobre/mediana, con representación de las 3 series, displasia trilineal y presencia de un 5% de células inmaduras, de tamaño mediano, cromatina laxa, alta relación núcleo/citoplasma, presencia de granulación fina y nucleolos evidentes.

- Diseritropoyesis (18%): con defectos de hemoglobinación e irregularidad del núcleo. Tinción de hierro normal.

- Disgranulopoyesis (78%): con clumping cromatínico, hipogranulación y alteraciones en la segmentación

- Distrombopoyesis (76%): con presencia de núcleos dispersos, hipolobulado/monolobulado y frecuentes micromegacariocitos.

- Inmunofenotipo por CMF en MO: se detectan un 2,7% de células blásticas, con fenotipo diferente a los blastos del diagnóstico (CD34+, CD45+débil, CD117+het, HLADR+het, CD13+, CD15-/+, CD38-/+, CD33+het, CD56-, CD11b, CD36-, CD71-).

- Cariotipo no valorable por ausencia de metafases

- FISH en MO:

Estudio FISH t(8;21) – RUNX1/RUNX1T1: negativo.

Estudio con sondas específicas para las regiones 5q, 7q, Cr8, 20q y 17p detecta pérdida de 7q. En la región 1q se confirma ganancia de 1q. Resto de estudio negativo.

El estudio con sondas específicas para los cromosomas sexuales (X e Y) confirma que el 100% de las células analizadas son XY.

- Biología Molecular:

PCR cuantitativa de t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1: Negativo en MO y SP

Estudio de Quimerismo en MO: Quimerismo Completo con 100% de hematopoyesis del donante

Estudio de NGS (Panel Healthincode Haematology OncoKitDx (Genycell): mutación de PHF6 no detectada al diagnóstico (VAF 28,6%).

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

El diagnóstico final es de Síndrome Mielodisplásico de alto riesgo a partir de las células del donante: SMD con exceso de blastos (ICC 2022) y SMD con exceso de blastos tipo 1 (WHO2022), con un IPSS-R de 6 (Alto) e IPSS-M de 0,07 (Moderado-Alto), con un cariotipo de pronóstico desfavorable (pérdida 7q y ganancia 1q) y una mutación de PHF6 detectada por NGS con una VAF del 28,6%.

Tratamiento y evolución

Con este diagnóstico y teniendo en cuenta el resto de comorbilidades de la paciente (principalmente pulmonar) inicia tratamiento hipometilante con Azacitidina en octubre de 2024, recibiendo hasta el momento tres ciclos de tratamiento manteniéndose en enfermedad estable.

Discusión, conclusiones o interés del caso

El AloTPH continúa siendo una opción curativa enfermedades hematológicas malignas y no malignas¹. Sin embargo, aproximadamente un 30% de los pacientes recaen de la enfermedad². En un pequeño porcentaje, pueden desarrollarse neoplasias hematológicas de novo a partir de las células del donante (la mayor parte LMA, con un menor porcentaje de SMD, LLA y otras neoplasias hematológicas)³.

La patogénesis es multifactorial: predisposición genética por parte del donante (trasplante de un clon maligno presente en el donante, con mutaciones somáticas o germinales), un microambiente dañado del receptor (alquilantes como ciclofosfamida, melfalán o busulfán), la rápida expansión clonal tras el trasplante o la disregulación inmune por el tratamiento inmunosupresor^{1,3,4}. En torno a un 23% de los pacientes con SMD o LMA en células del donante presenta anomalías en el cromosoma 7 (Sobre todo monosomía)⁵. Los casos asociados a mutaciones germinales

presentes en el donante suelen afectar a DDX416, GATA2, CEBPA y RUNX17

Las mutaciones somáticas en PFH6 están presentes en el 3% de SMD, NMP y LMA de novo 9.

En nuestro caso, la sospecha inicial de recaída vino dada por el agravamiento de citopenias y el hallazgo de 2% de células inmaduras en el frotis. La realización del aspirado de médula ósea con hallazgos de displasia trilineal y presencia de hasta un 5% de blastos permitió la aproximación diagnóstica inicial, recalcando la importancia diagnóstica de la citomorfología. Los estudios complementarios de citometría de flujo, citogenética y biología molecular permitieron identificar la presencia de una quimera completa con células del donante varón (XY) y de alteraciones citogenéticas (del7q y ganancia 1q) y moleculares (mutación en PHF6) que llevaron al diagnóstico definitivo.

Hasta la fecha, el donante no ha desarrollado ninguna enfermedad hematológica. En esta paciente, la larga historia de EICR y la necesidad prolongada de inmunosupresión podrían haber jugado un papel en el desarrollo de la enfermedad.

En general, estos pacientes tienen un pronóstico adverso por las características de la enfermedad, que en este caso puede verse agravado por el resto de comorbilidades de la paciente derivadas del trasplante alogénico que limitan las opciones terapéuticas.

Conclusiones

- La principal causa de recaída postrasplante alogénico es la recurrencia de la enfermedad de base, pero un pequeño porcentaje de las recaídas pueden deberse a neoplasias hematológicas en las células del donante.

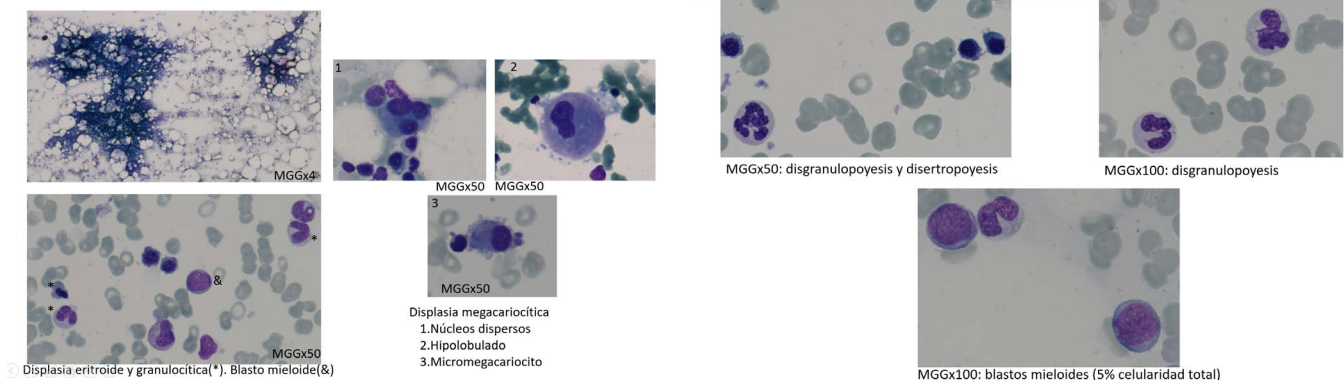
- El desarrollo de neoplasias hematológicas en células del donante tiene una etiología multifactorial, en la que destacan la presencia de mutaciones germinales o somáticas en el donante previamente al trasplante, el microambiente dañado del receptor y la inmunosupresión y terapias recibidas.

- Un abordaje integral con pruebas de citomorfología, citometría de flujo, citogenética y biología molecular es necesario para el diagnóstico correcto de estas entidades, que presentan un pronóstico adverso.

Bibliografía

1. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. (Springer International Publishing, Cham, 2024). doi:10.1007/978-3-031-44080-9.
2. Horowitz, M. et al. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 53, 1379–1389 (2018).
3. Suárez-González J, Martínez-Laperche C, Kwon M, et al. Donor Cell-Derived Hematologic Neoplasms after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(7):1505-1513. doi:10.1016/j.bbmt.2018.01.033.
4. Farina, M. et al. Case Report: Late Onset of Myelodysplastic Syndrome From Donor Progenitor Cells After Allogeneic Stem Cell Transplantation. Which Lessons Can We Draw From the Reported Case? Front. Oncol. 10, 564521 (2020).
5. Williams, L., Doucette, K., Karp, J. E. - Lai, C. Genetics of donor cell leukemia in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. Bone Marrow Transplant. 56, 1535–1549 (2021).
6. Maciejewski, J. P., Padgett, R. A., Brown, A. L. - Müller-Tidow, C. DDX41-related myeloid neoplasia. Semin. Hematol. 54, 94–97 (2017).
7. Brown, A. L., Hahn, C. N. - Scott, H. S. Secondary leukemia in patients with germline transcription factor mutations (RUNX1, GATA2, CEBPA). Blood 136, 24–35 (2020).
8. Mori, T. et al. Somatic PHF6 mutations in 1760 cases with various myeloid neoplasms. Leukemia 30, 2270–2273 (2016).

Imágenes



3.3 CUANDO LA PRIMERA IMPRESIÓN NO BASTA.

FUENTES MORALES, CRISTINA TERESA⁽¹⁾ CLAVO MARTIN, DIEGO⁽²⁾ SIERRA, MAGDALENA⁽¹⁾ FERNANDEZ SANCHEZ, ADOLFO⁽¹⁾ SANTOS MARCOS, CARMEN⁽¹⁾ MALAVER CAMPOS, RAFAEL JOSE⁽¹⁾ PUERTA VAZQUEZ, CARLOS⁽¹⁾ GARCIA JAEN, PABLO⁽¹⁾ ZAPATA, EVELYN GABRIELA⁽¹⁾ NUÑEZ, PAOLA⁽¹⁾ L RODRIGO GIL MANSO⁽¹⁾ RAUL AZIBEIRO, J⁽¹⁾ JOSE JUAN PÉREZ⁽¹⁾ NOEMÍ PUIG⁽¹⁾ NORMA CARMEN GUTIÉRREZ⁽¹⁾ CRISTINA DE RAMÓN⁽¹⁾ DAVID ALONSO⁽¹⁾ BORJA PUERTA⁽¹⁾ ELENA ALEJO⁽¹⁾ BEATRIZ REY-BÚA⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de Salamanca

Introducción

Dentro de las neoplasias de células B maduras encontramos diferentes subtipos de linfomas, desde linfomas indolentes hasta linfomas agresivos, incluyendo en este último el linfoma de Burkitt. En la edad adulta representa menos del 1% de los linfomas. En nuestro medio, el subtipo esporádico se asocia a infecciones víricas (Epstein-Barr), aunque existe otro subtipo relacionado con inmunodeficiencias como el VIH. Este linfoma agresivo presenta una traslocación genética característica que involucra al gen c-MYC, la traslocación del cromosoma 8 y el 14. Esta entidad presenta unas características morfológicas determinadas, como son la intensa basofilia citoplasmática, intensa vacuolización, así como elevada actividad mitótica.

Sin embargo, aunque son características morfológicas no son patognomónicas y debemos realizar un diagnóstico diferencial con otras neoplasias de células B agresivas, como pueden ser los linfomas B de alto grado e incluso neoplasias de las células plasmáticas agresivas como puede ser la leucemia de células plasmáticas.

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

Motivo de consulta: varón de 79 años que acude por disnea y síndrome diarreico al Servicio de Urgencias.

Antecedentes personales: hipertensión arterial, dislipemia, síndrome de apnea-ortopnea, nódulo tiroideo en tratamiento con carbimazol, hiperplasia benigna de próstata. Hábitos tóxicos: exfumador, bebedor de 2-3 UBE al día. Intervenciones quirúrgicas: prótesis de rodilla izquierda. Enfermedad actual: el paciente presenta dificultad respiratoria (disnea grado II de la NYHA) y síndrome diarreico (3-4 deposiciones al día, sin sangre, ni productos patológicos) de varios días de evolución. Además, el paciente refiere deterioro del estado general progresivo de un mes de evolución, que se acompaña de síndrome constitucional con pérdida de 5 kilos, astenia y prurito. No refiere fiebre, ni otros síntomas infecciosos. En la exploración física destacan edemas bilaterales hasta raíz de miembros inferiores, sin otras alteraciones relevantes.

Tras la valoración inicial, se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- ECG: FA de novo a 95 latidos por minuto
- Radiografía de tórax: anodina.
- Analítica: filtrado glomerular 17 ml/min, creatinina 3.32 mg/dl, LDH 2984 U/L, NT-proBNP 4148 U/L, PCR 0.59 mg/dl y VSG 140 mm.
- Coagulación: normal.
- Hemograma: hemoglobina 10.3 g/dL, 3300 leucocitos/mm³ (fórmula normal) y 111.000 plaquetas/mm³.
- Frotis de sangre periférica (Imagen 1):
 - Serie roja con anisopoikilocitosis y eritroblastos circulantes aislados.
 - Serie blanca: fórmula manual: segmentados 59%, cayados 9%, metamielocitos 5%, mielocitos 2%, células inmaduras 1%; linfocitos 5%, células atípicas sugerentes de linfocitos atípicos 6%, monocitos 5% y eosinófilos 4%. Las células atípicas presentan mediano-gran tamaño, citoplasma basófilo, sin granulación evidente y presencia aislada de nucleolo en alguna de ellas, compatibles con linfocitos atípicos.
 - Serie plaquetar: no agregados, sin anisotrombia.
 - Juicio clínico: síndrome leucoeritroblástico, compatible con infiltración en médula ósea.

Ante estos hallazgos, se decide ingreso para iniciar tratamiento diurético y completar estudio diagnóstico. Dado que la sospecha principal era infiltración medular secundaria por hemopatía vs neoplasia sólida, se decide realizar estudio de médula ósea:

- Estudio citomorfológico: médula ósea hiper celular para la edad, monomorfa con infiltración por un 83% de células de mediano/gran tamaño, con alta relación núcleo/citoplasma e intensa basofilia con vacuolización citoplasmática. Que desplaza la representación del resto de series, con megacariopoyesis preservada y sin alteraciones morfológicas.

o Tinción MPO: negativa. Tinción PAS: negativa.

- Estudio de Citometría de Flujo (CMF): población compatible con la presencia de células plasmáticas, siendo el 99.9% patológicas con un fenotipo: CD38+, CD138+, CD56+, CD19-, CD45-, CD117+, CD 81-, CD27-, Kappa+ y Lambda-.

- Estudio de citogenética: se demuestra presencia de reordenamiento del gen IGH, sin que haya fusión con C-MYC. Sin embargo, el 85% de las células purificadas presentaban la t(4;14) que implica la fusión de los genes IGH y FGFR3/NSD2; el 92% muestra amplificación de 1q; y el 24% delección de 1p.

- Estudio de biología molecular que descarta mutación TP53.

Paralelamente se realiza proteinograma con los siguientes resultados: cadena ligera libre Kappa 12945.34 mg/L, cadena ligera libre Lambda 19.61 mg/L, Cociente Kappa/Lambda Libre 660.14; Cadenas pesadas IgA Kappa 35.2 g/L, Cadenas pesadas IgA Lambda 0.58 g/L, Cociente IgA K/IgA L 61.11, proteína monoclonal monoclonal IgA kappa 1.59 g/dL; Beta2 microglobulina 17 mg/dL, IgG 1010 mg/dL, IgA 2220 mg/dL e IgM 24 mg/dL.

Además, dada la presencia de células patológicas en el frotis se decide realizar estudio de citometría en sangre periférica confirmando la presencia de células plasmáticas. Siendo todo ello compatible con una Leucemia de células plasmáticas, según los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG).

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

Diagnóstico final: Leucemia de Células Plasmáticas primaria IgA Kappa, con t(4;14), amplificación de 1q y delección de 1p.

Tratamiento: como actitud terapéutica inicial, se inicia prefase de corticoides y, considerando que el paciente presentaba adecuado estado general y su domicilio habitual estaba en Málaga, se decide traslado hospitalario y seguimiento en su centro. Discusión, conclusiones e interés del caso:

Discusión, conclusiones o interés del caso:

La Leucemia de Células Plasmáticas (LCP) es la discrasia de células plasmáticas más agresiva que existe (incidencia de 0.4 a 1.2 casos/millón de habitantes) que se caracteriza por la presencia de Células Plasmáticas (CP) en sangre periférica y presenta un pronóstico infausto (supervivencia menor al 10% a los 5 años).

Los criterios diagnósticos se han ido modificando a lo largo de los años. Los nuevos criterios propuestos por el International Myeloma Working Group (IMWG) requieren la presencia de $>5\%$ de CP en el frotis de sangre periférica y/o $>0.5 \times 10^9$ CP/L, disminuyendo estos valores de los previamente establecidos que requerían $>20\%$ de CP y/o $> 2 \times 10^9$ CP/L. Esto se debe a que aquellos pacientes que presentan entre 5-19% de CP en sangre periférica y/o $1.0-0.5 \times 10^9$ CP/L mantenían el mismo pronóstico adverso que aquellos que presentan los criterios diagnósticos originales.

Por otro lado, es fundamental diferenciar entre una LCP primaria de la secundaria (progresión leucémica de un MM refractario con una supervivencia infausta menor a 2 meses). Pues la LCP primaria presenta un pronóstico diferente y unas particularidades biológicas diferenciales.

Su análisis por Citometría de Flujo (CMF) ha evidenciado una sobreexpresión de marcadores como CD19, CD20, CD23, CD44, CD45 y una expresión baja de CD9, CD11a, CD27, CD28, CD56, CD71, CD81, CD117, and HLA-DR. El desequilibrio en la expresión de moléculas de adhesión (como CD56 y CD44) podría generar una alteración en la interacción entre el estroma medular y las células plasmáticas, favoreciendo su migración a sangre periférica. A nivel citogenético, las alteraciones más frecuentes son la t(11;14), monosomías/deleciones del cromosoma 13 y alteraciones cromosómicas de alto riesgo como deleción del 17p, ganancia/amplificación del 1q y deleción del 1p. Por último, los estudios de secuenciación masiva han revelado una incidencia más alta en mutaciones en KRAS, NRAS, BRAF y mutaciones bi-alélicas de TP53.

La baja incidencia de esta entidad ha dificultado la realización de estudios prospectivos, que nos ayuden a decidir el tratamiento más óptimo. Por ello, en el año 2025 el EMN (European Myeloma Network Group) ha realizado una serie de recomendaciones. Para aquellos pacientes candidatos a trasplante (menor de 70 años) el tratamiento de elección sería una inducción con un cuádruple (Anti-CD38, Inhibidores del Proteasoma, IMiDs y dexametasona), seguido de trasplante autólogo. El trasplante alogénico, se podría valorar como opción en aquellos pacientes que no alcancen respuesta completa tras inducción. Por otro lado, en aquellos pacientes no candidatos a trasplante recomiendan esquemas basados en carfilzomib, lenalidomida y dexametasona, seguido de mantenimiento con carfilzomib y lenalidomida.

Pese al bajo pronóstico, hay que destacar que la aparición en los últimos años fármacos más modernos (Terapia CART-cells y anticuerpos biespecíficos) anti-mieloma abren un abanico amplio de posibilidades en el tratamiento de la LCP. Sin embargo, esta patología no se incluyó en los ensayos clínicos, por lo que serán necesarios estudios donde podamos evaluar su eficacia e impacto en la supervivencia.

Aunque la incidencia de la LCP es baja, es importante hacer un buen despistaje de esta entidad en el momento del diagnóstico ya que confiere un peor pronóstico de los pacientes y pueden beneficiarse de tratamientos más intensivos. Con los nuevos criterios propuestos por el IMWG, es importante la identificación de las células plasmáticas en el frotis de sangre periférica para realizar un diagnóstico correcto, siendo en ocasiones difícil diferenciar estas células aberrantes de linfocitos atípicos o inmaduros, por la agresividad de la enfermedad.

En estas circunstancias pueden orientarnos y apoyarnos en el diagnóstico otras pruebas complementarias, como puede ser la citometría de flujo.

En estas circunstancias cabe resaltar la importancia de un adecuado despistaje citológico, detectando de manera precoz la presencia de CP en el frotis de sangre periférica. Disponiendo posteriormente de otras técnicas complementarias como pueden ser la CMF que permiten apoyar y/o confirmar el diagnóstico.

Bibliografía

1. De Larrea, et al. (2012). Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 27(4), 780-791.
2. Jelinek, et al. (2022). More Than 2% of Circulating Tumor Plasma Cells Defines Plasma Cell Leukemia-Like Multiple Myeloma. *Journal Of Clinical Oncology*, 41(7), 1383-1392.
3. Musto, P., et al. (2025). European Myeloma Network Group Review and Consensus Statement on Primary Plasma Cell Leukemia. *Annals Of Oncology*.

Imágenes

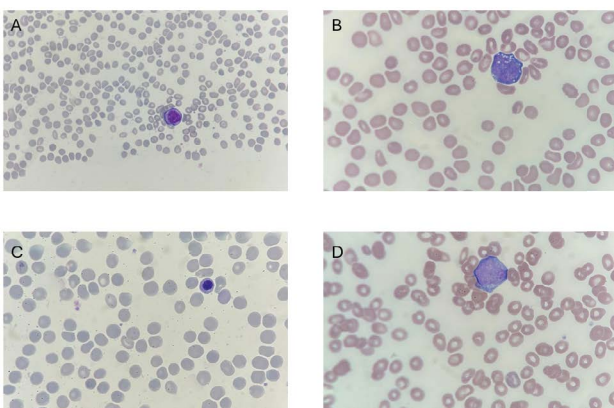


Imagen1. Frotis en sangre periférica. A) Aumento x50; tinción giemsa. B, C, D) Aumento x100; tinción giemsa. A, B y D: población a estudio. C: eritroblasto circulante.

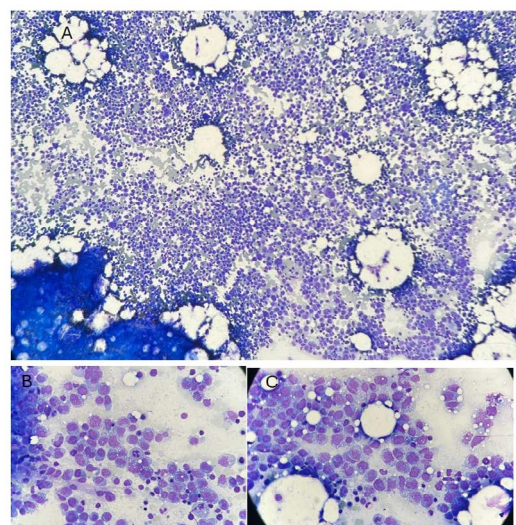


Imagen 2: médula ósea. A) aumento x10. Tinción Giemsa. B y C) aumento x100. Tinción Giemsa. Médula ósea hipercelular y monomorfa, con presencia de células basófilas de tamaño mediano-grande y vacuolización.

3.4 LA MÉDULA ÓSEA NOS DA LA RESPUESTA.

CUZCO CEVALLOS, ALEX JAVIER ⁽¹⁾; DELGADO TORRES, JHOANA CAROLINA ⁽¹⁾; QUINTANA BRAVO, LYDIA ⁽¹⁾; DE VICENTE CAMARA, M PILAR ⁽¹⁾; DIAZ GALVEZ, F JAVIER ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de Burgos

Introducción

La médula ósea (MO) es un sitio poco frecuente pero importante de metástasis de tumores sólidos. El pronóstico de las neoplasias malignas no hematopoyéticas con metástasis de MO es desalentador. La metástasis de MO puede presentarse con cambios hematológicos y diagnosticarse erróneamente como un trastorno hematopoyético primario. El aspirado de médula ósea (AMO) y la biopsia de médula ósea (BMO) junto con la inmunohistoquímica (IHC) y la citometría de flujo (CMF) nos ayudan a un diagnóstico temprano e inicio de tratamiento precoz(1).

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

Motivo de consulta:

Disnea de mínimos esfuerzos, astenia e hiporexia.

Historia clínica:

Mujer de 55 años con antecedentes de infección crónica por VIH en tratamiento actual con Bictarvy e infección crónica por VHC (Genotipo 1b) en RVS tras Ledipasvir/Sofosbuvir. Ingres a cargo de MIR por síndrome constitucional de 1 mes de evolución y hemoptisis de reciente aparición.

Exploración física:

Destaca caquexia, no se palpan adenopatías cervicales, axilares ni supraclaviculares, presenta hipofonésis marcada en mitad superior de hemitórax derecho. Además, se palpa hepatomegalia de 3-4cm debajo del reborde costal.

Pruebas complementarias:

Al ingreso presenta el siguiente hemograma: Hb 16g/dL, Leucocitos 9.6 x10³uL, Neutrófilos 5.1 x10³uL, Linfocitos 3.9 x10³uL, Monocitos 0.4 x10³uL y Plaquetas 45.0 x10³uL.

En la bioquímica destaca Calcio 12.1 mg/dL, CK 449 UI/L, PCR 21.

Se realiza Rx de tórax que muestra disminución de volumen pulmonar derecho con retracción mediastínica ipsilateral y elevación del diafragma, apreciando un aumento de densidad mal definido perihilar que puede corresponder a posible neoplasia.

Se realiza TAC pulmonar urgente donde se objetiva masa parahilar derecha que oblitera bronquio principal derecho con bronquiectasias secundarias, sin evidenciar adenopatías.

Se solicitó broncoscopia previa transfusión de plaquetas, y el estudio muestra masa vegetante, pediculada vascularizada, con necrosis parcial en bronquio principal derecho, se realiza PAAF.

Realizan IC a hematología por empeoramiento de neutropenia y aparición de anemia por lo que se realiza FSP que muestra: serie roja con anisocitosis mediana con eritroblastos, no muestra agregados plaquetarios y se observa en serie blanca algunos metamielocitos, mielocitos, compatible con síndrome leucoeritroblástico.

Paradójicamente, los resultados de la AP de la PAAF de masa bronquial no muestran signos histológicos de malignidad en las muestras estudiadas. Dado que se trata de una paciente VIH (+) se sospecha de patología linfomatosa, por lo que se programa AMO + BMO. En el medulograma observamos ausencia de progenitores hematopoyéticos. La médula ósea se encuentra ocupada por acúmulos celulares dispuestos en islotes(Figura1). Estas células son de mediano tamaño de escaso citoplasma agranular y núcleo sin nucléolo, compatible con metástasis de tumor extra hematológico(Figura2).

Además, se realizó CMF de MO que muestra predominio de linfocitos T a expensas de CD8(+), sin objetivar clonalidad B. No sospechoso de patología hematológica.

Finalmente, describo los resultados de la BMO: infiltración difusa y nodular, paratrabecular e intersticial por neoplasia maligna de estirpe epitelial compuesta por células de tamaño pequeño, núcleos irregulares, hipercromáticos, en su mayoría con una cromatina grumosa fina "en sal y pimienta" con escaso a nulo citoplasma y frecuente amoldamiento nuclear. Se acompaña de numerosas figuras de mitosis e imágenes de apoptosis nuclear. Con las técnicas de inmunohistoquímica las células tumorales son positivas para Sinaptofisina, Cromogranina, INSM-1 y TTF1. Presencia de las 3 series hematopoyéticas. Relación mieloide/eritroide adecuada. La serie linfocítica: presencia de linfocitos B y T positivos para CD20 y CD3 respectivamente, de aspecto maduro, distribución intersticial y en proporción habitual, con predominio de serie T. Se observan dos agregados linfocitos de pequeño tamaño, paratrabecular y centromedular, compuestos predominantemente por linfocitos de tamaño pequeño y aspecto maduro, con expresión polipática para CD20, CD19, CD3, CD5 y BCL2. No se observan células positivas para Cyclina D1, ni células grandes CD30. Ki67 de 55%. Compatible con infiltración de MO por carcinoma neuroendócrino de células pequeñas.

Diagnóstico. Tratamiento y evolución

Diagnóstico

Carcinoma célula pequeña pulmonar estadio IV (infiltración medula ósea, hígado), infiltración bronquio derecho.

Tratamiento y evolución

La paciente presenta evolución rápida desfavorable con cuadro de hemoptisis a pesar de transfusiones y desaturación con necesidad de requerimientos de O₂ con VMNI. Es desestimada para tratamiento oncológico con intención curativa. Por lo que se prioriza medidas de confort y finalmente fallece en planta.

Discusión, conclusiones o interés del caso

Discusión

Los pasos claves para el desarrollo de metástasis en médula ósea (MO) incluyen invasión, intravasación, circulación, extravasación y colonización. Las células tumorales pueden expresar moléculas de adhesión que promueven la trans migración al espacio medular y vincular al estroma de la médula con el injerto posterior, como la vía de señalización del factor derivado del estroma 1 (SDF-1)-CXCR-4 que induce la invasión de la MO y el asentamiento de las células tumorales. Además, existen factores de asentamiento de las células tumorales como las integrinas, cadherinas, la E-selectina y P-selectina. Después de la metástasis, el microambiente de la MO ayuda al crecimiento y la proliferación. Intervienen en este proceso el factor de crecimiento similar a la insulina-1 y el factor de crecimiento transformante β que aumentan la proliferación y disminuyen la apoptosis(2).

La metástasis de MO se observa en <10% de los pacientes con cáncer metastásico y es común en el carcinoma de pulmón, mama o próstata(2).

El pronóstico es desalentador, debido a una rápida progresión de la enfermedad y mala respuesta al tratamiento(3).

Debido al ocultamiento y las manifestaciones clínicas atípicas, las metástasis de la MO pueden pasarse por alto o diagnosticarse erróneamente con facilidad, lo que produce tasas de mortalidad más altas. Recordemos que, en casos con metástasis de MO con sitios primarios desconocidos, el diagnóstico erróneo puede llevar a un inicio tardío de la terapia con aumento de mortalidad(1).

En el hemograma podemos observar un síndrome leucoeritroblástico, siendo este el hallazgo más común en el frotis de sangre periférica, y cuando se obtiene este hallazgo en un adulto, la primera sospecha debe de ser metástasis medular por tumor de órgano sólido y en segundo lugar un trastorno hematológico(4).

Los hallazgos bioquímicos más comunes son elevación de la LDH (en valores superiores al observado en pacientes con leucemia aguda), hipercalcemia, hipoproteinemia y elevación de transaminasas(4).

El aspirado y biopsia de MO con inmunohistoquímica (IHC) y citometría de flujo (CMF) es un método fácil, rentable y de referencia para la

detección de metástasis de MO. En algunos casos el aspirado es seco, por lo tanto, la biopsia es superior al aspirado para detectar metástasis. La morfología de las células metastásicas es diferente según el sitio primario del tumor. La IHC es un complemento útil a la morfología para llegar a un diagnóstico definitivo incluso en casos de carcinoma primario desconocido (CUP) y también en el diagnóstico de casos de neoplasias malignas no sospechadas(4).

La distribución de las células en el AMO puede ser como célula única dispersa, formación acinar o en roseta, pequeños grupos, grandes láminas de células tumorales o reemplazo casi total por las células tumorales. La morfología celular varía de pequeñas células redondas a grandes células anaplásicas de aspecto extraño a células multinucleadas. También se pueden ver células neoplásicas degeneradas en el borde de la extensión del AMO(5).

En concreto el carcinoma de células pequeñas de pulmón muestra acúmulos de células hiper cromáticas con citoplasma escaso, modelado nuclear con cromatina similar a la sal y pimienta(5).

El diagnóstico diferencial común de metástasis de MO por neoplasias malignas no hematológicas son el mieloma múltiple y linfomas, especialmente en casos con morfología anaplásica, que se pueden diferenciar en la BMO con inmunofenotipo o CMF al determinar la naturaleza de las células que infiltran la MO(6).

Conclusiones:

Las neoplasias malignas no hematopoyéticas con metástasis en la MO son raras y se asocian con un mal pronóstico.

Los pacientes con metástasis medular pueden tener una presentación inicial similar a una neoplasia hematológica, especialmente cuando el tumor primario no es evidente.

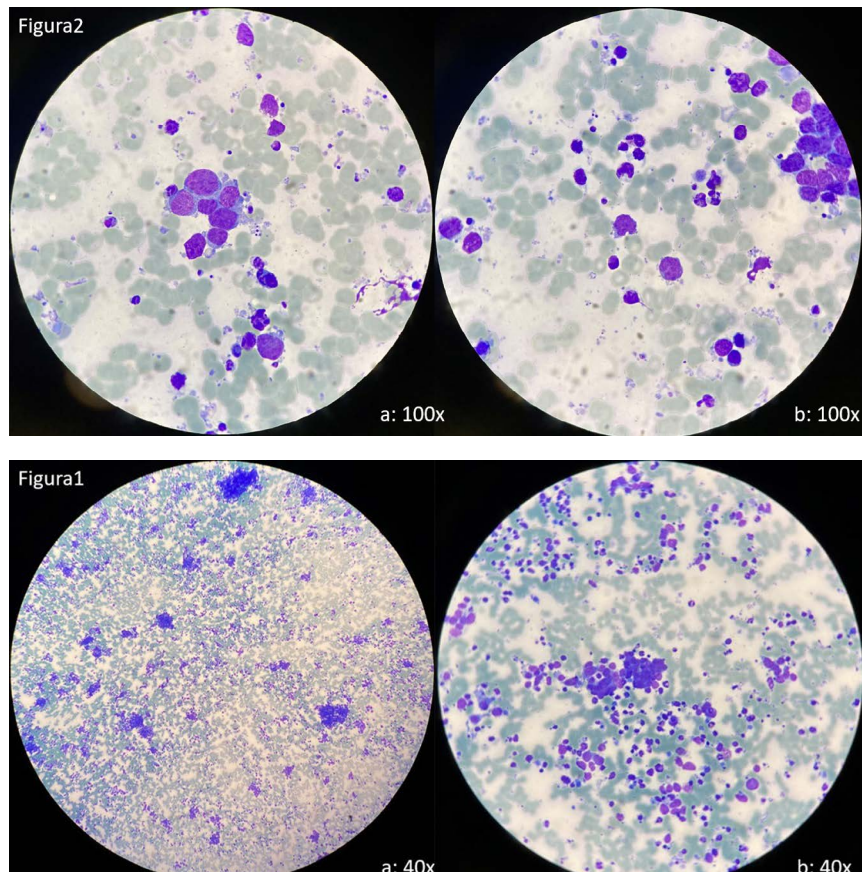
El frotis de sangre periférica que muestre un síndrome leucoeritroblástico, nos tiene que hacer sospechar de metástasis medular por tumor de órgano sólido.

El AMO y BMO es una herramienta útil para identificar depósitos metastásicos y, junto con la IHC, no solo confirma el grado de afectación, sino que también detecta su origen.

Bibliografía

- 1.- Gajendra S. Cytomorphological evaluation of non-haematopoietic malignancies metastasizing to the bone marrow. Am J Blood Res. 2023 Feb 15;13(1):1-11. PMID: 36937461; PMCID: PMC10017595.
- 2.- Chen P, et al. Detection of Metastatic Tumor Cells in the Bone Marrow Aspirate Smears by Artificial Intelligence (AI)-Based Morphogo System. Front Oncol. 2021 Sep 27;11:742395. doi: 10.3389/fonc.2021.742395. PMID: 34646779; PMCID: PMC8503678.
- 3.- Wiedswang G, et al. Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. J Clin Oncol. 2003 Sep 15;21(18):3469-78. doi: 10.1200/JCO.2003.02.009. PMID: 12972522.
- 4.- Ozkalemkas F, et al. The bone marrow aspirate and biopsy in the diagnosis of unsuspected nonhematologic malignancy: a clinical study of 19 cases. BMC Cancer. 2005 Nov 1;5:144. doi: 10.1186/1471-2407-5-144. PMID: 16262899; PMCID: PMC1310632.
- 5.- Moid F, et al. Comparison of relative value of bone marrow aspirates and bone marrow trephine biopsies in the diagnosis of solid tumor metastasis and Hodgkin lymphoma: institutional experience and literature review. Arch Pathol Lab Med. 2005 Apr;129(4):497-501. doi: 10.5858/2005-129-497-CORVOB. PMID: 15794673.
- 6.- Barbara JB, et al. Metastatic tumors. In: Barbara JB, David MC, Irvin AL, Bridget SW, editors. Bone marrow pathology. 3rd edition. Oxford: Blackwell Science; 2001. pp. 455-8

Imágenes



4

PÓSTERES

4.1 UNA HERENCIA ENVENENADA

Leyre Echevarría Lorenzo - Complejo Asistencial Universitario de León



UNA HERENCIA ENVENENADA



Echevarría Lorenzo L, Sánchez-Real Linacero J, Fuentes Núñez M, Rondán García F, Gilabert Gutiérrez MC, Jano Fernández V, Martín García A, Díaz Villafañe J, Francisco Ravelo ME, Benavente Herrero MJ, Cabacino Ibañez A, Rodríguez García JA. Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN

El hallazgo de monocitosis en el hemograma es un motivo habitual de consulta al Servicio de Hematología, sobre todo ahora que, en las últimas clasificaciones de la OMS y CCI del 2022, han bajado el criterio diagnóstico a $\geq 500/\text{mm}^3$ monocitos absolutos. Lo primero es evaluar si es una monocitosis persistente en el tiempo, y lo segundo es descartar posibles causas secundarias, antes de proceder a un estudio hematológico que incluya la realización de una biopsia de médula ósea. En niños la monocitosis es menos frecuente, y aparte de las causas referidas anteriormente, deben valorarse otras entidades.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Motivo de consulta: Sospecha de síndrome linfoproliferativo.

Enfermedad actual: Varón de 6 años, ingresado por fiebre de origen desconocido y pleuritis recurrente. Durante ingreso, empeoramiento de derrame pleural, adenopatías de nueva aparición (reactivas por ecografía) y leucocitosis mantenida con neutrofilia. Ante la sospecha de síndrome

enfermedad autoinflamatoria se solicita AMO.

Antecedentes personales: Neurofibromatosis tipo 1 (NF1).

Antecedentes familiares: Madre 40 años NF1. Padre 40 años sano. Hermana de 17 años NF1

Exploración física: Buen estado general. Manchas “café con leche” en abdomen. Adenopatías submandibulares de 2 cm. Microadenopatías occipitales, cervicales bajas, axilares e inguinales. Abdomen sin megalias.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TAC pulmonar: adenopatías hiliomediastínicas (mayor en el pulmón izquierdo), derrame izquierdo pequeño. **Ecografía abdominal:** normal.

Microbiología: PCR virus respiratorios, Mantoux e IGRA, hemocultivos, orucultivo, exudado faringoamigdal, test rápido SBHGA, serologías, IFN-TB, CMV y VEB todos negativos.

Hemograma: leucocitos $15.3 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $9.33 \times 10^3/\mu\text{L}$, Cayaos $0.15 \times 10^3/\mu\text{L}$, Mielocitos $0.15 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $2.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, monocitos $1.84 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hb 9.6 g/dL , VCM 81 fL . Plaquetas $321 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Bioquímica: Ferropenia. B12 $>2000 \text{ pg/mL}$, PCR 29 mg/L . **Autoinmunidad:** ANA+ P1/40. Beta2microglobulina 3.64 mg/L .

Poblaciones linfocitarias SP: CD3 67%, CD19 23%, CD4 48%, CD8 15%, NK 10%. Receptor soluble de IL2: 328 UI/mL (no elevado).

AMO: Estudio normal, sin blastosis ni linfocitosis. Ferropenia central.

Monocitosis leve.

CMF: No infiltración por síndrome linfoproliferativo.

CTG/FISH: No mutaciones en el gen IGH (14q32).

Líquido pleural: leucocitos $1.910/\text{mm}^3$. Proteínas elevadas, glucosa normal.

Cultivo: tinción de Gram negativo, tinción auramina negativa.

CMF líquido pleural: incremento de células dendríticas (40%) sin fenotipo aberrante evidente, posiblemente reactivo. Monocitos 5.2%, 33.8% linfocitos T (CD4 73%, CD8 16.3%). Biología molecular: se descarta clonalidad B y T.

EVOLUCIÓN

Dada la mejoría clínica se decide alta. Reingresa dos meses después por fiebre y conglomerados adenopáticos cervicales bilaterales abscesificados. Descartada mononucleosis infecciosa.

Ante la mejoría clínica con antibiótico, pero elevación de reactantes de fase aguda, se plantea diagnóstico diferencial entre: síndrome mononucleósico con sobreinfección bacteriana, adenitis en relación con patología inflamatoria de base y síndrome linfoproliferativo.

En el hemograma, leucocitosis con monocitosis progresiva ($9.33 \times 10^3/\mu\text{L}$, 46.5%) y desviación izquierda con blastos (máximo 7%). Anemia y trombocitopenia leves (Hb 8.8 g/dL , Plaquetas $119 \times 10^3/\mu\text{L}$). Frotis: se observa hipogranularidad y condensación cromatinica anómala moderadas.

En PET-TAC hallazgos sugestivos de patología inflamatorio-infecciosa. Se realiza adenoidectomía, amigdalectomía y drenaje de abscesos. Todas las pruebas fueron compatibles con patología inflamatorio-infecciosa. Tras aislarse en varias adenopatías *Staphylococcus aureus* metiliclin sensible se inicia antibiótico dirigido consiguiendo mejoría que permite alta.

Reingresa 1 semana después para drenaje de abscesos de herida quirúrgica. Persiste leucocitosis con monocitosis ($9.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, 53%) y blastos del 18%. Se repite estudio medular y determinación de Hb-fetal 29% (normal $<1\%$).

Medulograma: monocitosis (10.6%) y blastosis (7.6% blastos + 0.4% promonocitos) y displasia neutrofilica y megacariocítica (imagen 1 e imagen 2). CTG/FISH: 60% de las células presentan pérdida de 5q; t (9;22)-BCR/ABL negativo. CMF: 13.2% de blastos mieloides y 9.2% de serie monocítica, dentro de la cual un 70% (6.4% del total) eran compatibles con monoblastos. NGS panel mielode: mutación en NF1 (germinal conocida y somática) y en ASXL1.

DIAGNÓSTICO: Con la monocitosis en SP $>1.000/\text{mm}^3$, blastos $<20\%$ en SP y MO, ausencia de BCR/ABL, Hb-fetal elevada, y el diagnóstico clínico ya conocido de NF1, sería compatible con LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL (LMMJ) (OMS-2022 y CCI-2022).

TRATAMIENTO: Se inicia tratamiento con azacitidina. Ante el aumento de blastos en SP ($>20\%$) se repite estudio medular, que confirma progresión a Leucemia Mielode Aguda (21.8% blastos por morfología y 24% por CMF). Se administra fludarabina y citarabina, alcanzando RC morfológica con EMR+ (0.02% blastos). Se inicia tratamiento de mantenimiento puente al TPH-DNE con mercaptopurina, añadiendo ciclo de citarabina por nueva progresión en MO de control (10% blastos por morfología). Se realiza TPH-DNE. En el día +10 post-TPH ingresa por shock séptico. Finalmente, el paciente fallece en el día +42 post-TPH.

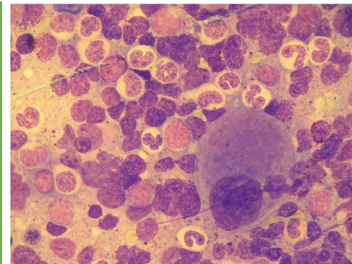


Imagen 1. Aspirado de médula ósea (objetivo x1000) al diagnóstico. Se observa un megacariocito hipobulbulado, hipogranularidad neutrofilica frecuente y severa, y condensación cromatinica anómala en cantidad moderada.

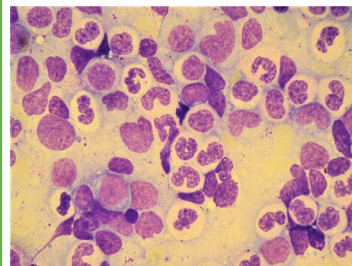


Imagen 2. Aspirado de médula ósea (objetivo x500) al diagnóstico. Se observa hiperplasia de la serie neutrofilica con displasia de la misma (incluidas formas Pelger).

CONCLUSIONES

La LMMJ es una neoplasia poco frecuente (0.13 casos/100.000 niños 0-14 años), el 75% en <3 años y predominio en varones.

La NF aumenta el riesgo (200-350 veces). Suelen tener mayor porcentaje de blastos al diagnóstico, presentación más tardía (>5 años) y curso agresivo.

Es habitual detectar esplenomegalia, hepatomegalia y adenopatías. En el hemograma es habitual leucocitosis con monocitosis y cuadro leucoeritroblástico. Puede haber blastos en porcentaje bajo ($<5\%$).

El medulograma no es diagnóstico per se, pero sí es compatible. Suele ser hiper celular (a expensas de serie granulocítica), con monocitosis (menos prominente que en SP), y aumento de blastos (incluyendo promonocitos) $<20\%$ y sin bastones de Auer.

En nuestro caso se objetiva en la MO displasia morfológica de las tres series. Aunque no es criterio diagnóstico, contribuyó al diagnóstico. Se podría valorar su inclusión como criterio menor en futuras clasificaciones, como está actualmente en la leucemia mielomonocítica crónica.

El estudio CTG suele ser normal en la mayoría (65%) y un 25% monosomía cromosoma 7. Nuestro caso presentaba alteración del cromosoma 5 (5q-), poco descrita, por lo que se desconoce su valor pronóstico.

En el estudio molecular se detectan mutaciones de la vía RAS en el 90% de los casos. Nuestro paciente presentó en la NGS una nueva mutación somática en NF1 y otra en ASXL1 (descrita entre las mutaciones adquiridas habituales en esta entidad) cuyo papel se desconoce, aunque se postula que esté implicada más en la progresión de la LMMJ que en su desarrollo inicial.

El diagnóstico según OMS-2022 requiere monocitosis $>1.000/\text{mm}^3$, $<20\%$ blastos, esplenomegalia, ausencia de BCR/ABL1, alguna de las mutaciones de la vía RAS descritas anteriormente o monosomía cromosoma 7 (todos criterios obligados). El diagnóstico según CCI-2022 requiere lo mismo, pero sin ser obligatoria la monocitosis (ausente en el 7% de los casos) ni la esplenomegalia (ausente en el 3%), y sin tener en cuenta la alteración del cromosoma 7.

Generalmente tiene mal pronóstico, y suelen progresar a LMA. Nuestro paciente tuvo una progresión rápida (tres meses desde medulograma normal hasta desarrollar LMA), en la que pudo tener un papel relevante la mutación ASXL1.

4.2 LINFOMA PLASMABLÁSTICO CON RECAÍDA EN EL SNC: EVOLUCIÓN FENOTÍPICA Y RESISTENCIA AL TRATAMIENTO

Henar de las Heras Sacedo - Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

de las Heras Sacedo, H.; Llopis Giménez, A.; Hernández Durán, M.; Carpizo Jiménez, N.; Campano García A.; Liébana Villela, M.; Bonis Izquierdo, E.; Angomás Jiménez, E.B.; Martín Antorán, J.M.; Gutiérrez Pérez, O. N.; Bourgeois García, M. L.; González Mena, B.; Silvestre Cristóbal, L. A.; Pozas Mañas, M.A.; Fernández Fontecha, M.E; Cantalapiedra Díez, A.

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

INTRODUCCIÓN

El **linfoma plasmablastico** (LPB) es un subtipo agresivo de Linfoma No Hodgkin B que presenta características fenotípicas de células plasmáticas y que está asociado a inmunosupresión, especialmente en pacientes con **VIH**. Su evolución es desfavorable, con **altas tasas de recaída y progresión**.

La afectación del **sistema nervioso central** (SNC) es una complicación poco frecuente que empeora significativamente el pronóstico. La infiltración meníngea puede ser difícil de diagnosticar debido a síntomas inespecíficos, por lo que la sospecha clínica y el análisis del **líquido cefalorraquídeo** (LCR) son claves. El tratamiento sigue siendo un desafío, con quimioterapia intratecal y regímenes sistémicos de alta penetración en SNC como principales estrategias.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Motivo de consulta:

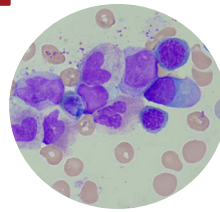
Afasia motora aguda

Antecedentes:

Mujer transexual de 37 años con VIH y LPB estadio IV-B con fractura patológica vertebral y compresión medular, tratada con laminectomía, radioterapia y quimioterapia Velcade-DA-EPOCH x6, pendiente de trasplante autólogo.

Historia actual:

Acude a urgencias por mal estado general, con bradipsiquia, somnolencia, deshidratación mucosa y con negación a la ingesta vía oral. Dos vómitos en escopetazo, de contenido alimenticio, sin sangre.



AMO al diagnóstico: 47% células plasmocitoides CD38+, tamaño intermedio/grande, clonales clgG Kappa+, CD20 -, CD19 -, CD45+, CD10 -, cCD79b+.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Análítica sanguínea y TAC cerebral sin alteraciones relevantes

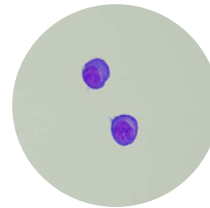
RM cerebral: Leve alteración de señal de sustancia blanca periventricular, de dudoso significado patológico.

Video-EEG: Ondas lentas en regiones anteriores, de leve-moderada persistencia, que en ocasiones forman brotes generalizados de ondas lentas de muy breve duración de carácter inespecífico, sobre una actividad bioeléctrica cerebral basal dentro de los límites de la normalidad.

PET-TAC: Sin evidencia de enfermedad linfoproliferativa metabólicamente activa.

Líquido cefalorraquídeo:

. Microbiología: Gram, cultivo y estudio de filararray negativo.



LCR: 60 Leucocitos / microL. 90% plasmablastos grandes, CD19+, CD38+.

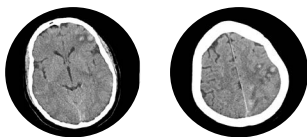
Tratamiento quimioterápico intensivo de rescate según esquema MATRix+.

EVOLUCIÓN

. Inicio de tratamiento quimioterápico intensivo de rescate según esquema MATRix, sin respuesta.

. Se reevalúa tras C1 y se observa aumento de **infiltración plasmablastica CD20 ++** en LCR. Se decide continuar esquema MATRix asociando Rituximab e Ibrutinib.

. Mala evolución, antes del tercer ciclo, entra en status epiléptico y acaba falleciendo.



TAC craneal: infiltración masiva de su hemopatía en el SNC.

CONCLUSIONES

El diagnóstico precoz de la afectación del SNC es crucial para mejorar el pronóstico de estos pacientes, y el análisis del LCR mediante citología, citometría de flujo e inmunofenotipo sigue siendo la herramienta diagnóstica fundamental.

Sin embargo, la elevada tasa de recaída y resistencia al tratamiento resalta la necesidad de optimizar las estrategias terapéuticas.

Se requieren nuevos enfoques terapéuticos, incluyendo terapias dirigidas y estrategias de inmunoterapia, para mejorar el pronóstico de los pacientes con linfoma plasmablastico y afectación del SNC.

REFERENCIAS

El-Galaly TC. et al. Plasmablastic lymphoma: two decades of progress and continuing challenges. Br J Haematol. 2018;182(4):559-571.
Bailey J et al. Plasmablastic lymphoma: An update. Int J Lab Hematol. 2022;44(1):54-63.

4.3 CASO INUSUAL DE LINFADENOPATÍA Y LESIONES CUTÁNEAS EN EL CONTEXTO DE INMUNOSUPRESIÓN POSTRASPLANTE HEPÁTICO

Gerardo Xavier Aguilar Monserrate - Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Aguilar Monserrate GX, Golvano Guerrero EM, Yeguas Bermejo A, Caballero Berrocal JC, Tamayo Velasco A, García de Coca A, Cuello García R, Gómez García L, Fuertes García P, León Gamazo M, De la Fuente Graciani I, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, Pérez González S, Herrera Rodríguez S, Gomez Lacuey A, Peñarubia Ponce MJ.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN

El linfoma T anaplásico de células grandes (ALCL) ALK negativo es una neoplasia rara y agresiva, especialmente en el contexto de inmunosupresión postrasplante hepático. A diferencia de los linfomas postrasplante más comunes, que suelen ser de células B asociados al virus de Epstein-Barr (EBV), los linfomas de células T son infrecuentes y poco caracterizados.

El ALCL ALK negativo postrasplante se ha asociado al uso prolongado de inhibidores de la calcineurina y presenta un curso clínico agresivo con frecuente compromiso extranodal. Su manejo incluye la reducción de la inmunosupresión y quimioterapia, aunque no existe un tratamiento estandarizado. Dado su pronóstico desfavorable y la falta de estudios amplios, es crucial su reconocimiento temprano y la exploración de nuevas estrategias terapéuticas.

MOTIVO DE CONSULTA

Debilidad en miembros inferiores y lesiones cutáneas

ANTECEDENTES GENERALES

-HTA, DM tipo2. Fumador activo de unos 15-20 cigarrillos/día, ex enolismo
-FA anticoagulado con apixaban
-Trasplante hepático por cirrosis alcohólica en 2016, trombosis de arteria hepática con normofunción del injerto
-Aneurisma de aorta infrarrenal tratado con endoprótesis bifurcada (may/2023)

ANTECEDENTES FAMILIARES

Linfoma Folicular (Hermana)

HISTORIA

Masculino de 73 años, sin alergias medicamentosas conocidas, en tratamiento inmunosupresor por trasplante hepático hace 9 años. Acude a urgencias refiriendo cuadro de 2 meses de evolución caracterizado por debilidad de miembros inferiores que mejora tras el reposo, astenia generalizada, hiporexia, pérdida de peso que luego se han acompañado de aparición de lesiones cutáneas, eritematosas, maculo-papulares no pruriginosas en tronco, abdomen, espalda y extremidades superiores. Además, sensación de mareo sin giro de objetos, tos con expectoración blanquecina habituales. Niega fiebre, disnea, dolor, palpitaciones, náuseas, vómitos, dolor abdominal, no alteraciones de hábito intestinal, ni clínica miccional.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Constantes: Taquicardia, SatO2 90%, resto normal
Consciente, orientado, colaborador, eúpeico.
Piel: Nódulos subcutáneos eritematosos, no pruriginosos, distribuidos por tronco, espalda, abdomen y extremidades superiores
RsCs: arrítmicos, no soplos. CsPs: hipoventilación generalizada, sin ruidos agregados
Abdomen: RHA presentes, abdomen globuloso, blando, depresible, doloroso a la palpación en epigastrio, no defensa, no masas, ni megalias.
EEL: Signos de insuficiencia venosa crónica, dermatosis por estasis, edemas bimaiores

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma: Leucocitos 7770/uL, N 4910/uL, Hb 16.2 g/dL, Pla 125.000/uL
Hemostasia: TP 15 seg, INR 1.39, TTPa 32.6 seg, DD 2500
BQ: Iones, perfil renal y hepático normal, PCR 43, ProBNP 648
EGO: Proteínas +++, Bilirrubina +, Urobilinógeno +. Sedimento Leucos 3-5/campo, Eritrocitos 1-3/campo, Bacterias moderadas
Gasometría Arterial: pH 7.4, pO2 51, pCO2 38, HCO23
EKG: FA a 80 lpm, sin alteraciones de la repolarización
Rx tórax: Pinzamiento de ambos senos costofrénicos y engrosamiento mediastínico
AngioTC Pulmonar: Masa esplénica con signos de carcinomatosis peritoneal y adenopatías pulmonares. Se observa engrosamiento de la pleura medistínica anterior izquierda, áreas de hipoperfusión pulmonar sin claras imágenes de trombo embolismo pulmonar (TEP), inespecífico.

Debido a la clínica inespecífica por la que acudió a urgencias y la elevación del Dímero D se realiza un angioTC Pulmonar que descarta TEP, pero se encuentra como hallazgo lesiones compatibles de malignidad. Por lo que se decide ingreso a planta de medicina interna para completar caracterización de la enfermedad.

Ya en planta se decide estudio de extensión con TC Abdomino/Pélvico, biopsia de lesiones cutáneas y ganglionares.

Una vez obtenidos los resultados preliminares de anatomía patológica se decide pase de servicio a hematología y se completa estudio.

DIAGNOSTICO HEMATOLÓGICO

Biopsia de Piel 20.11.2024: Linfoma Anaplásico de células grande ALK negativo. IHQ: Positivos CD45, CD3, CD4, CD2, CD30, CD5, MUM1, cMYC (40%). Negativo ALK1, CD8, CD7, EMA, Granzima B, PD1, CD56, BCL6, CD10, CD20. Epstein BARR Negativo
Biopsia de ganglio linfática 22.11.2024: Linfoma Anaplásico de células grandes ALK negativo
Biopsia de MO 25.11.2024: Linfoma Anaplásico de células grandes. Expresa CD3 y MUM1, no expresa CD20. Ligera fibrosis reticulínica en zonas infiltradas

Aspirado de MO 25.11.2024:

-Cariotipo: 46, XY [20]
-Biología Moléculas: Clonalidad T
-CMF: 1% de células T patológicas. CD3 pos débil, CD4 ++, CD8 -, CD5 ++, CD7 -, CD2+, CD56-, CD11c -, CD57 -, CD26-, CD16-, CD25+, CD28-, HLADR ++, CD27-, CD45+, CD94 -, CCR7 -, CD45RA -, cPerforina -, CD30+, CD45RO +, cGranzima -, CD25 +, cTCL1 -, CD279 -

PEIT/JTC 26.11.2024: Adenopatías hipermetabólicas supra e infrafragmáticas localizadas en cadena laterocervical bilateral, región supraclavicular izquierda, mediastínica en región prevascular, retrocervical, retroperitoneal paraaórtica bilateral y precaval, mesentéricas, cadena ilíaca externa derecha e ilíaca interna ipsilateral, inguinales bilaterales, numerosos focos a nivel cutáneo y retroareolar derecho, inversión del gradiente hepatoesplénico, MO sin evidencia de captación sugestiva de malignidad. Estadio IV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH. T-Cell and NK-Cell Posttransplantation Lymphoproliferative Disorders. Am J Clin Pathol. junio de 2007;127(6):887-95.
2. Dierick D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. Longo DL, editor. N Engl J Med. 8 de febrero de 2018;378(6):549-62.
3. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD): Risk Factors, Diagnosis, and Current Treatment Strategies. Curr Hematol Malig Rep. septiembre de 2013;8(3):173-83.
4. Pina-Oviedo S, Ortiz-Hidalgo C, Carballo-Zarate AA, Zarate-Orsorio A. ALK-Negative Anaplastic Large Cell Lymphoma: Current Concepts and Molecular Pathogenesis of a Heterogeneous Group of Large T-Cell Lymphomas. Cancers. 17 de septiembre de 2021;13(18):4667.
5. Córdoba, Mascuñano R. Guía Linfoma T-NK 2024. GELTAMO.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se diagnostica al paciente de Linfoma T anaplásico ALK negativo (ALCL ALK-) Estadio IV-B con afectación cutánea, médula ósea y probablemente gástrica; se inicia tratamiento con Brentuximab-Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona (Br-CHP).

Como complicación durante el 1er ciclo el paciente realiza una extravasación de antraciclina que es tratada con DMSO. Tras el 3er ciclo el paciente ingresa al hospital por shock séptico secundario a bacteriemia por E. coli y Citrobacter braakii multisensibles, requiriendo soporte en UVI y luego traslado a planta. Se logran administrar 4 ciclos y tras este el paciente ingresa nuevamente con shock séptico en UVI y fallece al poco tiempo.

DISCUSIÓN, CONCLUSIONES O INTERES DEL CASO

El ALCL ALK- en un paciente con inmunosupresión por trasplante hepático es inusual por dos razones: Los linfomas postrasplantes (PTLD) suelen ser de origen B, en especial EBV-positivos y en este contexto son raros (<10% de los PTLD). Los ALCL ALK- son raros en esta circunstancia.

Se ha descrito que la inmunosupresión prolongada puede favorecer neoplasias de células T, pero es menos frecuente que los linfomas B. Tacrólimus y ciclosporina han sido vinculados a disrupción de inmunovigilancia y proliferación clonal de células T.

El mecanismo exacto por el que el linfoma T aparece en un trasplantado es menos claro que en los linfomas B, donde el VEB juega un rol clave

En pacientes inmunosuprimidos, un linfoma T puede confundirse con un Linfoma

Hepatoesplénico de Células T, que tiene peor pronóstico.

El ALCL ALK- neg tiene peor pronóstico que el ALK+. En inmunosuprimidos, la respuesta a quimioterapia puede ser más baja por la disminución de la función inmunitaria. En algunos casos, se ha probado la reducción de la inmunosupresión como estrategia terapéutica

Se recomienda buscar reordenamientos en los genes DUSP22 y TP63 ya que parecen definir subtipos pronósticos.

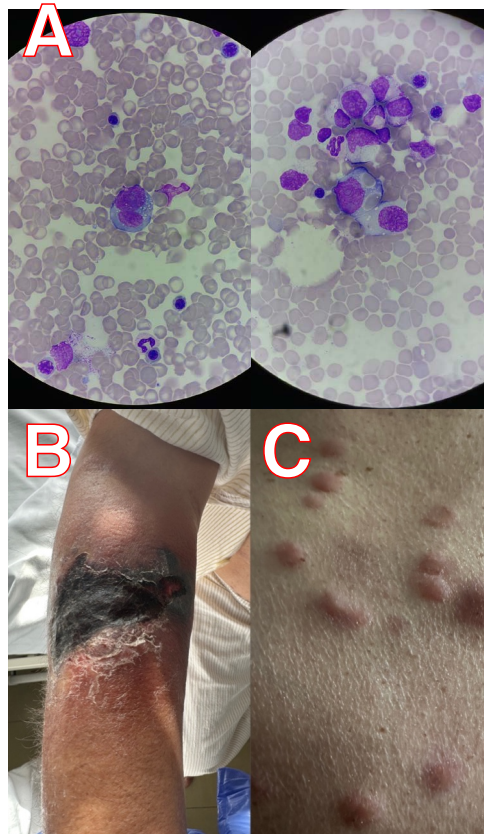


Ilustración 1.

A: x100. Linfocitos atípicos, de gran tamaño, con citoplasmas amplios y basófilos, núcleo pleomórfico en ocasiones multilobulado con nucleolo muy escaso.

B: Lesión por extravasación de citostático.

C: Lesiones cutáneas adidagnóstico.

4.4 UN HEMOFÍLICO QUE PRESENTA TROMBOFILIA ¿SU HOMEOSTASIS ES REAL?

Stefania Carvajal Altamiranda - Complejo Asistencial Universitario de Segovia

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

INTRODUCCIÓN

La hemofilia B es una enfermedad hemorrágica ligada al cromosoma X caracterizada por la deficiencia del factor de coagulación IX. Aunque la gravedad de la hemofilia se clasifica tradicionalmente según los niveles de actividad del factor en grave (<1%), moderada (1-5%) o leve (>5 y <50%); existe mucha variabilidad en la clínica hemorrágica entre pacientes con el mismo nivel de factor o incluso la misma mutación genética. Algunos pacientes con hemofilia grave pueden presentar un fenotipo hemorrágico leve, mientras que otros con hemofilia leve o moderada pueden experimentar hemorragias más severas.

En estudios como el de Tizzano et al. Que se centra en hemofilia A, se ha planteado la hipótesis de que la coexistencia de mutaciones genéticas protrombóticas como la protrombina G20210A, podrían modular el fenotipo hemorrágico en pacientes con hemofilia, alcanzando un estado de equilibrio (homeostasis); ya que podrían compensar parcialmente el defecto hemorrágico subyacente, reduciendo la frecuencia y gravedad de los episodios hemorrágicos. Sin embargo, existen resultados contradictorios en los estudios publicados hasta el momento.

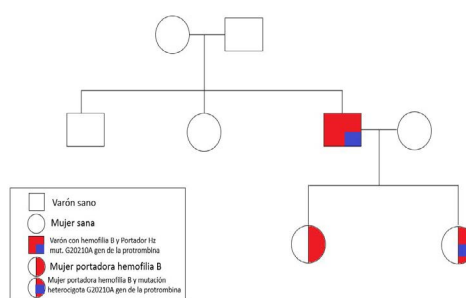
METODOLOGÍA

Caso descriptivo: Varón de 70 años, natural de Almendralejo (Badajoz), con antecedentes personales de hemofilia B leve, gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) con doble pico monoclonal (IgG Lambda e IgM Lambda) y portador heterocigoto de la mutación del gen de la protrombina G20210A, y angioedema recidivante por Tamsulosina.

Intervenciones quirúrgicas: apendicectomía a los 6 años, extracciones dentales, colonoscopia con biopsia previo al diagnóstico sin complicación hemorrágica.

Estado civil casado, sin consanguinidad con esposa.

Antecedentes familiares: Padre (fallecido por neoplasia pulmonar) y madre sin complicaciones hemorrágicas; hermanos: 1 varón y 1 mujer sanos, sin complicaciones hemorrágicas; 2 hijas: 1ª hija portadora de hemofilia B y portadora heterocigota de la mutación del gen de la protrombina G20210A y 2ª hija portadora de hemofilia B con 2 gestaciones sin complicaciones de sangrado.



RESULTADOS

Historia hematológica: En 1998 es derivado a la consulta de hematología desde atención primaria a sus 44 años por alargamiento de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) que corrige con test de mezcla, resto de estudio normales. En la dosificación de los factores de la vía intrínseca presenta una disminución del Factor IX (F-IX) de 23%, tras el cual se pierde el seguimiento y no se realiza una segunda determinación confirmatoria. Vuelve a nuestras consultas en el 2020 donde tras estudio genético y plasmático, se confirma hemofilia B leve sin inhibidor, con niveles de F-IX entre 23 y 36.7%; y en estudio genético presenta la mutación homocigota del FIX en el exón 2 de tipo Missense; c.95T>C p.(Leu32Pro), por lo que se recomienda estudio familiar en hermanos e hijas.

Presenta un score ISTH-BAT de 4, por epistaxis que precisa de cauterización (3 puntos) en una sola oportunidad y 5 o más hematomas cutáneos en áreas expuestas (1 punto).

Así mismo, en el contexto de infertilidad de una de sus hijas se realizan estudio genético de trombofilia y se evidencia que es portadora heterocigota de la mutación del gen de la Protrombina G20210A, por lo que realizan estudio a paciente y detectan que es portador de la misma mutación.

Durante su seguimiento en Hematología no requirió tratamiento con F-IX hasta agosto de 2023 que fue valorado previa intervenciones quirúrgicas de hernioplastia bilateral y en enero de 2024 de resección transuretral (RTU) de próstata. Como profilaxis hemorrágica recibió tratamiento intravenoso con F-IX recombinante (rFIX) de vida media extendida (Nonacog beta pegol), 30 minutos antes de cada intervención quirúrgica para obtener niveles de F-IX>80% y se le acompañó con antifibrinolíticos (Ácido tranexámico 20-25mg/Kg/8h), sin presentar complicaciones de sangrado.

En el momento actual el paciente no ha presentado episodios tromboembólicos venosos, ni ha recibido profilaxis antitrombótica a lo largo de su vida; salvo las indicaciones del uso de métodos mecánicos para la tromboprofilaxis en situaciones de riesgo o favorecedoras de trombosis.

CONCLUSIÓN

En conclusión, en hemofilia es bien sabido que los simple niveles de factores no son los únicos responsables de la variabilidad fenotípica. En nuestro caso el fenotipo hemorrágico es leve y se demoró su diagnóstico posiblemente por su poco fenotipo hemorrágico.

Aunque existe una hipótesis interesante sobre la influencia de los factores protrombóticos en la modulación del fenotipo de la hemofilia, la evidencia actual es insuficiente y contradictoria. Por lo que se requieren más estudios para aclarar este aspecto y determinar su relevancia clínica en el manejo de pacientes con hemofilia, especialmente en pacientes con hemofilia B, y así poder determinar si estas anomalías protrombóticas tienen un impacto significativo en la gravedad de los episodios hemorrágicos.

Además, la longevidad de esta población sumado a mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovasculares y actualmente nuevos tratamientos más eficaces, requieren de toma de decisiones individualizadas con poca evidencia científica en vida real.

BIBLIOGRAFÍA

- Benitez-Hidalgo O, et al. Portal vein thrombosis in a patient with severe hemophilia B: A challenging balanced management. Clin Case Rep. 2024; 1-4.
- Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. Haematologica. 2019 Sep;104(9):1702-1709.
- Darawshy F, et al. Upper Limb Deep Vein Thrombosis in Patient with Hemophilia A and Heterozygosity for Prothrombin G20210A: A Case Report and Review of the Literature. Case Reports in Hematology, 2017; 1-4.
- Dargaud Y, Meunier S, Negrier C. Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association. Haemophilia. 2004; 10, 319-326.
- Marcellini S. Riesgo cardiovascular en hemofilia. En: Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia, editor. Guía Asistencial de la Hemofilia en Castilla y León. 2ª edición. Salamanca: Imprenta Kadmos; 2024. p. 79-92.
- Tizzano E, et al. The prothrombin 20210A allele influences clinical manifestations of hemophilia A in patients with intron 22 inversion and without inhibitors. haematologica 2002; 87:279-285.

4.5 LMA EN EL EMBARAZO

Henar de las Heras Sacedo - Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

de las Heras Sacedo, H.; Llopis Giménez, A.; Hernández Durán, M.; Carpizo Jiménez, N.; Campano García A.; Liébana Villela, M.; Bonis Izquierdo, E.; Angomás Jiménez, E.B.; Martín Antorán, J.M.; Gutiérrez Pérez, O. N.; Bourgeois García, M. L.; González Mena, B.; Silvestre Cristóbal, L. A.; Pozas Mañas, M.A.; Fernández Fontecha, M.E.; Cantalapiedra Díez, A.

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

INTRODUCCIÓN

La **leucemia mieloide aguda** (LMA) durante el **embarazo** tiene una incidencia estimada de 1 en 75.000 a 100.000 gestaciones. El abordaje terapéutico en estos casos debe considerar tanto el bienestar materno como el fetal, ya que en tratamiento estándar de la LMA conlleva riesgos variables según el trimestre de gestación en el que se administre. Durante el primer trimestre, la exposición a agentes quimioterápicos está asociada a un mayor riesgo de aborto espontáneo y malformaciones congénitas. Mientras que, en el segundo y tercer trimestre, aunque el riesgo teratogénico es menor, pueden presentarse complicaciones como parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y toxicidad hematológica fetal.

La toma de decisiones debe tener en cuenta la edad gestacional, la citogenética y biología molecular de la LMA, el estado general de la paciente y sus deseos en relación con la continuidad del embarazo. Por ello, cada caso debe ser evaluado de manera individualizada por un equipo **multidisciplinario** compuesto por hematólogos, obstetras y neonatólogos, con el objetivo de optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Motivo de consulta:

Hemopatía a estudio

Antecedentes:

Ausencia de alergias medicamentosas conocidas.
Gestante de 22 semanas (FIV).
No tratamiento habitual

Exploración física:

Normal.

Enfermedad actual:

Mujer de 32 años gestante de 22 semanas que acudió a hospital comarcal por cuadro sincopal/presincopal y dolor costal izquierdo. En urgencias realizan analítica y es dada de alta con tratamiento sintomático.
Al revisar frotis de sp se observa presencia de células inmaduras y se decide ingreso para completar estudio.



Análítica sanguínea: Hb 10.1 g/dL (VCM 94.5 fL), Leucocitos 11.100/uL (N 1.200/uL, L 8.000/uL, M 1500/uL), Plaquetas 63.000/uL. Iones en rango. Creatinina 0.47 mg/dL (FG >90). LDH 284 U/L, perfil hepatobiliar normal. PCR 101 mg/L.

Frotis sp: 70% blastos medianos/grandes, núcleo redondo, desorganizado, 1/2 nucleolos. Citoplasma moderado, basófilo, hipogranular. Aislados bastones de Auer.

Estudio medular: Leucemia mieloblástica aguda con maduración M2, FLT3 negativo y NPM1 no mutado (ELN2022 riesgo intermedio).

Tratamiento: Inducción según esquema 3+7 (daunorrubicina + Ara C) según BCSH Guidelines 2015

EVOLUCIÓN



DISCUSIÓN

El diagnóstico de LMA durante el **segundo trimestre de gestación** plantea desafíos terapéuticos significativos debido a la necesidad de equilibrar el tratamiento óptimo para la madre y la seguridad fetal.

Ante la decisión de la paciente de continuar con el embarazo, se estableció un plan terapéutico adaptado, considerando que la quimioterapia en este trimestre no aumenta significativamente el riesgo de malformaciones congénitas, aunque puede predisponer a parto prematuro y bajo peso al nacer. La paciente toleró bien el tratamiento, sin complicaciones materno-fetales, bajo **seguimiento obstétrico estrecho**.

Tras la inducción y alcanzar remisión completa, se prolongó el intervalo antes de la consolidación y se programó una **cesárea electiva** a las 30+4 semanas, precedida de maduración pulmonar fetal, reduciendo los riesgos tanto de la enfermedad materna como de la exposición fetal prolongada a la quimioterapia. El nacimiento sin complicaciones refuerza la importancia de una **planificación individualizada** en embarazos con neoplasias hematológicas.

REFERENCIAS

Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. Br J Haematol. 2015;170: 487-495.

Position statement on the diagnosis and management of acute leukaemia and aggressive lymphomas in pregnancy. Lancet Haematol. 2025 Feb;12(2):151-162

4.6 INFARTOS DE REPETICIÓN Y LIVEDO RETICULARIS EN PACIENTE SIN ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA PREVIA

Nuria Martín Vergara - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Nuria Martín Vergara, Iñigo Perales Cía, Jaime Pallo Espinoza, Fernando Lorenz Prieto, Paola Núñez Medina, Adolfo Fernández Sánchez, Carmen Santos Marcos, Diego Clavo Martín, Rafael Malaver Campos, Cristina Teresa Fuentes Morales, Evelyn Gabriela Zapata Tapia, Carlos Puerta Vázquez, Pablo García Jaén, Jesús F. Lozano Sánchez, Jorge Adrián Núñez Zuno, José Manuel Velasco Álvarez, Mónica Cabrero Calvo, Mónica Baile González, Ana García Bacelar, Lucía López Corral, Alejandro Avendaño Pita, Rodrigo Gil Manso, Almudena Cabero Martínez, Norma Carmen Gutiérrez Gutiérrez, Jennifer Alonso Domínguez
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN

El linfoma de células grandes B intravasculares se caracteriza por el crecimiento de células dentro de la luz de los vasos sanguíneos. Estas células expresan moléculas involucradas en la migración celular y adhesión al endotelio, pero carecen de aquellas involucradas en la extravasación. Los estudios de secuenciación han detectado mutaciones de *MYD88* y *CD79B* en el 50% y el 25% de los pacientes, respectivamente.

La clínica es heterogénea, siendo la fiebre de origen desconocido el síntoma más frecuente. Los pacientes también presentan afectación cutánea y neurológica.

Para el diagnóstico es fundamental la sospecha clínica, siendo necesaria la confirmación histológica.

El tratamiento se basa en el esquema R-CHOP. Hay que tener en cuenta la adición de metotrexato por su mejor biodisponibilidad en el SNC.

Bibliografía

1. Ponzone M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood*. 2018 Oct 11
2. Gonçalves TAP, Toniolo JN, Hemerly MC, Zotin MCZ, de Moraes Alves AL, Messias KV, et al. Intravascular lymphoma: A diagnostic challenge for a treatable cause of rapidly progressive dementia. *J Neuroimmunol*. 2024 Nov 15

CASO CLÍNICO

Historia clínica: paciente de 78 años independiente que ingresa por infartos cerebrales multiterritoriales y síndrome constitucional.

Exploración: malformaciones vasculares racimosas no palpables en miembros inferiores y mejillas. Resto normal.



Pruebas complementarias: elevación de LDH, B2 microglobulina y marcadores inflamatorios. Body-TC, PET/TC, endoscopias, punción lumbar y biopsia de piel sin alteraciones.

Evolución: durante su ingreso presenta nuevo ictus isquémico y fiebre sin foco. Persistía síndrome general sin filiar acompañado de lesiones cutáneas, por lo que la sospecha de linfoma intravascular era elevada una vez descartadas otras causas de ictus de repetición.

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

Panel de NGS en la biopsia de piel: mutaciones en los genes *CD79B* (VAF 10%), *NOTCH1* (VAF 5%) y *CREBBP* (VAF 4%).

Se decidió iniciar ciclos alternos de metotrexato y R-miniCHOP con mejoría neurológica y remisión de las lesiones cutáneas. A pesar de ello, presentó un nuevo deterioro neurológico por lo que se decidió limitar el esfuerzo terapéutico.

CONCLUSIONES

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

4.7 ¿SANGRADO RECURRENTE Y SOBREDOSIFICACIÓN DE ACENOCUMAROL? MÁS ALLÁ DE LA TROMBOSIS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Carlos Puerta Vázquez - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca



¿SANGRADO RECURRENTE Y SOBREDOSIFICACIÓN DE ACENOCUMAROL? MÁS ALLÁ DE LA TROMBOSIS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

C. Puerta Vázquez¹, P. García Jaén¹, AP. Crisolino Pozas², V. Benito García³, D. Clavo Martín¹, EG. Zapata Tapia¹, D. Alonso Castronuño¹, A. Fernández Sánchez¹, C. Santos Marcos¹, CT Fuentes Morales¹, RJ Malaver Campos¹, F. Lorenz Prieto¹, P. Nuñez Medina¹, N. Martín Vergara¹, I. Perales Cía¹, JD. Pallo Espinoza¹, A. Cerdán Morala², C. Prieto Carro¹, MA. Sanz Barbero¹, JR. González Porras^{1,4}, JM Bastida^{1,4}
Departamentos de ¹Hematología, ²Medicina Interna y ³Análisis Clínicos del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, ⁴Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca (USAL)

INTRODUCCIÓN

El **síndrome antifosfolipídico (SAF)** es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizado por **trombosis** micro y macrovascular junto con la presencia persistente de **anticuerpos antifosfolípidos (AcAF)**, que incluyen anticuerpos anticardiolipina (aCL), anti-beta2 glicoproteína (aβ2GPI) y anticoagulante lúpico (AL).

En algunas ocasiones, el **SAF puede cursar con eventos hemorrágicos**, que pueden ser causados por trombocitopenia grave, inhibidores adquiridos frente al Factor VIII (FVIII) o Factor von Willebrand (FvW) o por hipoprotrombinemia adquirida.

CASO CLÍNICO

Varón de 78 años en tratamiento con **AVK** por fibrilación auricular e historia de trombosis arterial acude a urgencias por sospecha de sobredosis de AVK y sangrado mucocutáneo. A pesar de la interrupción del tratamiento, el **INR, TP y TTPA** permanecen **indetectables**. Posteriormente ingresa en la UCI por sepsis de origen biliar complicada con pancreatitis, hematomas abdominales y sangrado mucocutáneo.

En el hemograma presenta anemia (Hb 10,2 g/dL) y plaquetas normales ($222 \times 10^9/L$). El estudio de actividad de factores de coagulación reveló una **disminución significativa de los factores II, VII, IX y X** (Figura 2). Se iniciaron antibióticos, **corticoides (CE)**, **Vitamina K** y **concentrado de complejo protrombínico (CCP)** logrando **mejoría clínica y normalización de los estudios de coagulación** (Figuras 1 y 2).

En los días posteriores presentó de **nuevo sangrado y prolongación del TP y TTPA**. Se realizó un estudio de **AcAF** en el que el **AL** fue **positivo**. La sospecha diagnóstica fue **SAF-Hipoprotrombinemia**, que se confirmó tras el resultado **positivo** de los **Anticuerpos Anti-protrombina**.

Inició **tratamiento inmunosupresor (IS)** con **CE y MMF**, con mejoría del TP, TTPA y negativización del AL (Figura 2), tras lo cual inicia heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas.

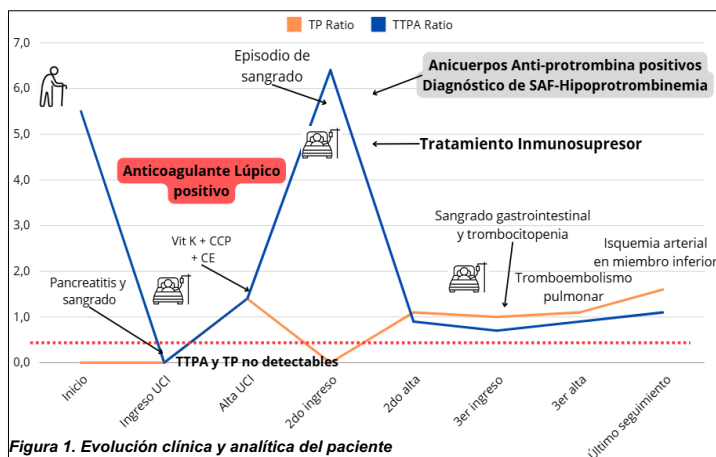


Figura 1. Evolución clínica y analítica del paciente

Fecha/Act. F. Coag.	F II (%)	F VII (%)	F IX (%)	F X (%)	F VIII (%)	F XI (%)	FvWRAg (%)	FvWRCo (%)	F V (%)
Ingreso UCI	1,2	0,1	1,4	1	271	111	466	130	88,5
Alta UCI	77,4	109	206	109	309	137	609	441	110
Segundo Ingreso	1,5	0,5	2	2,5	268	134	427	307	103
Tras tratamiento IS	89,5	61,7	-	74,2	-	-	-	-	115

Figura 2. Evolución de la actividad de los factores de coagulación

Un mes después, el paciente reingresa con **trombocitopenia grave** (Plaquetas $30 \times 10^9/L$) y **sangrado gastrointestinal**, que fueron tratados con éxito con inmunoglobulinas. Posteriormente sufrió un **tromboembolismo pulmonar** tratado mediante **trombectomía mecánica** y se cambió la terapia anticoagulante a AVK. Recientemente ha presentado un nuevo episodio de **trombosis arterial** en la extremidad inferior que ha precisado cirugía y tratamiento con HBPM. Actualmente mantiene tratamiento IS con Azatioprina.

CONCLUSIONES

- El manejo del síndrome antifosfolípido es un reto debido al riesgo de trombosis, que puede acompañarse de un riesgo incrementado de sangrado por varias causas y de episodios recurrentes.
- Un diagnóstico precoz es crucial y es necesario un manejo multidisciplinar con un tratamiento individualizado para conseguir resultados satisfactorios.

BIBLIOGRAFÍA

- Lipari, A. et al. Bleeding and thrombotic events in a patient with lupus anticoagulant-associated hypoprothrombinemia and antiphospholipid antibody syndromes: managing hemostasis between Scylla and Charybdis. Intern. Emerg. Med. 18, 1233–1238 (2023).
- Mazodier, K. et al. Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia Syndrome: Report of 8 Cases and Review of the Literature. Medicine (Baltimore) 91, 251–260 (2012).
- Chumsky, J., Kahn, P. J., Carroll, W. L., Pierce, K. A. & Hillier, K. Lupus anti-coagulant hypoprothrombinemia syndrome across different ages: a case report and review of the literature. Clin. Rheumatol. 42, 2231–2236 (2023).
- Peralta-Amaro, A. L. et al. Antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia. QJM Int. J. Med. 116, 308–309 (2023).

4.8 UNA HEMOFAGOCITOSIS LINFOHISTIOCÍTICA Y UN LINFOMA ENMASCARADO COMO RETO DIAGNÓSTICO

Marta Hernández Durán - Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

Hernández Durán, M.; Llopis Giménez, A.; de las Heras Sacedo, H.; Carpizo Jiménez, N.; Campano García A.; Liébana Villela, M.; Bonis Izquierdo, E.; Angomás Jiménez, E.B.; Martín Antorán, J.M.; Gutiérrez Pérez, O. N.; Bourgeois García, M. L.; González Mena, B.; Silvestre Cristóbal, L. A.; Pozas Mañas, M.A.; Fernández Fontecha, M.E.; Cantalapiedra Díez, A.

CASO CLÍNICO

Paciente de 82 años, originaria de República Dominicana y sin antecedentes personales ni familiares relevantes, que acude a urgencias por cuadro de un mes de evolución de **hiporexia y astenia con pérdida de peso** asociada no cuantificada. Refiere también los días previos **fiebre de hasta 38°C con sensación distérmica y sudoración profusa por la noche**.



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y EVOLUCIÓN

Durante el ingreso, la paciente presenta de forma intermitente **fiebre** sin foco ni crecimiento microbiológico subyacente, asociando coagulopatía, **citopenias progresivas, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, y receptor Interleucina-2 en suero aumentado, cumpliendo criterios de posible Hemofagocitosis Linfohistiocítica (HLH)**. De forma empírica y bajo cobertura antibiótica se inicia terapia con esteroides (10mg/m2/día) junto con 4 dosis de 100 mg de etopósido semanal. Sin hallazgos relevantes en el resto de pruebas complementarias realizadas, se solicita un PET-TC donde se objetiva elevada **actividad difusa de FDG en médula ósea, 5º arco costal izquierdo, pubis derecho, L4 y en pala iliaca izquierda** en relación con lesiones líticas/radiolucientes. En la BMO se observa infiltración por **linfoma B de células grandes con perfil compatible con célula B activada y llamativa mielofibrosis reticulínica** con desplazamiento de la celularidad hematopoyética (IHC: CD20+; CD79a+; bcl6+; bcl2+; CD10+, MUM1+, c-myc +). Debido a estos hallazgos y teniendo en cuenta las comorbilidades y situación clínica, se decide iniciar Rituximab llegando a administrar dos dosis. Sin embargo, unos días después, tras un cuadro de hipotensión mantenida y fiebre, con aislamiento en los hemocultivos de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, la paciente presenta empeoramiento clínico progresivo y se limita el esfuerzo terapéutico hasta exitus.

DISCUSIÓN E INTERÉS DEL CASO

Este caso refleja la complejidad del diagnóstico del **linfoma óseo primario (LPO)**, una neoplasia rara de células linfoides malignas que se presenta con una o más lesiones óseas sin afectación ganglionar ni extraganglionar y que con frecuencia se retrasa el diagnóstico debido a su presentación clínica inespecífica. Representa aproximadamente el 1% de todos los linfomas y el 7% de los tumores óseos primarios malignos y el **linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)** no especificado (NOS) representa el tipo histológico predominante (más del 80% de todos los casos). Se considera el de mejor pronóstico de todos los tumores óseos malignos primarios y un mejor pronóstico que el linfoma óseo secundario. Sin embargo, la edad avanzada es un importante predictor desfavorable de supervivencia. Este caso clínico resulta de interés porque la primera manifestación de este linfoma pudo ser la **hemofagocitosis linfohistiocítica (HLH)**, lo que incrementó aún más la complejidad y el diagnóstico. La HLH es una enfermedad rara y potencialmente fatal, caracterizada por una intensa activación inmunitaria que conduce a una hipercitoquinemia y acumulación de macrófagos activados en órganos y tejidos. Puede ser primaria (se manifiesta en la infancia y se asocia con varios trastornos inmunológicos, de herencia mendeliana autosómica recesiva) y secundaria (asociada con un episodio infeccioso, reumatológico o neoplasias tanto de órganos sólidos como linfomas/leucemias. Además, puede darse también en el contexto de la quimioterapia, relacionado con el trasplante o asociado con activación o supresión inmune iatrogénica.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
(GUÍAS DE HLH 04)

Deben cumplirse

5/8 criterios, a menos haya un **diagnóstico molecular** coherente y compatible o **antecedentes familiares**

- 1) Fiebre $\geq 38,5$ °C.
- 2) Esplenomegalia.
- 3) Citopenia (al menos en 2 de 3 líneas en la sangre periférica).
- 4) Hipertrigliceridemia (≥ 265 mg/dl) y/o hipofibrinogénemia (≥ 150 mg/dl).
- 5) Hemofagocitosis en la médula ósea, bazo o los ganglios linfáticos.
- 6) Actividad celular NK baja o ausente.
- 7) Ferritina ≥ 500 mg/L.
- 8) CD25 soluble elevado (cadena alfa del receptor soluble de IL-2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2007;48(2):124–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21039>
2. Kanavos T, Birbas E, Papoudou-Bai A, Hatzimichael E, Kitsouli A, Karpathiou G, et al. Primary bone lymphoma: A review of the literature with emphasis on histopathology and histogenesis. *Diseases* [Internet]. 2023;11(1):42. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-9721/11/1/42>

4.9 EL EMBARAZO, UNA CAJA DE SORPRESAS

Andrea Martín García - Complejo Asistencial Universitario de León


XLIII CONGRESO ANUAL SCLHH
 ÁVILA 2025

ORGANIZA:



HEMATOLOGÍA

EL EMBARAZO, UNA CAJA DE SORPRESAS

Martín García A, Ballina Martín B, Vidán Estévez J, Jano Fernández V, Echevarría Lorenzo L, Díaz Villafañe J, Francisco Ravelo E, Benavente MJ, Cabeciño A, Padilla Conejo I, Rodríguez García JA.
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de una paciente de 37 años, gestante de 5 semanas que acude a nuestro servicio por screening de estudio de anticuerpos irregulares (EAI) positivos en el primer trimestre presentando además anemia de 8.3 g/dL en el contexto de tratamiento con alfa-metildopa para su hipertensión arterial.

MOTIVO CONSULTA

Mujer de 37 años gestante de 5 semanas que acude a consulta por screening de EAI positivo.

ANTECEDENTES PERSONALES

Obesidad mórbida (IMC 46).
 FRCV: HTA, DL, DM tipo II con nefropatía diabética (ERC ESTADIO 1 A3) y retinopatía diabética leve- moderada.
 Síndrome antifosfolípido
 Episodio de TVP y TEP en 2018.

TRATAMIENTO HABITUAL

Adiro 100mg, enoxaparina 8000UI,
Metildopa 250mg, yodocefal, Toujeo 0-0-34, novarapid 2-4-2, Vokanamet.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

ESTUDIO INMUNOHEMATOLÓGICO

Grupo ABO/Rh: A negativo. **Fenotipo Rh:** D-, C-, E-, c+, e+, K-, CW-.

EAI: Panaglutinina en papaína.

TCD: positivo(+++/++++); monoespecíficos: **C3d** ++/++++.

Crioaglutininas: positivas +++/++++. Rango térmico a 4°C título <1/8.

HEMOGRAMA: Hb **8.3 g/dL**, VCM 90.4 fL y plaquetas 244.000 /μL. **Reticulocitos 2.9%.**

BIOQUÍMICA: Cr 0.79 mg/dL, AST 51 UI/L, ALT 71 UI/L, ALP 249 UI/L, GGT 267 UI/L, **LDH 286** UI/L con BrT 0.35 mg/dL.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Ante la sospecha de AHAI 2º al tratamiento con metildopa, se suspende el fármaco y se sustituye por labetalol. A las 3 semanas de retirada del fármaco, la paciente refiere mas astenia y se produce un empeoramiento analítico (Hb 7.6 g/dL y LDH 300 U/L), precisando tratamiento con soporte transfusional con buena tolerancia. Tras el parto, es ingresada en MIR para estudio de posible LES, por autinmidad positiva (ENAS, antiRo+, ANCA 1/160), serositis y AHAI. Tras confirmarse el diagnóstico de LES se inicia tratamiento con Belimumab con mejoría tanto de la hemoglobina como de los datos de hemólisis.

DISCUSIÓN

- La incidencia/prevalencia de AHAI por anticuerpos fríos asociada a LES es muy rara y se asocia además con un peor pronóstico.
- En nuestro caso, dado que la paciente empezó con la clínica anémica tras el inicio del tratamiento con metildopa lo asociamos a este fármaco, ya que el debut del LES se dio después del parto.
- Durante el embarazo únicamente se inició tratamiento con transfusiones periódicas evitando el tratamiento con Rituximab, ya que se ha notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab.
- El tratamiento de elección en las anemias hemolíticas por crioaglutininas, son el manejo de la enfermedad, en este caso inmunosupresores.
- El tratamiento con Belimumab, está indicado en pacientes con LES activo, anticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, Glenn S, Kamen D, Kelly J, et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus*.
2. Luis Miguel Osorio-Toro, Jhon Herney Quintana-Ospina, Álvaro L, Paola Andrea Ruiz-Jiménez, Enrique J, Patricia G, et al. Autoimmune Hemolytic Anemia Caused by Cold Agglutinin Antibodies in Systemic Lupus erythematosus—A Rare Association: Case Report. *Journal of Blood Medicine*.

4.10 IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE EN HOMOCIGOSIS QUE AFECTA AL SPLICING DEL GEN VPS33B CAUSANTE DE SANGRADO DE ORIGEN DESCONOCIDO SINDRÓMICO

Pablo García Jaén - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

García-Jaén P¹, Díaz-Ajenjo, L², Lama-Villanueva A², Rey-Bua, B¹, Puerta-Vázquez, C¹, Zapata-Tapia E¹, Fernández-Sánchez A¹, Santos-Marcos C¹, Clavo-Martín D¹, Malaver-Campos R¹, Fuentes-Morales CT¹, Santos-Mínguez, S², Miguel-García, C², González-Porras, JR^{1,3}, Benito, R², Bastida, JM^{1,3} #

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

² Centro de Investigación del Cáncer – CSIC – Universidad de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

³ Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España

En representación del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC)

Introducción

El diagnóstico de pacientes con tendencia hemorrágica representa un reto diagnóstico [1]. En muchos casos no se logra identificar una causa específica y los pacientes son clasificados dentro de los trastornos hemorrágicos de origen desconocido [2]. Sin embargo, un análisis detallado de la historia clínica y familiar, junto con estudios fenotípicos y genéticos, puede ser clave para detectar disfunciones plaquetarias, especialmente en el contexto de cuadros sindrómicos [3].

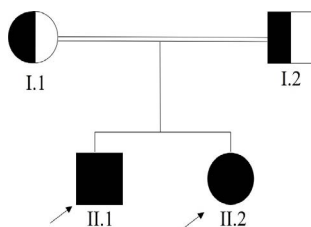
Objetivo

Caracterización clínica, funcional y molecular de una familia con fenotipo hemorrágico sindrómico.

Motivo de consulta e historia clínica

Estudio de dos pacientes de 13 y 16 años de edad (Figura 1) (Caso II.1 y II.2) pertenecientes a una familia consanguínea que presentaban sangrado patológico (*bleeding score* o BS) según escala ISTH-BAT [4]. Además, los pacientes estaban en estudio por retraso motor del lenguaje, dishormonogénesis tiroidea, tubulopatía por Síndrome de Fanconi, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, deficiencia de hormona del crecimiento, hipoacusia neurosensorial, queratosis palmoplantar, colestasis y hepatomegalia.

Figura 1. Árbol genealógico de la familia a estudio



Pruebas complementarias

Se realizaron hemograma, frotis de sangre periférica, agregometría de transmisión de luz (LTA), citometría de flujo (CMF) para el análisis de la expresión de glicoproteínas de membrana y secreción de gránulos y unión a fibrinógeno con los agonistas recomendados y microscopía electrónica (TEM) [5]. El análisis genético se realizó mediante secuenciación del exoma completo (WES) y herramientas de análisis bioinformáticas para el estudio *in silico* del *splicing*.

Resultados

Los casos índice presentaban una tendencia hemorrágica leve a moderada (BS=11 el Caso II.1 y BS=3 el Caso II.2), baja estatura, dificultades de aprendizaje, insuficiencia renal leve y colestasis. El hemograma, las pruebas de coagulación y la LTA fueron normales, mientras que el frotis sanguíneo mostró plaquetas grandes e hipogranulares (Figura 2). La TEM mostró plaquetas con alteraciones en su contenido vacuolar y ausencia de gránulos α (Figura 3). Además, la CMF evidenció una disminución en la secreción de gránulos α tras la estimulación con ADP y TRAP6 (Figura 4). Mediante WES se identificó una variante en homocigosis en el exón 16 del gen *VPS33B* (c.1225+5G>C) que afecta al *splicing*. Se confirmó la ausencia de expresión de *VPS33B* y una reducción en los niveles de factor von Willebrand (Caso II.1: 26%; Caso II.2: 36%). Estos hallazgos permitieron establecer el diagnóstico de Síndrome de Artrogriposis, Disfunción Renal y Colestasis (ARC).

Figura 2. Frotis de sangre periférica

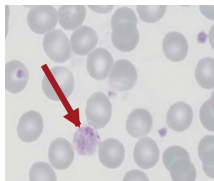


Figura 3. Microscopía electrónica

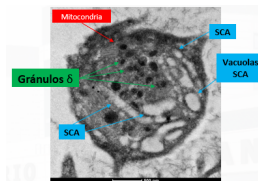
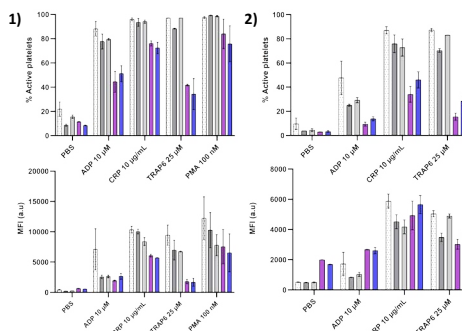


Figura 4. Citometría de flujo que muestra una disminución en la secreción de gránulos α (1) y ausencia de alteraciones en la secreción de gránulos densos (2)



Conclusión

Este estudio describe una nueva variante en homocigosis en el gen *VPS33B*, responsable de disfunción plaquetaria y manifestaciones sindrómicas. Los hallazgos resaltan la importancia de un enfoque integrado en el diagnóstico de estos pacientes, incluyendo estudios genéticos como WES, además de ampliar el conocimiento sobre el síndrome ARC.

Financiación

ISCIII & Feder (PI24/01458); Ayuda a los Grupos SETH 2024; Gerencia Regional de Salud (GRS2907/A1/2023, GRS2727/A1/23).

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no hay conflicto de interés.

Bibliografía

- Ross I, Baker et al. Standardization of definition and management for bleeding disorder of unknown cause: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2024.
- Ross I, Baker, James S, O'Donnell. How I treat bleeding disorder of unknown cause. *Blood* 2021.
- Palma-Barquero V, Revilla N, Sánchez A, Zamora Cánovas A, Rodríguez-Alén A, Marín-Queluz A, González-Porras JR, Vicente V, Lozano M, Bastida JM, Rivera J. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. *Int J Mol Sci* 2021.
- Rodeghiero F et al. ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010.
- Ana Marín-Queluz, Christian Andrea Di Buduo, Lorena Díaz-Ajenjo, Vittorio Abbondante, Elena Vuelta, Paolo Maria Soprano, Cristina Miguel-García, Sandra Santos-Mínguez, Inmaculada Serrano-Gómez, Pedro Ruiz-Salá, Mario Jesús Pefaroslavsky, Emilia Parodi, Jesús María Hernández-Rivero, José Ramón González-Porras, Ignacio García-Turiso, Rocío Benito, José Rivera, Alessandro Balsani, José María Bastida. Novel variants in *GALE* cause syndromic macrothrombocytopenia by disrupting glycosylation and thrombopoiesis. *Blood* 2023.

4.11 LA IMPORTANCIA DE LA ANAMNESIS: DE DATOS SUTILES A DIAGNÓSTICOS RELEVANTES

Jaime Daniel Pallo Espinoza - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

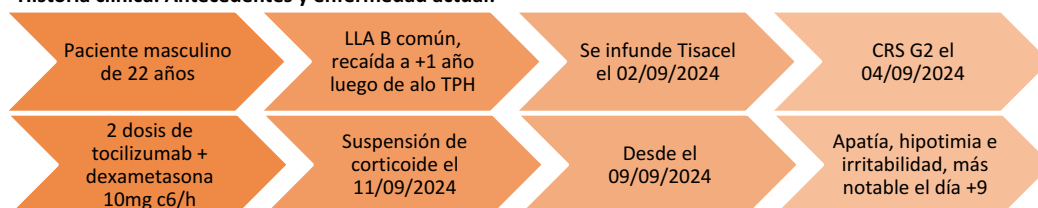
Pallo Espinoza Jaime Daniel, Mónica Cabrero Calvo, Paola Núñez Medina, Fernando Lorenz Prieto, Iñigo Perales Cía, Rodrigo Gil Manso, Adolfo Fernández Sánchez, Carmen Santos Marcos, Diego Clavo Martín, Rafael Malaver Campos, Cristina Teresa Fuentes Morales, Evelyn Gabriela Zapata Tapia, Carlos Puerta Vázquez, Pablo García Jaén, María Figueroa Nombela, Hugo Nieto Gascón, Jesús F. Lozano Sánchez, Jorge Adrián Núñez Zuno, José Manuel Velasco Álvarez, Alejandro Avendaño Pita. Hospital Clínico de Salamanca

Introducción

La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) ha revolucionado el tratamiento de neoplasias hematológicas. Sin embargo, su uso no está exento de complicaciones, entre las que destacan el síndrome de liberación de citocinas (CRS), la neurotoxicidad asociada a células CAR-T (ICANS), así como infecciones oportunistas.

Motivo de consulta: Apatía, hipotimia e Irritabilidad en paciente en día +7 de administración de Tisacel/kimryah.

Historia clínica. Antecedentes y enfermedad actual:



Exploración física

Al examen físico paciente consciente, orientado en tres esferas. Examen Neurológico dentro de la normalidad, sin déficit motor, sensitivo o focalidad, salvo leve temblor en manos. No alteración de funciones superiores. ICE:10/10, sin embargo, cambio de tono del discurso (neutro y con broma los primeros días), a un tono diletante y quejoso. Resto de examen físico rigurosamente normal.

Hemograma:	•Hb: 14.1g/dL, Leucocitos: 2.16 x10 ³ μ/L, Neutrófilos: 0.73 x10 ³ μ/L, Linfocitos: 0.68 x10 ³ μ/L, plaquetas: 144 x10 ³ μ/L.
Bioquímica:	•Glucosa: 98mg/dL, Urea: 29 mg/dL, Creatinina: 0,6 mg/dL, Ac. Úrico: 2 mg/dL, ionograma normal, LDH: 154 U/L, LDH: 154 U/L, PCR: 0,25 mg/dL, Ferritina: 1144ng/dL. No alteraciones hepáticas
Coagulación:	•TP: 11.9 segundos, TP ratio: 1.03, I.N.R: 1.02, TTPA: 19,7 segundos, TTPA ratio: 0,75, fibrinógeno: 91,6 mg/dL, Dímero D: 1.8 mg/dL.
Punción Lumbar 12/09/2024	•Glucosa: 56 mg/dL, Proteínas: 33.94 mg/dL, lactato: 1,7, leucocitos: 2, hematies: 6. Panel viral: negativo, cultivo bacterial y micótico negativo. Anticuerpos antiOncoNeuronales: negativos.
Electroencefalograma 12/09/2024	•Encefalopatía difusa leve
RM cerebral 13/09/2024	•Estudio dentro de la normalidad.

Tratamiento y evolución

Primera posibilidad encefalitis límbica de origen infeccioso, por lo que se inicia Foscartnet empírico. Ante la negatividad del panel infeccioso de LCR y ante una RM cerebral sin hallazgos patológicos, se descarta etiología infecciosa. Ante la anomalía detectada en EEG, se sospecha ICANS y se indica **dexametasona 10mg iv cada 6 horas el 13/09/2024** con lo que se observa mejoría progresiva hasta la completa **normalización del estado de ánimo**, con lo cual se inicia descenso progresivo del corticoide con buena respuesta. El 20 de septiembre se realiza un nuevo EEG, demostrando resolución de cuadro de encefalopatía.

Discusión

El ICANS (Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células CAR-T) es una complicación neurológica grave que puede ocurrir tras la terapia con células CAR-T. Sus manifestaciones varían desde síntomas leves como confusión y agitación, hasta complicaciones severas como alucinaciones, convulsiones y coma (Neelapu et al., 2018; Gust et al., 2017). Las manifestaciones se deben a una respuesta inflamatoria descontrolada, mediada por la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-α) y la disfunción de la barrera hematoencefálica (Gust et al., 2017). Para su diagnóstico, existen herramientas como las escalas **CARTOX-10** e **ICE**, pero la anamnesis y la sospecha clínica siguen siendo fundamentales, especialmente en casos con manifestaciones sutiles. Un enfoque integral es crucial para identificar y tratar el ICANS de manera oportuna, priorizando incluso síntomas que podrían pasar desapercibidos.

En resumen, el ICANS es una complicación con un amplio espectro de presentaciones que requiere atención clínica detallada y un manejo oportuno.

Bibliografía

1. Neelapu, S. S., et al. (2018). *Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities*. Nature Reviews Clinical Oncology.
2. Gust, J., et al. (2017). *Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells*. Cancer Discovery.

4.12 PANCITOPENIA DE LARGA EVOLUCIÓN EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA.

Sara González González - Complejo Asistencial Universitario de Segovia

González González, S; Mendoza Zambrano, B; Carvajal Altamiranda, S; Osorio Manyari, M.A; Torres Tienza, A; García Mateo, A; Herráez M.; Marcellini Antonio, S; Valencia Castillo, S.L; Olivier Comacchia, M.C; Galán Álvarez, M.P; Queizán Hernández, J.A.
Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial Universitario de Segovia.

1

INTRODUCCIÓN

La **Leucemia Linfática Crónica (LLC)** es la leucemia más frecuente en nuestro medio en la edad adulta. Esta enfermedad ha despertado un enorme interés en los últimos años debido el advenimiento de nuevos fármacos dirigidos a dianas específicas. Uno de los criterios para indicar tratamiento es la insuficiencia medular progresiva, definida por la presencia de anemia o trombocitopenia.

2

CASO CLÍNICO

a. Motivo de consulta

Paciente trasladado desde hospital privado, con diagnóstico de **LLC y pancitopenia prolongada**, además de bacteriemia por **P. Aeruginosa** y **S. Haemolyticus**.

b. Antecedentes personales

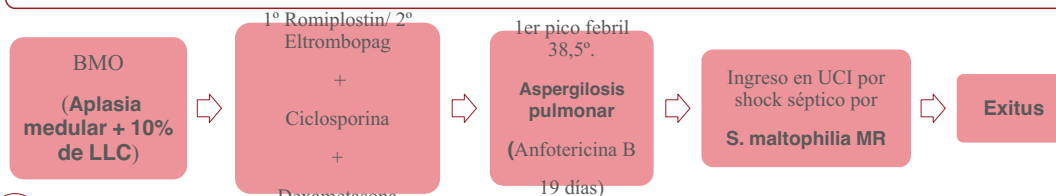
Varón de 77 años, con hipertensión, diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica, aneurisma de aorta, portador de endoprótesis. Buena situación basal.

c. Historia Hematológica

Diagnosticado en 2022 en hospital privado de **LLC en estadio 0-A (RAI/Binet)** que, tras 2 años de seguimiento, presenta anemia y trombopenia severas, con gran infiltración en AMO por LLC, cumpliendo **criterios de tratamiento por citopenias**.

Líneas de tratamiento	Complicaciones
1ª Obinutuzumab - Venetoclax	10% de la dosis por reacción infusional
2ª Corticoides + GGIV	Reacción transfusional + escasa respuesta
3ª Ibrutinib + rituximab semanal (4 dosis)	Pancitopenia severa mantenida y clínica hemorrágica
4ª Ibrutinib + Venetoclax + Romiplostin + GCS-F	Bacteriemia por S. Haemolyticus y P. Aeruginosa
Solicita cambio a seguridad social	

d. Diagnóstico, tratamiento y evolución



3

DISCUSIÓN

En relación a las **complicaciones de la LLC**, destacan la anemia y la trombocitopenia. La primera de ellas es frecuente y de origen multifactorial. ¹

Se han notificado casos de **neutropenia grave**, durante el tratamiento con obinutuzumab y venetoclax. En estos casos se debe considerar retrasar la dosis e iniciar profilaxis antimicrobiana. La **aplasia pura de células rojas (APCR)** es un síndrome poco frecuente caracterizado por una anemia normocítica normocrómica y ausencia de precursores eritroides maduros. En la LLC es una afección poco común que se cree causada por un trastorno inmunológico mediado por células T. Se recomiendan prednisona o ciclosporina A como primera línea. ²

En 2015, **T. Tsuji**, describe una LLC a la que se administró fludarabina y citarabina, y aunque las células tumorales disminuyeron, la anemia progresó. Una biopsia de médula reveló APCR que mejoró con ciclosporina. Posteriormente, la anemia del paciente progresó junto con la LLC. ²

En 2002, **Castelli R.** informa de un caso de LLC-B y APCR. El tratamiento antileucémico convencional no tuvo efecto sobre la APCR, mientras que la LLC-B mostró una remisión parcial. El paciente fue tratado con ciclosporina A que resultó en una respuesta completa durante 12 meses. Posteriormente, por una neumonía, el paciente fue tratado con inmunoglobulina intravenosa (IVIG). Este tratamiento resultó en la resolución total de la neumonía y respuesta completa de la PRCA. ³

4

CONCLUSIÓN

Destacar el caso expuesto, dada la **pancitopenia** tan severa en relación, probablemente, con el tratamiento recibido por LLC sin poder descartar un cierto componente inmune. Destacar importancia de **profilaxis infecciosas** en el caso de que esto ocurra y el seguimiento estrecho con el paciente.

1. D'Arena G, Cascavilla N. Chronic lymphocytic leukemia-associated pure red cell aplasia. Int J Immunopathol Pharmacol [Internet]. 2009;22(2):279-86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/039463200902200204>

2. Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, Tuda H. Acquired pure red cell aplasia in a patient with B cell chronic lymphocytic leukemia after fludarabine therapy. Rinsho Ketsueki [Internet]. 2015;56(6):705-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11406/rinketsu.56.705>

3. Castelli R, Vismara A, Pavia G, Dagani R, Porro T. Relapsing pure red cell aplasia associated with B-cell chronic lymphocytic leukemia successfully treated by intravenous immunoglobulin concentrate. Ann Ital Med Int. 2002;17(1):47-50.

4.13 LESIONES CUTÁNEAS INUSUALES EN HEMATOLOGÍA

Alex Javier Cuzco Cevallos - Hospital Universitario de Burgos

Cuzco Cevallos AJ¹, Delgado Torres JC¹, Quintana Bravo L¹, Serra Toral F¹, Díaz Gálvez FJ¹.
Servicio de Hematología y Hemoterapia de Hospital Universitario de Burgos (1).

LESIONES CUTÁNEAS INUSUALES EN HEMATOLOGÍA

Introducción: El xantogranuloma necrobiótico (NXG) es una histiocitosis poco frecuente de células no Langerhans que afecta a la piel y a los tejidos extracutáneos. Las lesiones suelen ser asintomáticas predominando en el área periorbitaria. La gammopatía monoclonal está estrechamente asociada con esta patología y su patogenia sigue sin ser del todo clara. El pronóstico del NXG es malo y varios tratamientos muestran resultados variables. (1)

Motivo de consulta: Neutropenia grave.

Historia clínica: Presentamos el caso de un hombre de 63 años que es remitido desde atención primaria por neutropenia moderada, como antecedentes personales dislipidemia y gastritis. No presenta antecedentes de enfermedad hematológica, además padece de cefalea subaguda, dolor retroocular y lesiones dérmicas a nivel de ambos párpados de aspecto amarillento de evolución crónica que orientan desde primaria como xantelasmas.

Exploración física: Lesiones dérmicas amarillentas en ambos párpados (Figura 1). No presenta adenopatías cervicales, axilares ni supraclaviculares. No se palpa hepatoesplenomegalia.



Figura 1

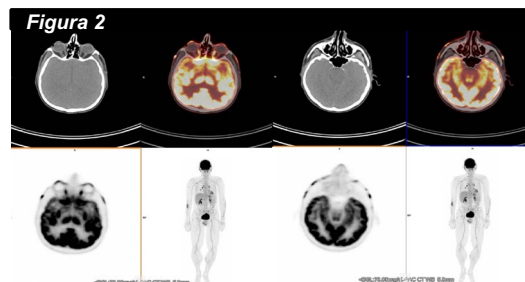


Figura 2

Pruebas complementarias:

Hemograma: Hb 14.6 g/dL, Leucocitos 3.2 x10³/L, Neutrófilos 0.5 x10³/L, Linfocitos 2.1 x10³/L, Monocitos 0.3 x10³/L y Plaquetas 236.0 x10³/L. **FSP:** neutropenia, sin presentar células atípicas ni dismorfias. **Bioquímica:** Colesterol total 231 mg/dL, Colesterol-HDL 49 mg/dL, Colesterol-LDL 168 mg/dL y Triglicéridos 94 mg/dL. Presenta además proteinograma con CM de 0.7 g/dL con IF positiva para isotipo IgG Lambda, proteinograma en orina normal y niveles de Beta-2 microglobulina 1.86 ug/mL. **CMF en SP:** poblaciones linfocitarias dentro de la normalidad, Linfocitos T(CD3) 90.10%, Ratio CD4/CD8: 2.42, Linfocitos NK(CD16+CD56): 2.34%, Linfocitos B(CD19): 7.19%, Ratio (k/l): 1.96, sin objetivar clonalidad B. **AMO:** médula hipocelular, sin dismorfias, además de disminución de progenitores hematopoyéticos, presenta un incremento del sistema linfoplasmocitario a expensas de elementos maduros, con 1% de células plasmáticas. Por lo que se decide realizar inmunofenotipo en MO para descartar SLpC y se recomienda BMO. **CMF de MO:** presenta Linfocitos T(CD3): 89.7%, Ratio CD4/CD8: 1.44, Linfocitos NK(CD16+CD56): 6.02%, Linfocitos B(CD19): 3.87%, Ratio(k/l): 2.06, mostrando un aumento proporcional de linfocitos T, sin objetivar clonalidad B. Además, presenta un 0.3% de células plasmáticas de las cuales el 88.6% son patológicas con el siguiente inmunofenotipo: CD38(+), CD138(+), CD19(-) y CD56(-). Los resultados de la **BMO:** Serie eritroide normocelular con cambios megaloblásticos (CD71+). Serie granulocítica discretamente aumentada con maduración hasta segmentados. Serie megacariocítica normocelular (CD61 y CD31+). Serie linfocito con escasos linfocitos pequeños y maduros B y T dispersos, predominando la estirpe T, ambos sin atipias citológicas. Con CD38 y CD138 se reconoce un 6% de células plasmáticas de morfología madura con expresión polipática para cadenas ligeras Kappa/Lambda. Concluyendo con hematopoyesis trilineal adecuada. El paciente es valorado por dermatólogo en centro médico privado, quien **realiza biopsia de lesiones en párpados dando como resultado de AP:** Xantogranuloma Necrobiótico. Se decide realizar **PET-TC** para localización de las lesiones: se evidencian múltiples focos hipermetabólicos cutáneos a nivel facial, en región posterior del brazo derecho, en glúteo derecho y en rodilla izquierda, en relación con lesiones conocidas por xantogranuloma necrobiótico (Figura2). No se observan lesiones hipermetabólicas sugestivas de infiltración mielomatosa metabólicamente activa en las estructuras anatómicas estudiadas.

Diagnóstico: Xantogranuloma Necrobiótico asociado a gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgG Lambda.

Evolución: Debido a la cefalea y dolor retroocular el paciente es derivado a neurología y oftalmología para realizar pruebas complementarias, a la espera de realización de estas pruebas, sin tratamiento en el momento actual.

Discusión:

La xantomatosis asociada a gammopatía monoclonal incluye el xantoma hiperlipidémico (HX), el xantoma normolipidémico (NX) y el xantogranuloma necrobiótico (NXG), que muestran características clínicas e histológicas distintas. (1) El NXG es un trastorno cutáneo poco común y su asociación con gammopatía monoclonal fue descrita por primera vez en 1980 por Kossard y Winkelman. (2) Aunque no es la única asociación ya que existen casos reportados asociados a mieloma múltiple (MM), linfomas no Hodgkin (LNH), leucemia linfática crónica (LLC) y linfoma linfoplasmocítico. (2) Las lesiones dérmicas en el NXG se muestran comúnmente de color violáceas a rojo anaranjadas o amarillas, y forman pápulas firmes, nódulos o placas. (1) La ubicación comúnmente de las lesiones afecta a la región periorbitaria, sin embargo, también se han reportado casos de afectación de órganos sistémicos como el tracto respiratorio, corazón, bazo, riñón, intestino, ovarios, glándula lagrimal, glándula parótida, médula ósea, músculo esquelético y cerebro. (2) Por lo que el PET-TC es una buena herramienta para poder identificar la distribución de las lesiones cutáneas del NXG y las lesiones extracutáneas. (3) Los pacientes con NXG tienen riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas, siendo el MM la más común, por lo que se debe recomendar el seguimiento de los pacientes con NXG asociado a gammopatía monoclonal para permitir la detección temprana de progresión a MM. (2) En un estudio retrospectivo descriptivo de una corte de 35 pacientes en la clínica Mayo, se demostró que el beneficio clínico en las lesiones cutáneas de NXG no solo se observa en pacientes que experimentan remisión hematológica, sino también en pacientes con enfermedad estable según lo determinado por sus evaluaciones de paraproteína, y esto es importante de considerar al tratar pacientes con NXG de acuerdo con los riesgos y beneficios de los diversos tipos de terapias sistémicas. (2) En cuanto al tratamiento, en una revisión sistemática que incluye el resultado de terapias sistémicas en 79 estudios con un total de 175 pacientes, muestran que la IGIV tuvo la mejor tasa de respuesta, seguida de los corticoides y lenalidomida en combinación con o sin corticoides. (4) (5)

Conclusiones:

1. El NXG es una entidad sumamente rara que normalmente se asocia a gammopatía monoclonal.
2. A pesar de que la evolución clínica del NXG asociado a gammopatía monoclonal normalmente es indolente, la progresión maligna a MM no es infrecuente, por lo que no debe pasarse por alto.
3. La decisión sobre el tratamiento debe tomarse en función de la extensión de la enfermedad, las afecciones hematológicas subyacentes, las enfermedades relacionadas, el tamaño y la ubicación de las lesiones cutáneas y los efectos secundarios.

Bibliografía:

1. Szalat R, Pirault J, Ferman J, Carrié A, Saint-Charles F, Olivier M, Robillard P, Fridal E, Villard EF, Cathelbras P, Bruckert E, Chapman MJ, Giral P, Guerin M, Lesnik P, Le Goff W. Physiopathology of necrobiotic xanthogranuloma with monoclonal gammopathy. J Intern Med. 2014 Sep;276(3):269-84. doi: 10.1111/joim.12195. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24428816; PMCID: PMC4279948.
2. Higgins LS, Go RS, Dingli D, Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Buadi FK, Lacy MQ, Lust JA, Kapoor P, Leung N, Lin Y, Kourelis TV, Gertz MA, Kyle RA, Gonsalves WL. Clinical Features and Treatment Outcomes of Patients With Necrobiotic Xanthogranuloma Associated With Monoclonal Gammopathies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016 Aug;16(8):447-52. doi: 10.1016/j.clml.2016.04.009. Epub 2016 May 5. PMID: 27238425.
3. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA, Ashchyan HJ, Brown-Joe Z, Noe MR, Insadogemu S, Michelotti RG, Vreugels RA, Wanat KA, Rosenbach M, Mostaghimi A. A Multicenter Cross-Sectional Study and Systematic Review of Necrobiotic Xanthogranuloma With Proposed Diagnostic Criteria. JAMA Dermatol. 2020 Mar 1;156(3):270-279. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4221. PMID: 31940000; PMCID: PMC6990734.
4. Steinhilber L, Kühnel T, Jägle H, Mayer S, Karrer S, Haubner F, Schreml S. Systemic therapy of necrobiotic xanthogranuloma: a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2022 Mar 24;17(1):132. doi: 10.1186/s13023-022-02291-z. PMID: 35331271; PMCID: PMC8944121.
5. Miguel D, Lukacs J, Wang T, Eisner P. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma - a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Feb;31(2):221-235. doi: 10.1111/jdv.13786. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27436448.

4.14 LINFOMA FOLICULAR “INDOLENTE”

Miguel Angel Osorio Manyari - Complejo Asistencial Universitario de Segovia

Osorio Manyari, Miguel Angel; Torres Tienza, Ana; Carvajal Altamiranda, Stefania; Gonzalez Gonzalez, Sara; Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela; Galán Alvarez, IM; Pilar; García Mafeo, Aranzazu; Herrera Albendea, M. Mar; Olivier Cornachia, Carmen; Marcellini Antonio, Shally; Valencia Castillo, Sandra; Queizán Hernández, Jose Antonio.

Introducción

El Linfoma Folicular (LF) es una neoplasia linfocítica B derivada de las células B del centro germinal del ganglio linfático. Es el segundo subtipo más común de linfoma no Hodgkin (LNH) y es el más común de los LNH clínicamente indolentes, definidos como aquellos linfomas en los que la supervivencia del paciente no tratado se mide en años.

Motivo de consulta

Mujer de 67 años, acude a urgencias por edema en extremidades inferiores, genitales y abdomen de 1 mes de evolución.

Exploración física: conglomerado adenopático laterocervical izquierdo

Antecedentes: Exfumadora hace 2 años de 1 paquete cigarro al día, durante 50 años.

Pruebas Complementarias

Tomografía axial computarizada (TC) al diagnóstico: Engloban ambos uréteres condicionando una hidronefrosis bilateral grado 2-3.

Biopsia de adenopatía cervical izquierda al diagnóstico: Concordante con LF de bajo grado (G2). Molecular: t(14;18)BCL2: Negativo

Biopsia adenopatía inguinal derecha (1ª recaída): Compatible con LF de bajo grado (grado 2).

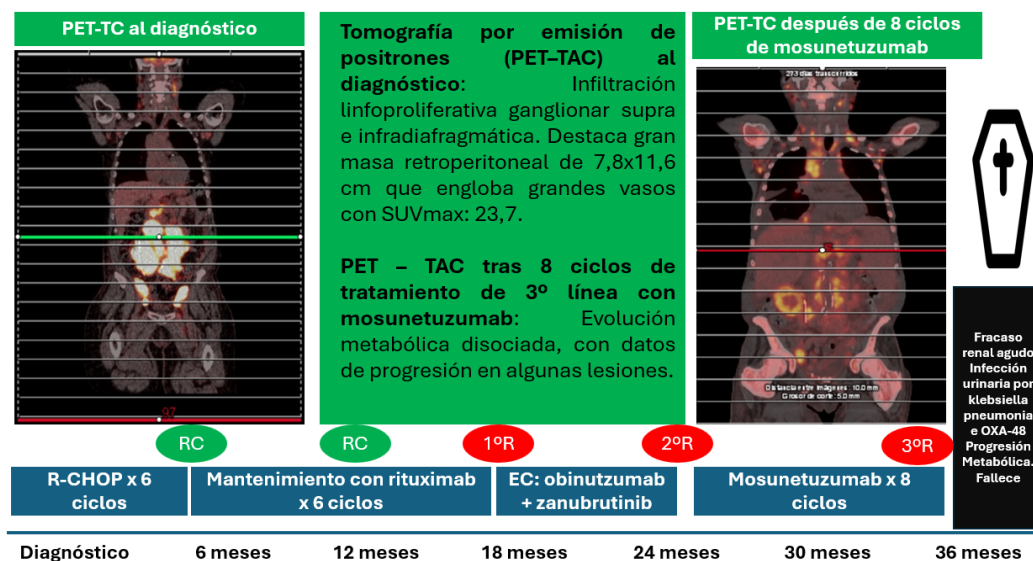
Biopsia de médula ósea (1 recaída): Compatible con infiltración por LF.

Biopsia adenopatía inguinal izquierda (2 recaída, ya en tratamiento con mosunetuzumab): Linfoma folicular de bajo grado.

Diagnóstico

Linfoma Folicular estadio IV-XB grado histológico 2, con índice pronóstico FLIPI:4, FLIPI-2:3, PRIMA-PI: Riesgo alto

Evolución y Tratamiento



Discusión

El LF presenta tres grados de acuerdo ICC 2022, los grados 1, 2 y 3a tiene un abordaje similar y son clínicamente indolentes, característicamente presenta el reordenamiento BCL2, ausente en el caso presentado. Por el contrario, el grado 3b, presenta con un comportamiento similar al linfoma difuso de células grandes y no presenta reordenamiento BCL2.

El tratamiento del LF avanzado está indicado por la presencia de masa voluminosa descrita en el caso. La recaída temprana, dentro de 2 años (POD24), se asocia a malos resultados y requiere un manejo agresivo. Nuestro paciente presentó una recaída temprana, por lo que se incluyó en un ensayo clínico basado en obinutuzumab y zanubrutinib.

En el caso presentado se estimó por FLIPI una SG a dos años de 87%. Mientras que por PRIMA-PI, una SG a 5 años 78%. La profundidad de la respuesta después del tratamiento también tiene valor pronóstico, aquellos pacientes con RMC tuvieron SLP de 71% a los 42 meses.

En múltiples recaídas, existen varias alternativas, como los nuevos fármacos bispecíficos. El mosunetuzumab, fármaco antiCD20, usado en nuestro paciente, ha demostrado altas tasas de respuesta, pero no ha sido directamente comparado con otras terapias. Actualmente está aprobado en el LF refractario que han recibido al menos 2 terapias sistémicas previas. Se administra cada 21 días, previas dosis de escalada inicial. Entre las reacciones adversas para tener en cuenta se describen el CRS en un 44%, ICANS e infecciones graves, todas presentadas en nuestra paciente.

Conclusiones

El caso presentado presenta una evolución atípica al ser un LF de bajo grado, llama la atención la ausencia del reordenamiento BCL2, el cual creemos que podría considerarse un factor pronóstico adverso añadido y se necesitarían más estudios para corroborarlo.

El uso de fármacos bispecíficos requiere un seguimiento a largo plazo para comprender mejor su eficacia y toxicidad.

4.15 ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA: UN RETO PARA EL PROFESIONAL

Pilar Fuertes García - Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Fuertes García, P; Cebeira Moro, MJ; Bombín Canal, C; Aguilar Montserrat, GX; León Gamazo, M; Gómez Lacuey, A; Peñarrubia Ponce, MJ. Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Von Willebrand Adquirida (EVWa) es un trastorno hemorrágico poco frecuente que se ha asociado con diversas condiciones subyacentes como enfermedades hematológicas, autoinmunes, cardiovasculares y neoplasias, lo que dificulta su diagnóstico y manejo. Se presentan 2 casos de EVWa diagnosticados en un hospital de tercer nivel.

CASOS CLÍNICOS



Paciente de 73 años con antecedente de LLC Rai 0, A Binet, IPI intermedio, sin citogenética de interés que inició tratamiento por progresión con R-Bendamustina. Ingresó por anemia severa por hemorragia digestiva. Ante hallazgos TTPA 44" se amplió el estudio de coagulación con FVIII 24% AgVW 19%, CoFVW 9%, PFA-100 COL/EPI y COL/ADP >300. Se realizó determinación de multímeros con leve disminución de todos los multímeros. Se diagnosticó de Enfermedad de Von Willebrand adquirida.

- Al diagnóstico se realizó test de desmopresina que no fue efectivo y se trató con FVIII/AgVW e Ig.
- Incidentalmente se halló una neoplasia de recto T2-T3 superficial N0, Mx. Fue intervenido, pero los sangrados persistieron. Tuvo múltiples ingresos por sangrados secundarios a angiodisplasias, tratados con octeotrido y FVIII/AgVW semanal.
- Durante el primer ingreso se diagnosticó de una valvulopatía aórtica degenerativa con estenosis aórtica moderada, requiriendo implante de TAVI. A pesar del tratamiento, continuaron los sangrados digestivos.
- A nivel hematológico continuó el tratamiento para la LLC con R-bendamustina y posteriormente progresó a una 2ª línea.
- Ante la persistencia de complicaciones hemorrágicas y múltiples ingresos el paciente falleció.



Paciente de 78 años con antecedente de gammapatía monoclonal IgG kappa y Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC). Ingresó por infarto agudo de miocardio (IAM) secundario a hemorragia digestiva por toma de AINES. Ante hallazgos TTPA 46,4" se amplió el estudio de coagulación con FVIII 40% AgVW 20%, CoFVW <10%, PFA-100 COL/EPI y COL/ADP >300. Se realizó determinación de multímeros con leve disminución de todos los multímeros. Se diagnosticó de Enfermedad de Von Willebrand adquirida.

- Reingresó por síncope cardiogénico y TCE y se inició tratamiento con FVIII/AgVW e Ig.
- Continuó con eventos cardíacos como angina inestable con realización de cateterismo con necesidad de Ig y FVIII; y con taquicardia ventricular con ablación previa preparación con FVIII e Ig.
- Ante estudio de sangre oculta en heces (SOH) positiva se hizo estudio con resultado negativo. Ante continuas anemizaciones se repitió el estudio con hallazgo de microectasias, por lo que se continuó con el tratamiento con FVIII/AgVW.
- Durante este tiempo el LEC progresó y se diagnosticó de Lupus Eritematoso Sistémico. Fue tratado con bolos de metotrexato y corticoides con evolución favorable, paralelamente a su EVWa. Posteriormente inició tratamiento con Rituximab.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- La enfermedad de Von Willebrand Adquirida es un trastorno hemorrágico raro. Afecta a los niveles de factor de Von Willebrand (FVW) o a su función.
- Existen diversas teorías acerca de su etiopatogenia como desarrollo de autoanticuerpos anti-FVW específicos, aclaramiento acelerado del FVW por degradación proteolítica exacerbada, adsorción del FVW por células tumorales.
- Se ha demostrado una importante relación con patologías como patologías cardiovasculares, síndromes hematológicos como son los síndromes linfoproliferativos, mieloproliferativos y tumores sólidos. También se relaciona con enfermedades autoinmunes y fármacos.
- Existen diversas opciones de tratamiento del proceso agudo, sin embargo, el tratamiento de elección para obtener una respuesta a largo plazo es el tratamiento de la patología concomitante, ya sea con quimioterapia, tratamiento quirúrgico o el adecuado de cada entidad.
- Remarcamos la importancia de establecer un alto índice de sospecha ante pacientes con alteraciones en la coagulación y persistencia de episodios de sangrado.

BIBLIOGRAFÍA

1.J. Battle, A. Pérez-Rodríguez, J. Costa Pinto, E. Lourés Fraga, Á. Rodríguez Trillo, M.F. López-Fernández. Avances en el síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida: aspectos más novedosos. *Haematologica*. 2011. 2. Leonardo Mejía-Buriticá, María Elena Pérez-Monteros, Jennifer C. Vizcaino-Carruyo. Diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand. *Medicina & laboratorio* Vol 27, No 2, 2023. 3. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*

4.16 CUANDO LO INESPERADO OCURRE: MASA EXTRAMEDULAR Y ANOMALÍAS ÓSEAS EN UN CASO COMPLEJO

Jhoana Carolina Delgado Torres - Hospital Universitario de Burgos

Delgado Torres JC, Cuzco Cevallos AJ, Quintana Bravo L, Serra Toral F, Álvarez Nuño R, Cuevas Ruiz B, Cuevas Ruiz MV, Dueñas Hernando, Domínguez Ortega C, Hermida Fernández GJ, Fernandes de Figueiredo E, García Díaz C, González López TJ, Labrador Gómez J, Martínez-Sancho I, Serra Toral F, De Vicente Cámara J, Olazábal Herrero J, Díaz Gálvez FJ. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos.

INTRODUCCIÓN

El plasmocitoma plasmablastico es una variante poco frecuente y altamente agresiva de los plasmocitomas¹, caracterizado por la presencia de plasmablastos que son células inmaduras de la línea plasmática con alta capacidad proliferativa. Se clasifica dentro de los tumores de células plasmáticas, junto con el mieloma múltiple y los plasmocitomas solitarios (óseos o extramedulares).²

MOTIVO DE CONSULTA: Disartria e inestabilidad de la marcha.

HISTORIA CLÍNICA: Varón de 60 años con antecedentes de mieloma múltiple (MM) IgG Lambda con proteinuria de BJ, de alto riesgo citogenético por t(14;16), delección 1p y amplificación 1q, ISS 3, ISS-R 3, diagnosticada en abril de 2019. Recibe tratamiento de primera línea con VRD, después de dos ciclos, se suspende el bortezomib debido a neuropatía. En el tercer ciclo, se añadió carfilzomib, completando así el sexto ciclo, logrando una remisión completa estricta. Posteriormente se realiza doble trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) en tándem en octubre de 2019 y mayo de 2020 con lo que obtiene respuesta completa (RC) con enfermedad mínima residual negativa inmunofenotípica. Posteriormente recibe tratamiento de mantenimiento con lenalidomida iniciado en octubre de 2020. Recaída en septiembre de 2022, iniciando tratamiento de segunda línea con DaraKd alcanzando buena respuesta tras 6 ciclos. Se decide mantener tratamiento hasta progresión por alto riesgo de recaída y mantiene situación de RC tras 27 ciclos administrados. Remitido por dolor occipital progresivo con difícil control analgésico.

EXPLORACIÓN FÍSICA: presenta paresia hemilengua izquierda, paresia hemipaladar izquierdo. Resto de exploración anodina.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Proteinograma** en suero normal con Inmunofijación (IF) positiva IgG Lambda con cadenas ligeras libres en suero y ratio normal. El proteinograma en orina es normal con IF (-) sin observar CM.
- **Aspirado de médula ósea** que es normocelular sin alteraciones.
- La citometría de flujo en médula ósea objetiva un 0.03% de células plasmáticas de las cuales 100% con fenotípicamente normales. Reafirmando así respuesta completa del mieloma múltiple.
- **RMN cerebral y cervical** en donde se observa masa de partes blandas centrada en base de cráneo con extensión hacia musculatura paravertebral.
- **PET-TC** que confirma una gran lesión con componente lítico sobre clivus y resto de estructuras óseas de la base de cráneo (**Figura 1**).



Figura 1. PET-TC: gran lesión con componente lítico sobre clivus y resto de estructuras óseas de la base de cráneo con aumento marcado del metabolismo (SUVmax 16.15) con extensión a condilos occipitales, afectando musculatura prevertebral y músculos cervicales con formación de densidad de tejidos blandos.

RESULTADOS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA (AP): proliferación difusa de células plasmáticas de tamaños intermedios y grandes, positivas para **CD45, CD38, CD138, BCL6, MUM1 (100%), p53 (100%)** y c-MYC (98%). **Presentan expresión monotípica para cadena ligera Lambda mediante hibridación in situ.** El índice proliferativo con **Ki67** es de **100%**. Negativas para **Kappa, CD20, CD79a, CD19, PAX5, BCL6, CD10, Cyclina y EBER.** (**Figura 2**).

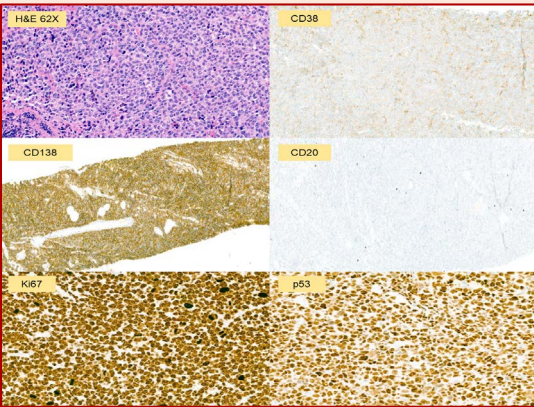


Figura 2. BMO: Células de tamaños intermedios y grande (H&E 62X). Positivas para CD38, CD138, Negatividad para CD20 y expresión elevada de Ki67 y p53.

DIAGNÓSTICO: Neoplasia de células plasmáticas de alto grado con diferenciación plasmablastica y expresión monotípica Lambda, compatible con progresión extramedular de su enfermedad subyacente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Caens J et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. J Hematol Oncol. 2018 Jan 16;11(1):10. doi: 10.1186/s13045-017-0549-1. PMID: 29338789; PMCID: PMC5771205.
2. Suarez-Londono JA et al. Aggressive presentation of plasmablastic myeloma. BMJ Case Rep 13(4): e234436. PMID: 32265213. DOI: 10.1136/bcr-2020-234436.
3. Mori H et al. Heterogeneity in the diagnosis of plasmablastic lymphoma, plasmablastic myeloma, and plasmablastic neoplasia: a scoping review. Int J Hematol. 2021 Dec;114(6):639-652. doi: 10.1007/s12185-021-03211-w. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34462886.
4. Sanal M et al. Extensive extramedullary disease in myeloma. An uncommon variant with features of poor prognosis and differentiation. Cancer 1996; 77:1298-1302.
5. Kuehl W et al. Early genetic events provide the basis for a clinical classification of multiple myeloma. Hematology 2005; 346-52.
6. Bailey J, Jenkins N, Chetty D, Mohamed Z, Verburgh ER, Opie JJ. Plasmablastic lymphoma: An update. Int J Lab Hematol. 2022 Sep;44 (5 suppl 1):S4-63. doi: 10.1111/ijlh.13863. Erratum in: Int J Lab Hematol. 2022 Dec;44(6):1121. doi: 10.1111/ijlh.13961. PMID: 36074710; PMCID: PMC9545967.
7. Sheth N, Yeung J, Chang H. p53 nuclear accumulation is associated with extramedullary progression of multiple myeloma. Leuk res 2009; 33: 1357-60.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Durante su estancia en planta realiza pico febril de 38.4°C por lo que se inicia ATB empírico con piperacilina-tazobactam y fluconazol, observándose dudoso infiltrado en la radiografía de tórax con aislamiento de *Saccharomyces cerevisiae* en esputo.

Tras realización de biopsias, el paciente permanece estable a la espera de resultados, presentando cefalea frontal bilateral sin fiebre con disminución de RFA, sin otros datos de infección y con dolor controlado con analgesia. Desafortunadamente, el paciente es encontrado de madrugada, con ausencia de signos vitales, certificándose el fallecimiento.

DISCUSIÓN

Se presenta un caso de un plasmocitoma plasmablastico de presentación inusual a los fines de demostrar las dificultades del diagnóstico diferencial de esta entidad, que a diferencia del mieloma plasmablastico, no presenta afectación generalizada de la médula ósea ni componente monoclonal en suero o en orina significativo.¹

El diagnóstico diferencial principal es con el linfoma plasmablastico, una entidad poco frecuente que comparte características clínicas, morfológicas e inmunohistoquímicas con el mieloma plasmablastico, lo que puede dificultar su diferenciación. El inmunofenotipo no es un indicador preciso para distinguir ambas entidades, ya que ambas expresan CD38 y CD138, y carecen de CD20. Sin embargo, en el mieloma plasmablastico, la expresión de CD56 suele ser más frecuente.³

En cuanto a la etiopatogenia que podría dar lugar a la extensión extramedular con diferenciación plasmablastica, diversos autores han sugerido que el desarrollo de compromiso extramedular indicaría una desdiferenciación de un clon celular.

Este proceso permitiría a las células volverse inmaduras, autónomas, con resistencia a la quimioterapia, resistencia a la apoptosis y la capacidad de compromiso extramedular.⁴ Además, se ha postulado que existe una expresión genética heterogénea, con la activación de k-ras, delección de p53 y desregulación de MYC.⁵ La principal diferencia radica en la presencia del virus de Epstein-Barr (VEB), detectado mediante EBER (ARN pequeños codificados por el virus de Epstein-Barr), que es positivo en la mayoría de los linfomas plasmablasticos.⁶

En el mieloma plasmablastico, es más común la presencia de componente monoclonal, en nuestro caso se objetivaba IF en suero positiva en ausencia de componente monoclonal sin afectación en médula ósea. En cambio, el linfoma plasmablastico se ha asociado con compromiso extramedular, especialmente en la cavidad oral, y suele presentarse en pacientes con inmunosupresión e infección por VEB.^{3,6}

Por lo tanto, nuestro caso, las células tumorales expresaban marcadores de células plasmáticas en ausencia de marcadores linfoides B, con expresión monoclonal de una cadena liviana (Lambda), así como negatividad para el estatus de VEB, mostrando morfología plasmablastica y localización extramedular, en paciente con antecedente de MM IgG lambda de alto riesgo citogenético por lo que se llega al diagnóstico de progresión extramedular en forma de Plasmocitoma plasmablastico.

Actualmente, no existe un tratamiento específico, por lo que su manejo sigue las estrategias terapéuticas del mieloma múltiple de alto riesgo.¹

CONCLUSIONES

El plasmocitoma plasmablastico es un subtipo raro y agresivo del mieloma múltiple que se caracteriza por la presencia de células plasmáticas diferenciadas en plasmablastos. A menudo se presenta con una evolución rápida, con compromiso extramedular, particularmente en tejidos blandos y sitios extraóseos. Desde el punto de vista diagnóstico, la diferenciación entre mieloma plasmablastico y otras entidades, como el linfoma plasmablastico, puede ser desafiante debido a sus similitudes clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas. Sin embargo, factores como la expresión de EBER puede ayudarnos con el diagnóstico.

4.17 BATALLA CONTRA LA INFECCIÓN: UN VIAJE CLÍNICO INESPERADO

Jhoana Carolina Delgado Torres - Hospital Universitario de Burgos

Delgado Torres JC, Cuzco Cevallos AJ, Quintana Bravo L, Dueñas Hernando V, Álvarez Nuño R, Cuevas Ruiz B, Cuevas Ruiz MV, Domínguez Ortega C, Hermida Fernández GJ, Fernandes de Figueiredo E, García Díaz C, González López TJ, Labrador Gómez J, Martínez-Sancho I, Serra Toral F, De Vicente Cámara A, Olazábal Herrero J, Díaz Gálvez FJ. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos.

MOTIVO DE CONSULTA.

Neutropenia severa en paciente con antecedente de infección crónica de prótesis total de cadera (PTC) izquierda.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente mujer de 55 años de edad con infección crónica polimicrobiana de PTC izquierda, que ingresa de forma programada en el servicio de traumatología, trasladada de Hospital de Bellvitge para completar tratamiento antimicrobiano. Antecedentes de HTA, dislipemia, fumadora (20 cigarrillos/día), hipotiroidismo, sacroileitis bilateral con HLA B27 positivo y migrañas ocasionales. **EXPLORACIÓN FÍSICA**
Herida en la cadera izquierda con dehiscencia que afecta planos profundos y espacelo en la zona proximal de 3 a 4 cm. No se observan fluctuaciones, colecciones evidentes ni exudado activo.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Hemograma: Hb: 8.7 g/dL, VCM: 90.3 fL, CHCM: 32.2 g/dL, leucocitos: $1.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos: $0.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos: $1.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, Plaquetas: 181.000. **Frotis de sangre periférica (FSP):** agranulocitosis en la serie blanca sin células atípicas ni dismorfias; la serie trombocítica y roja con anisocitosis mediana.

DIAGNÓSTICO

Paciente con los antecedentes descritos, que presenta infecciones polimicrobianas a repetición y uso de antimicrobianos de amplio espectro, así como uso de AINES y metazolol de forma prolongada para control del dolor, presenta neutropenia severa al ingreso motivo por el cual somos interconsultados.

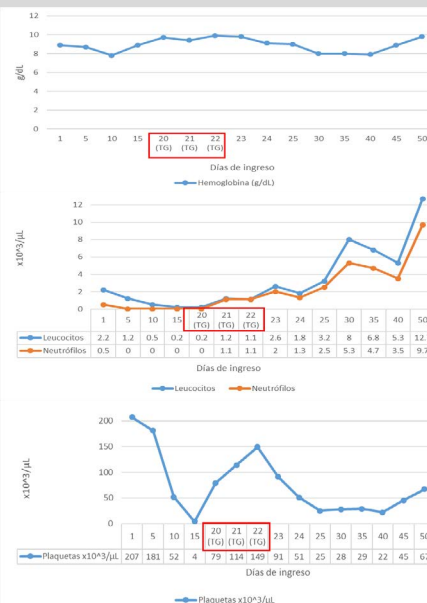
Se procede a realizar estudio de agranulocitosis, sin objetivarse en FSP células atípicas, ampliando analítica con perfil ferrocínico, B12 y fólido que resulta indetectable, así como aspirado de médula ósea, marcadamente hipocelular con ausencia de las series megacariocítica, eritroblástica y granulocítica, sin infiltración atípica, compatible con aplasia medular probablemente inducida por fármacos.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se inicia tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) subcutáneo y ácido fólico oral. La evolución es desfavorable, con complicaciones como shock séptico por *Klebsiella pneumoniae*, secundaria a la infección de la PTC, así como una pancitopenia progresiva, por lo que se repite el estudio de médula ósea, confirmando ausencia de megacariocitos y una reducción significativa de progenitores eritropoyéticos.

- La biopsia de médula ósea confirma el diagnóstico de aplasia medular objetivándose una celularidad global del 20% siendo la celularidad hematopoyética del 5% en ausencia de alteraciones en el estudio citogenético ni en el FISH para las regiones 5q, 7q, 8 y 20q.

Ante la pancitopenia severa, se administra Romiplostim a $3 \mu\text{g/kg}$. Además, debido a la infección grave que no responde al tratamiento antimicrobiano y la coexistencia de neutropenia severa, se realiza transfusión de granulocitos obtenidos mediante granuloféresis de donantes familiares compatibles en grupo ABO y Rh, irradiados previamente. Como premedicación, se administran difenhidramina, hidrocortisona y paracetamol, sin efectos adversos, realizado durante 3 días consecutivos. Tras el tratamiento, el hemograma muestra mejoría: Hb 9.9 g/dL, leucocitos $2600 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $2000 \times 10^3/\mu\text{L}$ y plaquetas $166.000 \times 10^3/\mu\text{L}$, con mejoría clínica progresiva hasta la resolución casi total del proceso infeccioso (**Gráfica 1**).



Gráfica 1. Evolución de las cifras hemoperiféricas. El punto más notorio en la evolución se alcanza al finalizar el tratamiento con la transfusión de granulocitos (TG) los días señalados (cuadro rojo), donde los valores de neutrófilos se normalizan. Lo que sugiere una respuesta favorable a la transfusión.

DISCUSIÓN

La transfusión de granulocitos (TG) es una opción terapéutica en pacientes con infecciones graves asociadas a neutropenia severa que no responden favorablemente al tratamiento antimicrobiano¹.

La mayoría de los estudios clínicos relevantes fueron realizados hace varias décadas, y desde entonces, la terapia antimicrobiana ha avanzado notablemente. El rendimiento de los concentrados de granulocitos es inferior al 10% debido a que se obtenían de donantes no estimulados. Por ello, es fundamental que la recolección se realice mediante leucoaféresis a partir de donantes tratados con G-CSF y corticosteroides. La dosis recomendada es de $5 \mu\text{g/kg}$ de G-CSF por vía subcutánea y 8 mg de dexametasona vía oral, administrados 12 horas antes de la aféresis programada.²

Los candidatos para la donación de granulocitos suelen ser reclutados entre los familiares del paciente; en nuestro caso, contamos con cinco donantes familiares. Cada candidato debe cumplir con todos los requisitos previos para la donación de sangre total. Es esencial asegurar la compatibilidad de los grupos ABO y Rh entre el donante y el receptor, realizar pruebas cruzadas eritrocitarias y un escrutinio de anticuerpos eritrocitarios. También es imprescindible realizar una prueba de compatibilidad leucocitaria, ya que la presencia de anticuerpos anti-HLA y/o anti-HNA en el donante o el receptor representa una contraindicación absoluta.¹

Los concentrados de granulocitos deben ser irradiados tras su recolección, y para pacientes seronegativos para citomegalovirus (CMV), se deben usar donantes también seronegativos. Es importante que los granulocitos se transfundan dentro de las 6 horas posteriores a su recolección, ya que su función disminuye rápidamente, aunque la vida media de granulocitos obtenidos de donantes estimulados con G-CSF es más prolongada.³

La dosis mínima recomendada es de 1×10^{10} granulocitos por componente, siendo la dosis inicial en adultos de más de 8×10^8 granulocitos/kg. La frecuencia de las transfusiones dependerá de la evolución del paciente, recomendándose continuar hasta que la infección se resuelva o los niveles de neutrófilos superen $1.0 \times 10^9/\text{L}$.³

El estudio "Resolving Infection in Neutropenia with Granulocytes (RING)" mostró beneficios terapéuticos en pacientes que recibieron dosis adecuadas de granulocitos. Aunque el estudio presenta limitaciones, sus hallazgos respaldan el uso de TG en infecciones severas asociadas a neutropenia cuando se utilizan dosis apropiadas.⁴

En este caso, la paciente presentó una evolución favorable tras la transfusión de granulocitos, logrando controlar la infección hasta superar la neutropenia.

CONCLUSIONES

El interés en el uso de TG en pacientes con neutropenia severa y prolongada ha resurgido debido a los avances en la recolección y movilización de granulocitos. Estos avances han permitido obtener productos con mayor cantidad y funcionalidad de neutrófilos. Sin embargo, es necesario seguir investigando para comprender mejor los efectos inmunomoduladores de los granulocitos y definir indicaciones más precisas para su uso, para aquellos pacientes que realmente puedan beneficiarse de esta terapia. Se requiere más investigación para mejorar la evidencia científica sobre esta terapia.

REFERENCIAS

1. GUÍA SOBRE LA TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS Y DERIVADOS PLASMÁTICOS. 5ª edición 2015. ISBN: 978-84-606-8950-8.
2. Price TH et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. Blood 2015;126:2153-61
3. Escourt LJ et al. Transfusiones de granulocitos para el tratamiento de infecciones en personas con neutropenia o disfunción de neutrófilos. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Abr 29;4(4):CD005339. doi: 10.1002/14651858.CD005339.pub2. PMID: 27128488; PMC ID: PMC 4930145.
4. Fernández J et al. Transfusión de granulocitos en enfermos neutropénicos. Por la vuelta [Granulocytes transfusion for neutropenic patients]. Medicina (B Aires). 2001;61(1):93-104. Spanish. PMID: 11294144.

4.18 INHIBICIÓN DEL FACTOR VIII POR PEMBROLIZUMAB: PRESENTACIÓN INUSUAL DE HEMOFILIA A ADQUIRIDA

Gerardo Xavier Aguilar Monserrate - Hospital Universitario de Burgos

Aguilar Monserrate GX, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, Golvano Guerrero EM, Yeguas Bermejo A, Caballero Berrocal JC, Tamayo Velasco A, Cuello García R, García de Coca A, Gómez García L, Fuertes García P, León Gamazo M, De la Fuente Graciani I, Pérez González S, Herraez Rodríguez S, Gomez Lacuey A, Peñarrubia Ponce MJ.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Paciente masculino de 64 años sin alergias medicamentosas conocidas

Antecedentes Clínicos:

-Enolismo, exfumador de 20 unidades/diarias.
-Poliplectomía por adenoma tubular de ciego en el 2011
-EPOC tipo enfisema en el 2006.
-Adenocarcinoma pulmonar estadio III-C (T4 N3 M0) PD-L1 90% en marzo del 2023. Inicia tratamiento antitumoral siendo refractario tras 4 ciclos de Carboplatino por lo que se decide iniciar tratamiento paliativo con Pembrolizumab en octubre del 2023.
-No antecedentes familiares de trastornos hemorrágicos ni de enfermedades autoinmunes.

Motivo de consulta:

Consulta a urgencias por hematomas en ambas flexuras del codo tras punción venosa realizada unas horas antes en atención primaria y presentando alteración de la coagulación (TTPa prolongado).

Historia de la Enfermedad Actual:

El paciente refiere haber comenzado con la aparición hematomas en ambas flexuras del codo, inicialmente de pequeño tamaño, pero que se han incrementado en extensión y número. Reporta además episodios de sangrado gingival. Niega fiebre, pérdida de peso o trauma previo. Refiere haber iniciado tratamiento con Pembrolizumab 7 meses antes por su neoplasia pulmonar. No ha presentado otros eventos hemorrágicos previos, ni cirugías recientes.

Examen físico:

Piel: Hematomas extensos, en zonas con antecedente de flebotomía, más prominentes en extremidades, de tamaños variables (3-10 cm).
Otras: Sangrado gingival leve al examen oral.

Ver fotos

Signos vitales: Normales

Laboratorio inicial:

Hemograma completo: Leucocitos 13.590/uL, N 11.030/uL, Hb 14,8 g/dL, Plaquetas 426.000/uL

Bioquímica: Iones y perfil renal normal, AST 37, ALT 52, Bilirrubina Total normal, LDH 387 U/L, PCR 107 mg/L

Pruebas de coagulación: IP 99%, INR 1.01, TTPa 124.8 seg, TTPa ratio 3.9, Fibrinógeno funcional 657



Dilema diagnóstico:

El TTPa prolongado en ausencia de trombocitopenia y con TP normal orienta a una coagulopatía relacionada vía intrínseca, particularmente una deficiencia de factor o la presencia de inhibidores. En el contexto de tratamiento actual de Pembrolizumab y sin historia previa de hemorragias, se sospecha un trastorno adquirido. Se plantea la posibilidad de hemofilia adquirida, especialmente inducida por fármacos.

Pruebas diagnósticas adicionales

Niveles de factor VIII: 0.2% (no corrige con test de mezcla ni con diluciones).

Niveles de otros factores de la coagulación (IX, XI, XII): Normales.

Estudio de inhibidores de factor VIII: Se detecta un título de 1.55 BU/mL (Bethesda units), confirmando la presencia de inhibidores.

Estudio autoinmune (ANA, anti-DNA, ANCA): Negativos.

Diagnóstico definitivo:

Hemofilia adquirida secundaria a inhibidores de factor VIII inducida por Pembrolizumab.

Discusión diagnóstica:

La hemofilia adquirida es una patología rara, con una incidencia de 1.5 casos por millón al año, frecuentemente asociada a comorbilidades como neoplasias, enfermedades autoinmunes o, como en este caso, fármacos. La aparición de inhibidores del factor VIII en un paciente sin antecedentes familiares de hemofilia, junto con un TTPa prolongado y niveles disminuidos de factor VIII, establecen el diagnóstico. El Pembrolizumab ha sido reportado como causa de hemofilia adquirida en algunos casos, lo que respalda la relación temporal y etiológica en este paciente.

Manejo terapéutico:

-Suspensión de Pembrolizumab: Se retiró inmediatamente, siendo la potencial causa del desarrollo de inhibidores.

-Ingreso en observación durante 3 días, se realiza vendaje compresivo, ácido tranexámico y agente bypass con factor VII recombinante.

-Inmunosupresión para erradicación de inhibidores: Prednisona 1 mg/kg/día y ciclofosfamida 100 mg/día



Evolución:

Por la estabilidad clínica del paciente se decidió manejar de forma ambulatoria, debido a problemas socio familiares paciente no cumplía con el tratamiento adecuadamente. Termina ingresando en servicio de neurología por hematoma frontal y occipital izquierdo; fallece 2 semanas tras complicación hemorrágica.

Discusión terapéutica:

El manejo de la hemofilia adquirida requiere un enfoque dual: control de las hemorragias y erradicación de los inhibidores. El uso de Factor VIII fue crucial para el control agudo de las hemorragias, mientras que la inmunosupresión con esteroides y agentes citotóxicos permitiría la reducción de los inhibidores. La elección de ciclofosfamida como terapia inicial fue apropiada a pesar del bajo título de inhibidores.

En nuestra revisión solo hemos encontrado dos casos de Hemofilia A adquirida secundaria a Pembrolizumab, uno como tratamiento de melanoma y otro como tratamiento de cáncer urotelial. En aquellos casos el tratamiento con agente bypass fue el mismo mientras que como agente inmunosupresor utilizaron Rituximab y ciclofosfamida respectivamente.

Conclusión:

Este caso destaca la importancia de un diagnóstico rápido de hemofilia adquirida en pacientes con prolongación aislada del TTPa y sin historia previa de coagulopatías. La identificación del fármaco causal y el manejo inmunosupresor efectivo son claves para un buen pronóstico. La hemofilia adquirida inducida por fármacos sigue siendo una entidad rara pero grave, que clínicamente no se relaciona directamente con la cantidad de inhibidor, debe ser manejada con prontitud y referencia a centros especializados de hematología.

Palabras clave: Hemofilia adquirida, inhibidores de factor VIII, coagulopatía inducida por fármacos, inmunosupresión.

Bibliografía

1. Archibald WJ, Kouides PA, Refaai MA, Lachant NA. Acquired bleeding disorders secondary to immune checkpoint inhibitors: a case report and systematic literature review. Blood Coagulation & Fibrinolysis. octubre de 2023;34(7):427-31.
2. Gidaro A, Palmieri G, Donadoni M, Mameli LA, La Cava L, Sanna G, et al. A Diagnostic of Acquired Hemophilia Following PD1/PDL1 Inhibitors in Advanced Melanoma: The Experience of Two Patients and a Literature Review. Diagnostics. 21 de octubre de 2022;12(10):2559.

4.19 PROGRESIÓN VERSUS INFECCIÓN EN LLC

Marina León Gamazo - Hospital Clínico Universitario de Valladolid

León Gamazo, M; Fuertes García, P; Aguilar Monserrate, G; de la Fuente Graciani, I; García de Coca, A; Peñarrubia Ponce, MJ.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es un síndrome linfoproliferativo caracterizado por la proliferación de linfocitos B inmunológicamente incompetentes. Su curso es heterogéneo y puede complicarse por infecciones, principal causa de morbilidad en estos pacientes.

Caso Clínico

Consulta	Síntomas B y ascitis de repetición
AP	76 años, LLC-B RAI-1 Binet B (marzo 2022), HBP, cirugía de hernia inguinal
Enf. actual	Desde agosto 2024: cansancio, pérdida de peso, fiebre, ascitis. TC: adenopatías y ascitis
Exploración	Ascitis moderada, adenopatías supraclaviculares e inguinales, posible celulitis periumbilical en resolución
PPCC	Leucocitosis (36,010), Hb 10.1, PCR 100.82, Beta2-microglobulina 4.58
Tratamiento y evolución	4/09/24: Ingreso con Ceftriaxona + Clindamicina, paracentesis diagnóstica. 19/09/24: Reingreso por fiebre y ascitis, inicio de Ibrutinib y antibióticos (Piperacilina-Tazobactam, Linezolid). Biopsia: granulomas necrotizantes. Alta tras mejoría. 29/09/24: Reingreso por fiebre y diarrea. Diagnóstico de Clostridium difficile, tratamiento con Fidaxomicina y antibióticos. Alta tras estabilidad. 27/10/24: Reingreso por ascitis, leucocitosis (80,720), PCR 231. Cambio a R-CHOP. 20/11/24: Empeoramiento con ascitis persistente. Microbiología negativa. PET-TAC sugiere malignidad. Se programa laparoscopia. 19/12/24: Diagnóstico de tuberculosis peritoneal (ADN Mycobacterium tuberculosis). Inicio de tratamiento tuberculostático. 16/01/25: Paciente estable, sin adenopatías ni ascitis, recuperación de peso

Discusión

Los pacientes con LLC presentan inmunosupresión, lo que los hace más propensos a infecciones, especialmente bacterianas y oportunistas. En este caso, la combinación de LLC y tuberculosis peritoneal complicó el diagnóstico, ya que ambas enfermedades presentan síntomas similares, como fiebre, pérdida de peso y adenopatías.

Factores predisponentes:

- Disfunción de linfocitos B y T.
- Hipogammaglobulinemia y alteración de la respuesta inmunitaria.
- Uso de terapias dirigidas como Ibrutinib, que pueden reactivar infecciones latentes.

Relevancia clínica

Este caso destaca la importancia de una evaluación completa en pacientes con LLC que presentan síntomas atípicos. La persistencia de los síntomas, a pesar del tratamiento, llevó a investigar infecciones concomitantes, permitiendo diagnosticar tuberculosis peritoneal. Diferenciar entre progresión tumoral e infección es clave para un manejo adecuado, evitando retrasos en el tratamiento y mejorando el pronóstico del paciente.



Conclusiones

- La LLC predispone a infecciones severas, incluyendo tuberculosis.
- El tratamiento con Ibrutinib puede favorecer infecciones oportunistas.
- La identificación de tuberculosis en pacientes con LLC es desafiante debido a superposiciones clínicas y hallazgos inespecíficos.
- Se debe mantener un alto nivel de sospecha para infecciones en pacientes con LLC y deterioro clínico sin explicación clara.

Referencias

1. Blanco M., et al, Necrotizing granulomas in B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, Annals of Diagnostic Pathology, Volume 6, Issue 4, 2002. 2. Hilal T, et al. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. Blood Rev. 2018 Sep;32(5):387-399. 3. Guarana M, Nucci M. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Hematol Transfus Cell Ther. 2023 Jul-Sep;45(3):387-393

4.20 ¿HAY UN ANTI-G ASOCIADO?

Virginia Jano Fernández - Complejo Asistencial Universitario de León

¿HAY UN ANTI-G ASOCIADO?



Jano Fernández V., Martín García A., Echevarría Lorenzo L., Vidán Estévez J., Ballina Martín B., Díaz Villafañe J., Francisco Ravelo ME., Padilla Conejo I., Almela Gallego A., Rodríguez García JA.

INTRODUCCIÓN

Mujer de 37 años, embarazada por segunda vez, que es remitida por tener un resultado positivo en el escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) en la semana 13 de gestación.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Panel de 11 células: aloanticuerpos con especificidad Anti-D y Anti-C en fase de antiglobulina, potenciándose ambos en papaína.

Ante estos hallazgos se evalúan los potenciales eventos sensibilizantes:

En primer lugar, se revisa el fenotipo de los concentrados de hematíes transfundidos:

A. PERSONALES

- Grupo sanguíneo: 0. Fenotipo Rh: D-, C-, c+, e+, E-
 - Antecedentes obstétricos: G2P1A0
 - EAI en la primera gestación: negativo
 - Complicaciones obstétricas:
 - Pérdida de bienestar fetal en la semana 34: cesárea emergente.
 - Hemorragia postparto: transfusión de 2 CH. Inmunoglobulina anti-D administrada correctamente en la semana 28 y en el postparto inmediato.
 - Grupo sanguíneo del recién nacido: 0+. TCD: -.
- Panel de 11 células: E00162027167900C: 0, D-, C-, c+, e+, E- (isofenotipo Rh)
E00162000660500W: 0, D-, C+, c+, e+, E- (discrepancia en Ag C)
- En segundo lugar, se estudia el grupo paterno: 0, D+, C+, c+, e+, E+.
- Otros estudios inmunohematológicos:
- Título de Ac:
- Anti-D: título 1/8
 - Anti-C: título 1/32

J. CLÍNICO Y EVOLUCIÓN

Gestante Rh (D) negativo portadora de anticuerpos con especificidad anti-G y anti-C.

Seguimiento en consultas de Inmunohematología y de Ginecología. Deberá recibir profilaxis con inmunoglobulina anti-D en la semana 28 y en las 72 horas posteriores al parto, si RN Rh+.

Aloadsorcciones diferenciales

- Adsorción con hematíes R2/R2 (DcE). Se realiza EAI del sobrenadante: se detecta un anticuerpo anti-C.
- Adsorción con hematíes r'r (Cce): Se realiza EAI del sobrenadante: resultado negativo.

DISCUSIÓN

- La codistribución del antígeno G con los antígenos C o D hace que el anticuerpo anti-G tenga una aparente especificidad anti-C + anti-D.
- La distinción del anti-G, y la presencia o no del aloanticuerpo anti-D, es de vital importancia en el ámbito gestacional.
- Si se descarta anti-D, la paciente gestante es candidata a recibir la administración profiláctica con gammaglobulina anti-D si el recién nacido es Rh+.
- Si se confirma la presencia de anti-D, dada la aloinmunización, la paciente no recibirá la profilaxis.
- En cuanto a la EHFRN, el riesgo de aparecer y la gravedad de esta es menor en los casos en los que las mujeres presentaban anticuerpos anti-C y anti-G, que aquellas con especificidad anti-D.

Resultado sobrenadante tras adsorción con R2/R2	Resultado sobrenadante tras adsorción con r'r	Resultado Eluido R2/R2	Resultado eluido r'r	Anticuerpos implicados
Anti-C	Negativo	No precisa	No precisa	Anti-G + Anti-C
Negativo	Anti-D	No precisa	No precisa	Anti-G+ Anti-D
Anti-C	Anti-D	Anti-D	Anti-C	Anti-D+ Anti-C
Anti-C	Anti-D	Anti-D+ Anti-C	Anti-D+ Anti-C	Anti-D+ Anti-C+ Anti-G
Negativo	Negativo	Anti-D+ Anti-C	Anti-D+ Anti-C	Anti-G

4.21 INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y NMP

Evelyn Zapata Tapia - Hospital Universitario de Salamanca

Zapata E, Sierra M, Puerta C, García P, Santos C, Fernández A, Clavo D, Malaver R, Fuentes C, Núñez P, Pallo J, Lorenz F, Perales I, Martín N, López M, Hernández J. Hospital universitario de Salamanca, Servicio de Hematología.

Introducción: En los últimos años, la enfermedad renal crónica, definida por criterios de mejora de los resultados globales de la enfermedad renal, como tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/min/1,73 m ² durante ≥3 meses, ha ganado atención como una posible manifestación renal de la enfermedad denominada "glomerulopatía relacionada con NMP". El daño renal de los pacientes con NMP es una complicación tardía, poco reconocida y de pronóstico variable.	Motivo de consulta: Deterioro del estado general, edemas y oliguria. Antecedentes: Fibrilación auricular anticoagulada con sintrom. Hiperplasia benigna de próstata. Enfermedad Renal Crónica grado 3b no filiada. Antecedente hematológico: Trombocitemia esencial diagnosticada en 2007, en tratamiento con anagrelide. Suspendida por empeoramiento de función renal.
Enfermedad actual: Paciente de 78 años, acude a urgencias por deterioro del estado general, edemas y diuresis disminuida en los últimos días a pesar de ingesta hídrica de 2 litros/día, niega ingesta de toma nefrotóxicos en las últimas semanas. En analítica se observa empeoramiento de la función renal con relación a los últimos meses, además en la última consulta de hematología se había suspendido tratamiento con anagrelide por esta causa.	
Exploración física: Abdomen: globuloso, esplenomegalia de 3 cm por debajo de reborde costal y hepatomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal, edema de pared. Extremidades: edemas con fovea hasta raíz de muslo, no signos de trombosis.	Pruebas Complementarias: - Análítica: creatinina 7.22 mg/dL, filtrado glomerular <15 mL/min/1,73 m ² , fosfato 5.8 g/dL, potasio 7.4 mmol/L, lactato deshidrogenasa 694 U/L (120-246). Leucocitos 13.83 x10 ³ /μL, (Neutrófilos 10.63 x10 ³ /μL (76.9%), linfocitos 1.37 x10 ³ /μL (9.9%), Monocitos 1.47 x10 ³ /μL (10.5%), eosinófilos 0.34 x10 ³ /μL (2.5%), basófilos 0.03 x10 ³ /μL (0.2%), plaquetas 1193 x10 ³ /μL. - Frotis de sangre periférica: Serie roja: no se observan eritroblastos circulantes, anisocitosis, con dacriocitos. Serie blanca: 1% de células inmaduras y desviación a la izquierda con metamielocitos y algún mielocito. No presenta agregados plaquetarios. - Bioquímica en orina de 24 horas: Creatinina 60 mg/dl, proteínas 14.62 mg/dl, albumina 1.8 mg/dl. - Ecografía renal: Riñones dentro de la normalidad para la edad del paciente. - Biopsia renal: Nefropatía con cambios histológicos en asociación a trastorno mieloproliferativo con células hematopoyéticas intraluminales en capilares de modo focal (CD61+), expansión y proliferación mesangial discreta. Cambios glomeruloquisticos leves con retracción glomerular secundaria, Microaneurismas, Necrosis tubular aguda e inflamación intersticial (75%).
Diagnóstico Enfermedad renal crónica grado 4, asociada a neoplasia mieloproliferativa crónica agudizada por necrosis tubular aguda (75% en biopsia renal) de origen multifactorial.	
Tratamiento: - Presentó anasarca por lo que requirió 4 sesiones de hemodiálisis. - 3 bolos de metilprednisolona de 250mg y prednisona oral en pauta descendente. - Desde el punto de vista hematológico, previo a realizar biopsia renal requirió de una sesión de trombo aféresis e hydreia con lo que las plaquetas descienden, manteniéndose al alta como tratamiento. - Al alta creatinina de 2.7mg/dl, urea 261mg/dl y FG 30	
Evolución: - Tras el alta, se realiza Biopsia de médula ósea: médula panmielósica, con abundantes megacariocitos, de gran tamaño, hiperlobulados con tendencia a formar agregados densos, y ocasionales formas displásicas. No se observa aumento de la celularidad blástica CD34+. Refuerzo moderado de la trama reticulínica (MF2). Biopsia ósea compatible con Mielofibrosis secundaria a Trombocitemia Esencial. - Se realiza además resonancia magnética: riñones de tamaño normal con buena diferenciación corticomedular, quistes corticales bilaterales. Esplenomegalia de 17.7 cm. Hallazgos no sugerentes de metaplasia renal. - Actualmente mantiene Filtrado glomerular similar que al alta y se encuentra en tratamiento con hydreia.	

Discusión

La ERC se encuentra en aproximadamente entre un cuarto a un tercio de los pacientes con NMP crónicas, probablemente de manera similar en los tres principales subconjuntos de NMP, es más frecuente entre pacientes con comorbilidades cardiovasculares y de mayor duración de NMP crónica. Sin embargo, la glomerulopatía relacionada con NMP puede no explicar la totalidad del riesgo de ERC en esta población y estar relacionada con otros eventos, como en el caso de nuestro paciente, que además presentaba necrosis tubular del 75%.

La vasculopatía sistémica encontrada en estos pacientes plantea la hipótesis de que la nefrosclerosis vascular puede ser un patrón común de lesión en pacientes con NMP y con ERC. El diagnóstico diferencial morfológico de las NMP incluye glomeruloesclerosis diabética, glomerulopatía relacionada con el tabaquismo, microangiopatía trombótica (MAT) y glomerulonefritis membrano-proliferativa crónica.

La presentación clínica de la glomerulopatía relacionada con NMP es la proteinuria en rango nefrótico e insuficiencia renal crónica, presentando también diferentes formas de expresión histológica, como distinto grado de esclerosis e hiper-celularidad mesangial, rasgos de microangiopatía trombótica e incluso infiltración intracapilar de células hematopoyéticas. En nuestro caso paciente presentó deterioro de la función progresiva de larga evolución y no llegó a presentar proteinuria importante en orina, en la histología describía daños vasculares con dilatación de la cápsula de Bowman con aspecto pseudoquistico, con cambios glomeruloquisticos leves-moderados, y algunas asas capilares dilatadas configurando microaneurismas.

Con relación a la etiología de daño renal, en nuestro caso, la ERC es de causa multifactorial por la necrosis tubular asociada, en cuanto al daño por NMP se podría relacionar con invasión vascular por células megacariocíticas y la inflamación resultante, o posible metaplasia renal (hematopoyesis extramedular) la cual no se observa en resonancia magnética realizada.

- Said SM, Leung N, Sethi S, Cornell LD, Fidler ME, Grande JP, Herrmann S, Tefferi A, D'Agati VD, Naei SH. Myeloproliferative neoplasms cause glomerulopathy. Kidney Int. 2011 Oct;80(7):753-9. doi: 10.1038/ki.2011.147. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21654720.
 - Shimizu M, Takakura M, Inoue N, Ohta K. Thrombocytosis-related glomerulopathy in a patient with hypoplasia. Official Journal of the Japan Pediatric Society. 2017 Feb; doi: 10.1111/ped.13303.
 - Lucjanic M, Krecak I, Kusec R. Renal disease associated with chronic myeloproliferative neoplasms. Expert Review of Hematology. 2022, VOL. 15, NO. 2, 93-96 https://doi.org/10.1080/17474086.2022.2039117
 - Krecak I, Holik H, Martina, M.P. et al. Chronic kidney disease could be a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Int J Hematol 112, 377-384 (2020). https://doi.org/10.1007/s12185-020-02898-7.

4.22 MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA Y ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE IBRUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Jorge Labrador Gómez - Hospital Universitario de Burgos

Jorge Labrador ^{1,2}, Noelia Pérez-Gómez ¹, Antonio Sanz-Solas ^{1,7,8}, María González-Oter ³, Natalia García-Sancha ¹, Beatriz Cuevas ², M^a Victoria Cuevas ², Cristina Alonso-Madrigal ⁴, Javier Loscertales ⁵, Covadonga García ², Pablo Zubiaur ⁶, Gonzalo Villapalos ⁶, Gina Mejía-Abriel ⁶, Raquel Alcaraz ¹, Raquel Vinuesa ¹, Francisco Javier Díaz-Gálvez ², Tomás José González-López ², Rodolfo Álvarez ², Francisco Abad-Santos ⁶, Miriam Saiz-Rodríguez ^{1,7}.

¹ Research Unit, Fundación Burgos por la Investigación de la Salud (FBIS), Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain. ² Haematology Department, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain. ³ Instituto de Biología y Genética Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Spain. ⁴ Haematology Department, Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos, Spain.

⁵ Haematology Department, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain. ⁶ Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitario de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa (IP), Madrid, Spain. ⁷ Department of Health Sciences, Universidad de Burgos, Burgos, Spain. ⁸ Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina, Madrid, Spain.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El ibrutinib es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de Bruton aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC). Este fármaco presenta una gran variabilidad en la respuesta y perfil de toxicidad, posiblemente debida a polimorfismos genéticos presentes en las enzimas metabolizadoras y transportadores del fármaco. El objetivo de este estudio consiste en abordar la variabilidad intra e interindividual de la eficacia y seguridad del tratamiento con ibrutinib en pacientes con LLC.

MÉTODOS

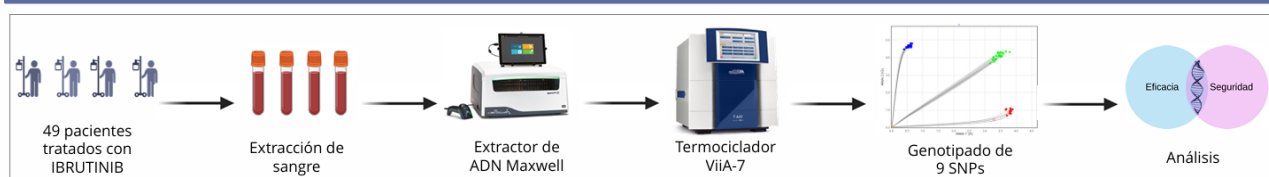


Figura 1: Protocolo experimental desde la inclusión de pacientes hasta la evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento con ibrutinib.

RESULTADOS

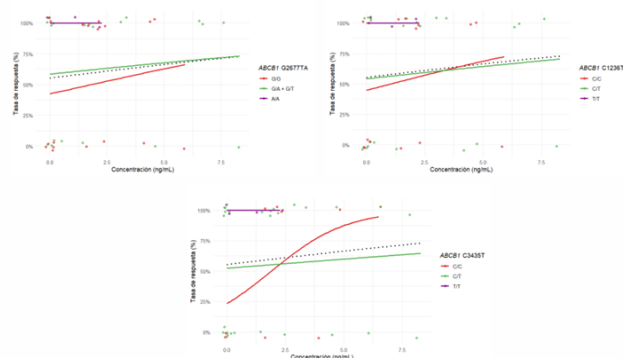


Figura 2: Impacto de la concentración de ibrutinib sobre la tasa de remisión completa según los diferentes genotipos de *ABCB1*: análisis de exposición-respuesta.

No se encontró asociación entre los genotipos de *CYP3A4*, *CYP3A5*, *ABCG2* y *SLCO1B1* sobre la tasa de remisión completa. Sin embargo, se observó una tendencia en los pacientes con genotipos mutados de *ABCB1* a alcanzar mayor tasa de respuesta.

A₁

Gen	Genotipo	No (n = 12)	RAM	Si (n = 36)	P valor
<i>CYP3A4</i>	*1/*1	8 (9,5)		34 (90,5)	
	*1/*22	3 (75)		1 (25)	0,037

A₂

Tipo de RAM	Frecuencia total (n = 49)	Administración concomitante de inductores de <i>CYP3A4</i>	No (n = 25)	Si (n = 23)	p-valor
Infecciones	13 (26,5)		4 (16)	9 (39,1)	0,060

B

Predictores de RAM global	Odds Ratio	IC 95% inferior	IC 95% superior	p-valor	Interpretación
<i>CYP3A4</i> *1/*22	0,071	0,003	0,641	0,031	Factor protector
R ² ajustado = 0,181					
Predictores de infecciones	Odds Ratio	IC 95% inferior	IC 95% superior	p-valor	Interpretación
<i>SLCO1B1</i> rs4149056 C/T	9,76	0,971	312,436	0,0934	Factor de riesgo
<i>ABCB1</i> G2677T/A G/A + G/T	0,049	0,001	0,555	0,040	Factor protector
R ² ajustado = 0,618					
Predictores de fatiga y pérdida de peso	Odds Ratio	IC 95% inferior	IC 95% superior	p-valor	Interpretación
<i>ABCG2</i> rs2231137 C/T	20	0,640	671,72	0,059	Factor de riesgo
R ² ajustado = 0,217					

Tabla 1: Factores que influyen en la incidencia de RAMs. A) Resultados del análisis univariante. Los valores se presentan como N (%). B) Resultados del análisis multivariante.

Los hallazgos revelaron una asociación significativa entre el genotipo *CYP3A4* *1/*22 y una menor incidencia de RAMs. Asimismo, se observó que la administración concomitante de inductores de *CYP3A4* y el genotipo *SLCO1B1* rs4149056 C/T incrementaron el riesgo de experimentar infecciones, mientras que *ABCB1* G2677T/A G/A + G/T lo redujo. Por último, *ABCG2* rs2231137 C/T aumentó la incidencia de fatiga y pérdida de peso.

CONCLUSIONES

Los polimorfismos de la enzima metabolizadora *CYP3A4* y de los transportadores *ABCB1*, *ABCG2* y *SLCO1B1* parecen estar relacionados con la incidencia de RAMs durante el tratamiento con ibrutinib en pacientes con LLC. Es necesario realizar más investigaciones para confirmar y ampliar estos hallazgos, puesto que la actividad de la enzima *CYP3A4* parece estar más influenciada por mecanismos de inducción que por el efecto de los polimorfismos.

4.23 INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS ABCB1 EN LA INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS AL BORTEZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Jorge Labrador Gómez - Hospital Universitario de Burgos

Jorge Labrador Gómez (1,3), Antonio Sanz Solas (1,2), Raquel Alcaraz Ortega (1), Raquel Vinuesa Campo (1), María Victoria Cuevas (1,3), Beatriz cuevas (1,3), María González Oter (1), Miriam Saiz Rodríguez (1,4).

1 Research Unit, Fundación Burgos por la Investigación de la Salud, (FBIS) Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain
2 Universidad Autónoma de Madrid (UAM)
3 Hematology Department Hospital Universitario de Burgos
4 Department of Health Science University of Burgos

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica que requiere un tratamiento intensivo, que a menudo incluye bortezomib (BTZ), un inhibidor del proteasoma. Sin embargo, la aparición de reacciones adversas al BTZ sigue siendo un reto en el tratamiento de los pacientes. Las variaciones en la respuesta al BTZ y la aparición de reacciones adversas al fármaco (RAM) varían entre los pacientes, posiblemente atribuibles a diferencias individuales en los biomarcadores farmacogenéticos, como el transportador de BTZ P-glicoproteína, codificado por el gen ABCB1. Nuestro objetivo fue investigar la influencia de los polimorfismos ABCB1 en la incidencia de las reacciones adversas a la BTZ en pacientes con MM.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio post-autorización, observacional, retrospectivo y/o prospectivo de seguimiento en una cohorte de pacientes con MM tratados con BTZ. Todas las variables se recogieron de las historias clínicas de los pacientes. Los polimorfismos ABCB1 C1236T (rs1128503), C3435T (rs1045642) y G2677T/A (rs2032582) se analizaron mediante qPCR utilizando ensayos de discriminación alélica TaqMan® en un ViiA7 (ThermoFisher). Para evaluar la seguridad, se recogió la incidencia de acontecimientos adversos y se determinó su causalidad mediante el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia.

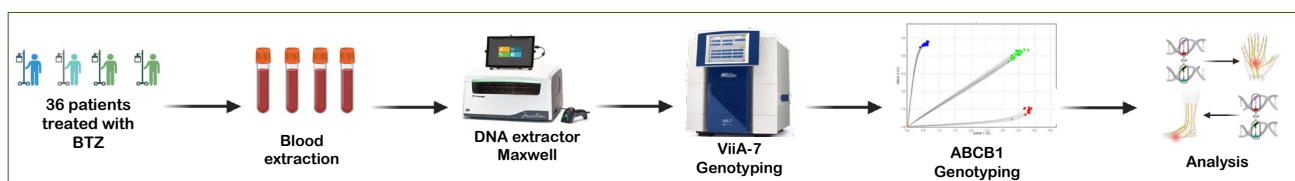


Figure 1: Protocolo experimental desde la inclusión del paciente hasta la evaluación de la relación SNP-efecto adverso.

Resultados

Genotipado

En total, 36 pacientes participaron en el estudio y estuvieron bajo seguimiento durante un mínimo de 12 meses.

Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones (45%), estreñimiento (36%), neuropatía periférica (33%), astenia (33%), fiebre (33%), trastornos cutáneos (25%), dolor musculoesquelético (22%), diarrea (17%), dificultad respiratoria (8%), trombocitopenia (6%), vómitos (6%) y fatiga (6%). Dos pacientes fallecieron durante el periodo de observación.

En particular, la neuropatía periférica se observó con mayor frecuencia en pacientes con el genotipo ABCB1 C1236T C/C (56%) en comparación con aquellos con genotipos C/T (7%) y T/T (33%), valor $p=0,014$. Además, el genotipo ABCB1 C1236T C/C también se asoció significativamente con una mayor incidencia de infecciones (62%) en comparación con los genotipos C/T (43%) y T/T (0%), p -valor=0,035. (Figura 2; A) Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas entre los polimorfismos ABCB1 C3435T y G2677T/A y la incidencia de reacciones adversas a fármacos. (Figura 2B y 2C)

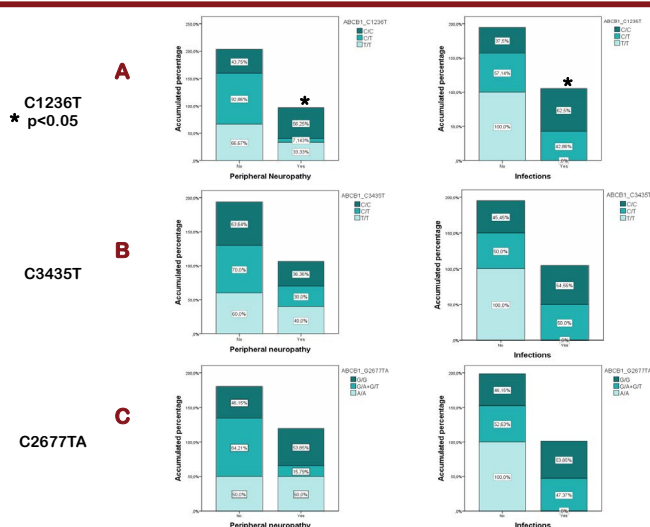


Figure 2: Proporción de pacientes que experimentan neuropatía periférica e infecciones en relación con diferentes polimorfismos C1236T, C3435T y G2677T/A.

Discusión

Los resultados demostraron una correlación entre el genotipo ABCB1 C1236T C/C y una mayor incidencia de neuropatía periférica e infecciones. Esto sugiere que esta variación genética puede influir en los resultados del tratamiento. El conocimiento de los factores genéticos relacionados con la BTZ puede allanar el camino hacia estrategias de tratamiento personalizadas que, en última instancia, mejoren los resultados del tratamiento del mieloma múltiple en los pacientes. Son necesarias más investigaciones y estudios a mayor escala para validar estos hallazgos y avanzar en nuestra comprensión de esta área.

Bibliografía

- Sanz-Solas A, Labrador J, Alcaraz R, Cuevas B, Vinuesa R, Cuevas MV, Saiz-Rodríguez M. Bortezomib Pharmacogenetic Biomarkers for the Treatment of Multiple Myeloma: Review and Future Perspectives. J Pers Med. 2023 Apr 20;13(4):695. doi: 10.3390/jpm13040695. PMID: 37109081; PMCID: PMC10145990.



4.24 EFICACIA DEL VENETOCLAX Y LOS AGENTES HIPOMETILANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: UN METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS Y RESULTADOS EN EL MUNDO REAL

Jorge Labrador Gómez - Hospital Universitario de Burgos

Antonio Sanz-Solas ^{1,2}, Miriam Saiz-Rodríguez ^{1,3}, Sara Calvo Simal ¹, Rebeca Rodríguez-Veiga ⁴, Antonio Solana-Altabella ⁴, Pau Montesinos ⁴ and Jorge Labrador ^{1,5}

1. Research Unit, Fundación Burgos por la Investigación de la Salud (FBIS), Hospital Universitario de Burgos, 09006 Burgos, Spain;

2. Universidad Autónoma de Madrid | UAM

3. Department of Health Sciences, University of Burgos, 09001 Burgos, Spain.

4. Hematology Department, Hospital Universitario I Politécnico La Fe, 46026 Valencia, Spain;

5. Hematology Department, Hospital Universitario de Burgos, 09006 Burgos, Spain;

Background

LA leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica común en adultos mayores, caracterizada por la proliferación de células mieloides inmaduras. El tratamiento estándar con quimioterapia intensiva es tóxico para muchos pacientes, por lo que los agentes hipometilantes (HMAs) y su combinación con venetoclax (VEN) han surgido como alternativas. Sin embargo, los ensayos clínicos tienen criterios restrictivos, pudiendo ser su aplicabilidad en la práctica clínica. Este metaanálisis compara los resultados de ensayos clínicos con datos del mundo real para evaluar el beneficio de VEN+HMA en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva.

Materiales and metodos

Antes de eliminar los duplicados, se encontraron 280 citas utilizando la estrategia de búsqueda para la terapia combinada y 72 para la monoterapia con HMAs. La Figura 1 muestra un diagrama de flujo del proceso de selección junto con los principales criterios de exclusión. En total, se incluyeron 5998 pacientes en este metaanálisis, pertenecientes a 31 cohortes y 24 estudios.

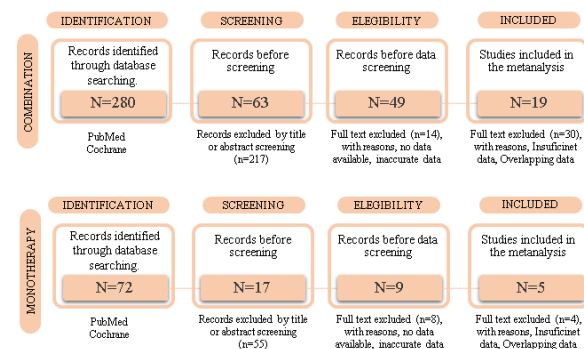


Figure 1: Organigrama del proceso de selección.

Resultados

Entre los resultados mas relevantes del metaanálisis observamos que, la combinación de venetoclax (VEN) con agentes hipometilantes (HMAs) mostró una mayor tasa de respuesta completa compuesta (CRc) en estudios del mundo real (67%) en comparación con ensayos clínicos (52%), aunque sin significación estadística. Sin embargo, la supervivencia global (OS) fue significativamente menor en el mundo real (9.35 meses vs. 13.98 meses, $p < 0.005$). (Figura 2)

En el mundo real, VEN+HMA demostró una tasa de CRc (67%) muy superior a la de los HMAs en monoterapia (20%, $p < 0.005$). No obstante, la OS fue similar entre ambos grupos ($p = 0.964$). (Figura 3)

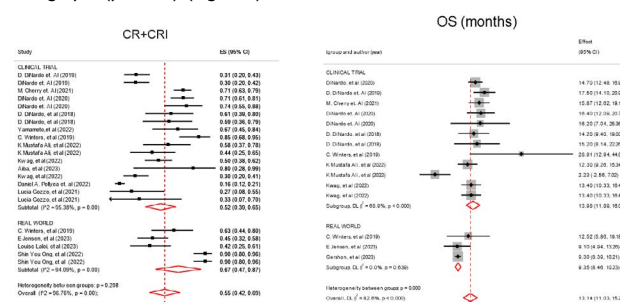


Figure 2: Análisis combinado de la respuesta completa compuesta (CRc) y Supervivencia Global (OS) en Ensayos clínicos vs Mundo real.

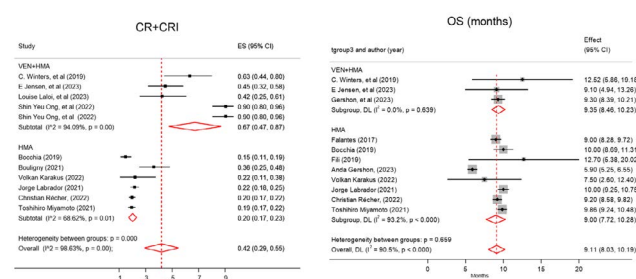


Figure 3: Análisis combinado de la Respuesta Completa compuesta (CRc) y Supervivencia Global (OS) en pacientes tratados con terapia combinada vs Monoterapia.

Discusión y perspectivas futuras

La combinación de datos de ensayos clínicos y del mundo real es clave para comprender la eficacia del tratamiento en leucemia mieloide aguda. Si bien las tasas de respuesta completa fueron similares en ambos entornos, la supervivencia global (OS) fue aproximadamente 5 meses menor en la práctica clínica real, lo que podría atribuirse a comorbilidades, adherencia al tratamiento y acceso a cuidados.

Al comparar VEN+HMA con la monoterapia, se evidenció una mayor tasa de respuesta completa en la combinación, pero sin diferencias en OS, lo que sugiere que factores clínicos no controlados podrían influir en los resultados.

Conclusiones

Nuestro análisis expone diferencias entre los ensayos clínicos y la práctica real en pacientes con LMA tratados con VEN+HMA. Destaca una mayor supervivencia global (OS) en los ensayos clínicos, mientras que las tasas de respuesta completa (CRc) son comparables en ambos entornos. Estos hallazgos nos indican la necesidad de optimizar la aplicación de esta terapia en la práctica clínica para replicar los resultados observados en los ensayos clínicos.

4.25 KASABACH-MERRITT: DESENTRAÑANDO SU FENÓMENO Y ESTRATEGIAS DE MANEJO

Alejandro Llopis Giménez - Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

Llopis Giménez, Alejandro¹. de las Heras Sacedo, Henar¹. Hernández Durán, Marta¹. Carpizo Jiménez, Natalia¹. Campano García, Ana¹. Martín Antorán, José¹. González Mena, Beatriz¹. Bonis Izquierdo, 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 Y OBJETIVO

El fenómeno de Kasabach-Merritt (FKM) se refiere a la constelación clínica de trombocitopenia, coagulopatía de consumo y púrpura asociada a un hemangioendoteloma kaposiforme (HEK) o un angioma en penacho (AP).

El objetivo es realizar una revisión de los últimos avances en el tratamiento del FKM, pues se trata de una complicación prácticamente exclusiva de estos tumores endoteliales.

NATURALEZA Y FISIOPATOLOGÍA

Se trata de tumores que se originan de los vasos, con presentación variable entre lesiones benignas a malignas por su comportamiento agresivo local. Tiene un origen desconocido. Incidencia anual en Estados Unidos de 0.071 por 100.000 niños.

Para el diagnóstico de certeza es necesario realizar biopsia de la lesión. El 71% de estos tumores desarrollan el FKM y se suele asociar a lesiones de mayor tamaño (> 8 cm), siendo más común en las lesiones de tronco. La mortalidad asociada es de 12-24%. Estos tumores tienden a progresar sin tratamiento.

MECANISMOS PRINCIPALES Y ALGORITMO DE TRATAMIENTO

Expresan podoplanina que es el único ligando endógeno conocido para CLEC2. CLEC2 es un receptor que se expresa en las plaquetas y provoca una potente activación plaquetaria. Además, al tratarse de lesiones vasculares de rápida expansión se producen brechas en la integridad endotelial, con exposición de colágeno subendotelial y factor tisular; estos conducen a la adhesión plaquetaria y a la activación de la cascada de la coagulación.

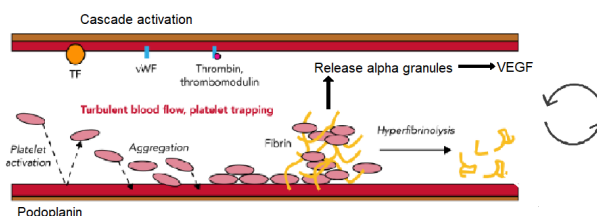


Figura 1. Mecanismos principales

Se produce un incremento de la trombina lo que conduce a la activación de las plaquetas y a la liberación de gránulos alfa que contienen sustancias proangiónicas. Entre ellas se encuentra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Induce la proliferación vascular a través de los receptores VEGFR2 y VEGFR3, cuya expresión está incrementada.

Las células endoteliales anormales que expresan podoplanina, así como defectos mecánicos en la capa endotelial, puede impulsar la activación, agregación y consumo de plaquetas, pero también que la activación de las plaquetas en este trastorno puede estimular el crecimiento tumoral al promover la angiogénesis, de ahí que la transfusión de plaquetas produzca el crecimiento de la lesión y agravamiento de la coagulopatía.

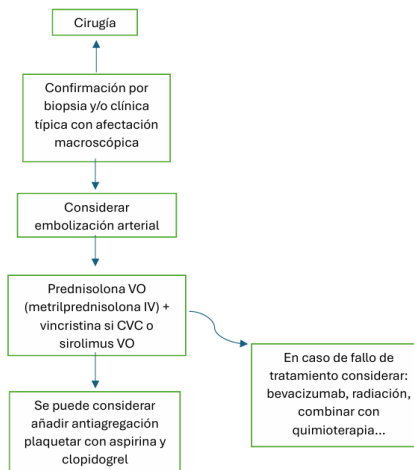


Figura 2. Algoritmo de tratamiento

CONCLUSIONES

El diagnóstico temprano y tratamiento adecuado son clave para mejorar el pronóstico a largo plazo. Las mutaciones y sus vías ofrecen nuevos objetivos para terapias farmacológicas. Además, se requieren más estudios clínicos para mejorar las guías sobre el uso de terapias y el seguimiento de pacientes con KHE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ji Y, Chen S, Yang K, Xia C, Li L. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. Orphanet J Rare Dis. 2020 Feb 3;15(1):39. doi: 10.1186/s13023-020-1320-1. PMID: 32014025; PMCID: PMC6998257.
2. Borst AJ, Nakano TA. Targeting inflammation-induced Kasabach-Merritt phenomenon. Blood. 2022 Mar 17;139(11):1603-1605. doi: 10.1182/blood.2022015412. PMID: 35298606.
3. Fernandez AP, Wolfson A, Ahn E, Maldonad JC, Alonso-Llamazares J. Kasabach-Merritt phenomenon in an adult man with a tufted angioma and cirrhosis responding to radiation, bevacizumab, and prednisone. Int J Dermatol. 2014 Sep;53(9):1165-76. doi: 10.1111/ijd.12319. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24697614.

4.26 TOLERANCIA Y EFICACIA CON ESQUEMAS CON DARATUMUMAB EN PACIENTES MAYORES DE 80 AÑOS CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Andrea Martín García - Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid



ORGANIZA:



TOLERANCIA Y EFICACIA CON ESQUEMAS CON DARATUMUMAB EN PACIENTES > 80 AÑOS CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO.

A. Martín-García, ¹A. Fernández-Vázquez, V. Jano, L. Echevarría, J. Díaz-Villafañe, E. Francisco, M.J. Benavente, A. Cabacío, P. Cadenas, A. Pérez-Álvarez, I. Padilla, JA. Rodríguez-García, ¹J. Ortiz de Urbina, ¹P. González-Pérez, F. Escalante. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).

INTRODUCCIÓN

La incorporación de Daratumumab a los esquemas clásicos de VMP (Bortezomib/Melfalán/Prednisona) según el Ensayo ALCYLONE y Rd (Lenalidomida/Dexametasona) en el ensayo MAIA han demostrado aumentar la eficacia de estos esquemas, aumentando tanto la SLP como la SG.

OBJETIVOS

Describir la tolerancia y eficacia del tratamiento (SLP y SG) en pacientes mayores de 80 años diagnosticados de MMND que hayan recibido un esquema que incluya Daratumumab.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo de 26 pacientes con MMND mayores 80 años tratados con un esquema de tratamiento que incluyera Daratumumab durante el periodo de seguimiento entre Noviembre de 2023 - Enero de 2025.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 26 pacientes, con una mediana de edad de 82,6 años. El 65,4% (n= 17) fueron tratados bajo el esquema D-VMP y el 34,6% (n= 9) con D-Rd.

Los EA más frecuentes fueron los trastornos de la sangre (37,50%), seguidos de complicaciones infecciosas (30,7%) y trastornos del SNC (26,9%).

Dentro de los efectos adversos hematológicos la anemia fue el más frecuente (66,6%).

La principal complicación infecciosa fue la infección respiratoria (70,5%).

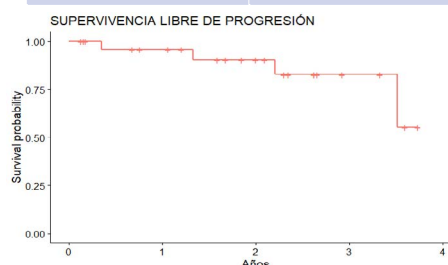
Los ajustes de tratamiento motivados por la toxicidad de los esquemas tuvieron lugar en 14 casos (53,85%), siendo la trombocitopenia el motivo más habitual.

Progresaron un total de 4 pacientes (15,4%). Tres bajo tratamiento con D-VMP y uno con D-Rd. Durante el seguimiento no hubo ninguna muerte (SG 100%) con un seguimiento de 14 meses.

La mediana de SLP aún no se ha alcanzado. La SLP al año fue de 95,7%, del 90,3% a los 2 años y del 82,8% a los 3 años.

NDMM. N=26 (17 tratados con DV y 9 tratados con DR)

Sexo (V-M)	50%-50%
Edad (mediana ± DE)	82,8 ± 2,7 años
ClCr (mL/min)	55,3 mL/min
β2 microalbumina (mg/L)	4,54 mg/L
Albúmina (g/dL)	3,68 g/dL
Citogenética	
- Normal	14 (53,8%)
- Riesgo estándar	8 (30,8%)
- Riesgo alto	2 (7,7%)
- Desconocido	2 (7,7%)
ISS	
- I	5 (19,2%)
- II	11 (42,3%)
- III	7 (26,9%)
- Desconocido	3 (11,5%)
R- ISS	
- I	5 (19,2%)
- II	15 (57,7%)
- III	1 (3,8%)
- Desconocido	5 (19,2%)
Progresión	4 (15,4%)



CONCLUSIÓN

1. La incorporación de Daratumumab a los esquemas de tratamiento ha mejorado la calidad y esperanza de vida como demostramos en este registro.
2. La tolerancia al tratamiento es buena. Los trastornos hematológicos fueron los más prevalentes, seguidos de las alteraciones neurológicas e infecciones.
3. Con un seguimiento limitado de 14 meses, solo 4 de los 26 pacientes progresaron, con una SG del 100%.
4. Nuestros datos refuerzan que Daratumumab es un tratamiento seguro y eficaz.

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante. IPT 35/2019. V1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet].
2. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2021;32(3):309–22.

4.27 TCD POSITIVO EN RECIÉN NACIDOS: ANÁLISIS DE UN AÑO

Leyre Echevarría Lorenzo - Complejo Asistencial Universitario de León



TCD POSITIVO EN RECIÉN NACIDOS: ANÁLISIS DE UN AÑO



Echevarría Lorenzo L, Ballina Martín B, Vidán Estévez MJ, Jano Fernández V, Marín García A, Díaz Villafañe J, Francisco Ravelo ME, Fernández González C, Carbajo Martínez M, Benavente Herrero MJ, Cabacino Ibáñez A, Rodríguez García JA. Servicio de Transfusión, Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido (EHFRN) o eritroblastosis fetal consiste en la destrucción de los hematíes fetales por aloanticuerpos maternos IgG, capaces de atravesar la barrera placentaria, dirigidos contra antígenos eritrocitarios presentes en el feto (ABO, Rh, otros). La sensibilización materna (en el caso de Rh y otros antígenos eritrocitarios distintos del ABO), puede ocurrir tras hemorragias trasplacentarias fetomaternas en gestaciones anteriores recepción de transfusiones u órganos incompatibles. La incompatibilidad ABO es la causa más frecuente (dos tercios de los casos) de incompatibilidad feto-materna. Generalmente no suponen afectación en el periodo prenatal. Sin embargo, la hiperbilirrubinemia postnatal (EHFRN leve-moderada) es frecuente. Es la causa más frecuente de Test Coombs Directo (TCD) en neonatos y de las causas más frecuentes de ictericia neonatal.

OBJETIVOS

Analizar los resultados de los TCD solicitados desde el servicio de Pediatría a los recién nacidos (RN) como parte de screening de EHFRN y pacientes en estudio por ictericia neonatal al nacimiento en el Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE) en el año 2023, para determinar la incidencia de resultados positivos, utilidad y susceptibilidad de mejora.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión retrospectiva de las determinaciones de grupo sanguíneo (GS) y TCD del cordón umbilical de los RN en el CAULE durante el año 2023. Aquellos casos con TCD negativo se evaluaron: edad, sexo y GS. En los casos de TCD positivo se analizaron las siguientes variables de los RN: edad, sexo, GS, eluido, edad gestacional al nacimiento, niveles de Bilirrubina total (BIT), Lactado deshidrogenasa (LDH), hemoglobina (Hb), tratamiento recibidos y duración del mismo. Respecto a las madres de RN con TCD positivo se evaluaron: edad, GS, antecedentes personales, gestaciones, abortos y partos previos, complicaciones y tratamientos durante la gestación, tipo de parto y complicaciones.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 1616 muestras, correspondientes a 1616 RN.

La edad media de los RN a la realización del TCD fue de 1.6 días.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo ni edad media del RN entre el grupo TCD-negativo y TCD-positivo.

Para los RN O+ (4 casos, 7.4%), en la mayoría (3) las madres eran también O+ y el TCD fue 1+. En el caso restante, el TCD fue 2+ y la madre era primigesta, de GS A+. En todos ellos, el eluido fue negativo.

El anticuerpo más frecuente en la incompatibilidad ABO fue el anti-A y el aloanticuerpo más frecuente fue el anti-E.

El 20% de los eluidos positivos fue tanto por incompatibilidad ABO como por aloanticuerpo materno (2 casos: anti-A y anti-E y anti-A, anti-B y anti-c).

De forma paradójica, encontramos un caso donde el eluido fue negativo en dos ocasiones a pesar de presentar un TCD 3+. Se trataba de una aloinmunización por anti-A. También observamos el caso contrario donde, TCD negativo de forma repetida, pero ante la alta sospecha de EHFRN por aloinmunización materna se realiza un eluido, positivo para Anti-A.

Cabe destacar que, de los 45 casos (81.8%) que presentaban la posibilidad de aloinmunización ABO por incompatibilidad de grupo feto-materna, sólo el 17.7% (8 casos: 6 incompatibilidad ABO y 2 mixtos) lo presentaron.

De los 4 casos con aloinmunización materna (2 por anti-E y 2 mixta, anti-A + anti-E y anti-A, anti-B y anti-c), 3 de ellos se diagnosticaron durante la gestación. El único caso diagnosticado al nacimiento correspondió a una madre primigesta por ovodonación y con antecedente de 3 abortos previos.

La mayoría de los pacientes nacieron a término, encontrando un solo caso de prematuridad. La media de la puntuación según la escala APGAR fue de 8.8.

De los RN con TCD-positivo, sólo se midieron niveles de Hb de 32 de ellos (media de 16.7 mg/dL). En ninguno caso se midieron los niveles de LDH.

En total precisaron fototerapia 10 casos: 9 con TCD positivo (aunque solo 3 de ellos con eluido positivo, como se ha comentado arriba) y 1 caso con TCD negativo pero eluido positivo. En todos los casos, presentaban niveles de BIT dentro del rango de fototerapia de acuerdo a las curvas propuestas por la Sociedad Española de Neonatología (tienen en cuenta la edad gestacional, horas de vida, peso y factores de riesgo de neurotoxicidad). La media de duración de fototerapia fue de 40 horas.

La edad media materna fue 31.9 años. El GS materno más frecuente fue O+. Ninguna de las madres había sido previamente transfundida. La media de gestaciones previas en las madres con TCD positivo fue de 1.

En el caso de los RN con aloinmunización materna (4 casos previamente comentados), todas las madres presentaban antecedentes gestacionales.

		N=1616	%
SEXO	Varón	885	54.76
	Mujer	731	45.24
TCD	Negativo	1561	96.59
	Positivo	55	3.4

Tabla 1. Distribución según sexo y resultado de TCD de todos los RN evaluados.

GRUPO SANGUÍNEO	NEGATIVO N=1560 (96.59%)	POSITIVO N=55 (3.41%)	P VALOR
O+	552	4	<0.001
O-	82	0	
A+	588	33	
A-	103	4	
B+	136	11	
B-	21	1	
AB+	55	1	
AB-	20	0	
Indeterminado	3	0	

Tabla 2. Comparación de la distribución de GS entre el grupo de RN con TCD negativo y TCD-positivo.

		N=55	%
CRUCES	+/-	12	21.82
	1+	23	41.82
	2+	9	16.36
	3+	10	18.18
	4+	1	1.82
ELUIDO	No consta o negativo	45	81.81
	Incompatibilidad ABO	6	10.9
	Aloinmunización	2	3.63
	Mixto	2	3.63
EVOLUCIÓN	EHFRN leve	8	14.54
	EHFRN moderada	9	16.36
	Ictericia neonatal	12	21.81
	Favorable	23	41.81
	otros	3	5.45
TRATAMIENTO	No	36	65.45
	Fototerapia simple	5	9.09
	Fototerapia doble	4	7.27

Tabla 3. Resultados de cruces del TCD, eluido, evolución y tratamientos recibidos en el grupo de RN con TCD positivo.

CONCLUSIONES

Todos los casos de EHFRN analizados en nuestra serie (tanto por incompatibilidad ABO como por aloinmunización materna) fueron de intensidad moderada, presentando buena evolución bajo tratamiento con fototerapia (sólo el 30% de los casos con eluido positivo). Ningún caso precisó exagoinotransfusión.

La EHFRN más frecuente fue secundaria a incompatibilidad ABO, siendo la gran mayoría RN de GS A y madres de GS O.

El TCD, a pesar de ser una herramienta importante en el diagnóstico de la EHFRN, presenta un valor predictivo positivo bajo, por lo que son necesarias pruebas adicionales que apoyen el diagnóstico (parámetros analíticos, sospecha clínica) como podemos observar en uno de los casos analizados, que presentaba un TCD positivo (3+) con eluido negativo repetido en dos ocasiones, sin clínica sugestiva de EHFRN. Otro ejemplo sería el caso con TCD negativo pero ante la alta sospecha clínica, se realizó un eluido que confirmó EHFRN que precisó tratamiento.

En nuestra serie hemos observado un alto porcentaje de pacientes con TCD positivos débiles sin hiperbilirrubinas (fuera de rango de fototerapia). Por lo tanto, un TCD positivo no implica necesariamente la aparición de EHRN y su gravedad dependerá del anticuerpo implicado.

4.28 ANÁLISIS DE REFRACTARIEDAD PLAQUETAR INMUNE EN NUESTROS PACIENTES

Melchor Eloy Francisco Ravelo - Complejo Asistencial Universitario de León



ORGANIZA:



HEMATOLOGÍA

ANÁLISIS DE REFRACTARIEDAD PLAQUETAR INMUNE EN NUESTROS PACIENTES

Francisco Ravelo ME, Ballina Martín B, Vidán Estévez J, Díaz Villafañe J, Echevarría Lorenzo L, Jano Fernández V, Marín García A, Bernabé Castañón A, Gutiérrez Maquinay A, Lobo I, Benavente Herrero MJ, Cabacino Ibáñez A, Rodríguez García JA.

Servicio de Transfusión. Hematología y Hemoterapia.

Complejo Asistencial Universitario de León

INTRODUCCIÓN:

La refractariedad a la transfusión de plaquetas (RP) es definida como el bajo índice de recuperación plaquetaria después de una transfusión de plaquetas y puede ser debida a causas no inmunes (fiebre, infección, reacción a fármacos, hemorragias activas, esplenomegalia ...) o causas inmunes como cuando los anticuerpos atacan a los antígenos de los sistemas ABH, HLA-A, HLA-B y HPA.

Representa una complicación grave en los pacientes oncohematológicos, ya que se asocia un incremento del riesgo de morbilidad, de la estancia hospitalaria y del coste sanitario.

OBJETIVOS:

Análisis retrospectivo de los estudios de refractariedad plaquetaria solicitados a nuestro laboratorio de referencia por sospecha de RPT desde Junio de 2024 hasta Diciembre 2024, que incluye detección de anticuerpos HLA y HPA y genotipo plaquetario.

Se incluyeron tanto los resultados positivos (aloimmunizados) como negativos (no aloimmunizados) para valorar la incidencia de la RPT y describir el tipo de pacientes con RPT en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS:

Se compararon diversas variables clínicas: Edad, sexo, patología, tratamiento y día del ciclo, motivo de la transfusión y factores predisponentes a RPT. Se estudió también grupo del paciente, estudio de anticuerpos (Ac) irregulares (EAI) y Test de Coombs directo (TCD). Respecto a las transfusiones estudiamos: número (nº) de transfusiones recibidas previo al estudio, a su vez subdividido en nº transfusiones pool y nº de transfusiones de aféresis, y además, si se trataban de plaquetas isogrupo.

RESULTADOS:

*A continuación se muestra una tabla con los datos de las características principales de los pacientes en el momento del estudio:

EDAD	SEXO	PATOLOGÍA	TTO	GRUPO	TRANSFUSIONES	AFÉRESIS n(%)	ISOGRUPO n(%)	EAI	FACTORES RPT NO INMUNE
76	M	Anemia aplásica	Ciclosporina	A+	22	2 (9%)	12 (55%)		
72	M	SMD	VYXEOS	A+	33	16 (48%)	21 (64%)		
64	F	LMA	GO+ HD-ARAC	A+	107	30 (28%)	67 (63%)		Epistaxis, elevado nº transfusiones, Lesión ulcerosa/infecciosa nasal y umbilical.
70	M	Ca. Epidermoide	Microcirugía Laringea	O+	16	2 (12%)	11 (69%)		Sexo
65	F	LMA	BEA	B+	22	3 (14%)	7 (32%)		2 hijos
88	F	SMD-IB2-SMD/LMA	AZA	O+	11	2 (18%)	5 (45%)		
70	M	LINF. FOLICULAR	Metilprednisolona + COP	A-	18	1 (6%)	5 (28%)	Anti-D PRO	Sexo, gingivorragia
65	F	LMA	3+7	A+	22	6 (27%)	13 (59%)		
67	M	SMD-IB2-SMD/LMA	VYXEOS	A-	14	1 (7%)	2 (14%)	Anti-D PRO	SEXO, infección
57	M	Leucemia PROMIELOCÍTICA	ATRA	A+	70	8 (11%)	45 (64%)		Sexo, epistaxis, fiebre, TEP agudo bilateral + infartos hemorrágicos pulmonares, hemorragia retiniana bilateral, HBPM, nº elevado transfusiones
15	M	LMA + Sarcoma Mieloide	Citarabina + Mitoxantrona + Metotrexato intratecal	O-	3	0 (0%)	1 (33%)	Anti-D PRO	varón, ITU, fiebre,

*A continuación se muestra una tabla con los resultados del estudio inmunológico para RPT de causa inmune:

EDAD	SEXO	ANTIGENOS PLAQUETAS	ANTICUERPOS HPA	ANTICUERPOS HLA
76	M	Todos AA	NEGATIVO	B*59:01 MFI 888
72	M	AA, salvo HPA-15 AB	anti HPA-1b	POSITIVO PARA MÚLTIPLES
64	F	AA, salvo HPA-1, HPA-2 y HPA-15 que son AB	NEGATIVO	NEGATIVO
70	M	AA, salvo HPA-15 AB	NEGATIVO	NEGATIVO
65	F	AA, salvo HPA-1 AB y HPA-15 BB	NEGATIVO	NEGATIVO
88	F	AA, salvo HPA-1, HPA-3 y HPA-15 que son AB	NEGATIVO	POSITIVO PARA MÚLTIPLES
70	M	AA, salvo HPA-2 y HPA-3 que son AB	NEGATIVO	NEGATIVO
65	F	AA, salvo HPA-3 que es AB y el HPA-15 BB	NEGATIVO	NEGATIVO
67	M	AA, salvo HPA-3 y HPA-15 que son AB	NEGATIVO	NEGATIVO
57	M	AA, salvo HPA-1 y HPA-15 que son AB	NEGATIVO	NEGATIVO
15	M	NR	NEGATIVO	NEGATIVO

CONCLUSION Y DISCUSION:

*Existen diversos estudios que hablan de una incidencia de RPT del 13 – 44 %. En nuestro caso nos resulta imposible realizar un calculo adecuado de la incidencia debido al bajo tamaño muestral (solo 11 pacientes).

*En cuanto a las causas que se asocian con un aumento de la refractariedad plaquetaria nos resulta tambien imposible sacar conclusiones con un nivel de confianza aceptable por el bajo tamaño muestral, y ademas no existe una variable que presente una frecuencia mucho mayor que el resto, por lo que no podremos establecer ningún patrón común que nos ayude a prever quien podría desarrollar RPT aloimmune en el futuro.

*Una de las dificultades que detectamos al elaborar este estudio fue para una paciente en particular de 88 años con SMD-IB2-SMD/LMA en tratamiento con AZA que fue positiva para muchos Ac HLA, su grupo sanguíneo es O+ y tan solo lleva 11 transfusiones, de las cuales 5 (45,45%) eran isogrupo y 2 (18,18%) de aféresis, para la cual nos encontramos con mucha dificultad para encontrar plaquetas compatibles a posteriori, ya que fue imposible encontrar plaquetas con exclusión de todos los antígenos para los que presentaba anticuerpos, por lo que hubo que ponerse en contacto con dos pacientes con fenotipo plaquetario conocido iguales a nuestro paciente para encontrar plaquetas compatibles con su fenotipo HLA.

*Sería recomendable continuar el estudio con un periodo de recopilación de tiempo mayor, para poder incluir un mayor numero muestral que permita sacar mayores conclusiones.

4.29 DESPISTAJE DE ENFERMEDAD DE GAUCHER Y DÉFICIT DE ESFINGOMIELINASA ÁCIDA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN Y ESPLENOMEGALIA

Jhoana Carolina Delgado Torres - Hospital Universitario de Burgos

Delgado Torres JC, Cuevas Ruiz MV, Cuzco Cevallos AJ, Cuevas Ruiz B Quintana Bravo L, Álvarez Nuño R, Dueñas Hernando, Domínguez Ortega C, Hermida Fernández GJ, Fernandes de Figueiredo E, García Díaz C, González López TJ, Labrador Gómez J, Martínez-Sancho I, Serra Toral F, De Vicente Cámara ¹, Olazábal Herrero J, Díaz Gálvez FJ.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Gaucher (EG) y el Déficit de Esfingomielinasa Ácida (ASMD) son enfermedades de depósito lisosomal con manifestaciones multisistémicas, incluyendo alteraciones hematológicas. Estas patologías se caracterizan por la acumulación de sustratos lipídicos dentro de los lisosomas de los macrófagos, lo que genera disfunción celular y daño progresivo en diversos órganos.(1)

La esplenomegalia es una manifestación frecuente en enfermedades hematológicas, sin embargo, también es un hallazgo clave en EG y ASMD. Dado que la EG y ASMD pueden mimetizar trastornos linfoproliferativos, su diagnóstico se ve dificultado, llevando a retrasos en el tratamiento adecuado. Los linfomas son los tumores hematológicos más frecuentes en enfermedades de depósito lisosomal, lo que refuerza la importancia de esta investigación en pacientes con esplenomegalia.

OBJETIVOS

- 1) Evaluar la presencia de Enfermedad de Gaucher (EG) y ASMD en pacientes con Linfoma No Hodgkin (LNH) y esplenomegalia (> 12 cm).
- 2) Determinar la viabilidad de implementar pruebas de detección sistemática de EG y ASMD en poblaciones con riesgo hematológico, especialmente en pacientes con LNH.
- 3) Contribuir al conocimiento sobre la relación entre enfermedades de depósito lisosomal y neoplasias hematológicas, promoviendo futuras investigaciones con mayor tamaño de muestra.

METODOLOGÍA

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el que se analizaron muestras de 23 pacientes con diagnóstico previo de LNH y esplenomegalia. El estudio se realizó durante el año 2024 en el Hospital Universitario de Burgos. Se localizó a los pacientes con los datos del Registro de enfermedades hematológicas de Castilla y León. El estudio fue presentado al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del área de Burgos y Soria y obtuvo su aprobación.

PROCEDIMIENTO

Se recolectaron muestras de sangre en gota seca (DBS) coincidiendo con una consulta médica en el año 2024, mediante extracción venosa o extracción capilar (Figura 1). Con una única muestra se realizó en paralelo el test enzimático y evaluación de biomarcadores. Se evaluó la actividad de β -glucosidasa ácida y esfingomielinasa ácida para detectar deficiencias asociadas a EG y ASMD. En la evaluación de biomarcadores se midieron Liso-GL1 para EG y Liso-SM para ASMD como indicadores específicos de cada enfermedad. En caso de un resultado positivo se realizaría el test genético correspondiente.

Figura 1. Tarjeta DBS con las muestras de sangre ("Dry Blood Spots") para envío al laboratorio

RESULTADOS

Se analizaron 23 pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) y esplenomegalia, con una mediana de edad de 66 años (rango de 25 a 89 años). Todos tenían esplenomegalia al momento del diagnóstico. El análisis de las muestras fue negativo para el despistaje de enfermedad de Gaucher (EG) o Déficit de Esfingomielinasa Ácida (ASMD) en la cohorte estudiada. La evaluación enzimática y de biomarcadores corroboró la ausencia de estas enfermedades en los sujetos analizados.

DISCUSIÓN

La EG es causada por un déficit de la enzima lisosomal β -glucosidasa ácida, cuya deficiencia conlleva la acumulación de glucosilceramida en el sistema reticuloendotelial. Se manifiesta clínicamente con hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia. Por otro lado, el ASMD es el resultado de mutaciones en el gen SMPD1, responsable de la producción de esfingomielinasa ácida, lo que provocando su acumulación en múltiples tejidos, especialmente en hígado y bazo, generando hepatoesplenomegalia (3). Su diagnóstico diferencial con patologías hematológicas, como el Linfoma No Hodgkin (LNH), es complejo debido a la similitud de sus manifestaciones clínicas. Ambas enfermedades pueden presentar esplenomegalia, citopenias y afectación ósea. Es fundamental el uso de biomarcadores específicos y pruebas enzimáticas para diferenciar estas enfermedades y orientar un manejo adecuado (4, 5). Aunque no se identificaron casos de EG o ASMD en la población analizada, la realización de este estudio se justifica por la alta prevalencia de linfomas en pacientes con enfermedades de depósito lisosomal. La similitud en las manifestaciones clínicas entre estas enfermedades y los linfomas resalta la importancia de incluir pruebas enzimáticas y biomarcadores en la evaluación de pacientes con esplenomegalia. Estudios adicionales con un mayor tamaño de muestra podrían aportar más evidencia sobre la posible coexistencia de estas enfermedades.

CONCLUSIONES

La posibilidad de coexistencia entre linfomas y enfermedades de depósito lisosomal debe ser considerada en pacientes con esplenomegalia y citopenias, y los estudios enzimáticos y biomarcadores son esenciales para un diagnóstico adecuado. Estudios adicionales con muestras más grandes y evaluaciones detalladas de las características clínicas y genéticas de los pacientes permitirán obtener más evidencia sobre la prevalencia y la interacción entre estas condiciones.

REFERENCIAS

1. Maria Domenica Cappellini et al. Similarities and differences between Gaucher disease and acid sphingomyelinase deficiency: An algorithm to support the diagnosis, European Journal of Internal Medicine, Volume 108, 2023, Pages 81-84, ISSN 0953-6205, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.11.028>
2. Rosenbloom BE et al. Cancer risk and gammopathies in 2123 adults with Gaucher disease type 1 in the International Gaucher Group Gaucher Registry. Am J Hematol. 2022 Oct;97(10):1337-1347. doi: 10.1002/ajh.26675. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36054609; PMC ID: PMC9541044.
3. Stiemann J et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017 Feb 17;18(2):441. doi: 10.3390/ijms18020441. PMID: 28218669;
4. Nguyen Y et al. La maladie de Gaucher: quand y penser ? [Gaucher disease: A review]. Rev Med Interne. 2019 May;40(5):313-322. French. doi: 10.1016/j.revmed.2018.11.012. Epub 2019 Jan 11.
5. Mistry PK et al. Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. Mol Genet Metab. 2017 Jan-Feb;120(1-2):8-21. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.11.006. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27916601;

4.30 USO DE AVATROMBOPAG EN TROMBOPENIA INMUNE. ESTUDIO EN VIDA DE REAL EN CASTILLA Y LEÓN

Gerardo Xavier Aguilar Monserrate - Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Gerardo Xavier Aguilar Monserrate¹, José Ramón González Porras², Tomás José González López³, Bianca Rafaela Mendoza Zambrano⁴, Shally Marcellini Antonio⁵, Lucía Guerrero Fernández⁶, Alejandro Llopis Giménez⁷, José María Bastidas⁸, Alex Cuzco Cevallos³, Pilar Fuertes García¹, Pablo García Jaén², Jhoana Carolina Delgado Torres³, María Jesús Peñarrubia Ponce¹

Hospital Clínico Universitario De Valladolid¹, Complejo Hospitalario Universitario De Salamanca², Complejo Asistencial Universitario De Burgos³, Complejo Asistencial De Segovia⁴, Hospital Santos Reyes De Aranda De Duero⁵, Complejo Asistencial Universitario De Palencia⁶, Hospital Universitario Río Hortega⁷

INTRODUCCIÓN

Los análogos del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) estimulan al receptor de la TPO (c-MPL) de los megacariocitos y progenitores hematopoyéticos para aumentar la producción de plaquetas. Desde la llegada de Avatrombopag, gracias a la vía de administración, su perfil fármaco-cinético y dinámico ha mejorado la adherencia y los resultados en el tratamiento de la PTI refractaria.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de Avatrombopag en pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI). Se analizaron las líneas previas y posteriores de tratamiento, el tiempo hasta la mejor respuesta, la tasa de respuesta sostenida y los factores asociados a la discontinuación del tratamiento. Además, se compararon los tiempos de respuesta y la persistencia terapéutica con otros agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico con la colaboración de 7 hospitales de Castilla y León. Se han analizado pacientes con PTI tratados con Avatrombopag, las respuestas obtenidas, líneas de tratamiento, requerimiento de anticoagulación, motivo de discontinuación, efectos adversos, cambio de tratamiento y proporción de respuesta sostenida. Según el conteo absoluto de plaquetas (APC) tras haber iniciado el tratamiento se establecieron las respuestas en: Sin Respuesta <30.000/uL, Respuesta Parcial con dos cortes >30.000/uL, >50.000/uL y Respuesta Completa >100.000/uL; mientras que respuesta sostenida se estableció como APC >60.000/uL durante más de 6 meses sin requerir tratamiento. Está Diseñado y aplicado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki con la aprobación de Comité de Ética de la investigación con medicamentos de las áreas de salud de Valladolid (PI-25-46-C). El análisis estadístico se llevó a cabo con IBM SPSS statistics v29.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 62 pacientes con PTI tratados con Avatrombopag. La mediana de edad al diagnóstico fue de 64 años (RI: 29). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de Avatrombopag fue de 41 meses (RI: 94) y la mediana de líneas de tratamiento previas fue 3 (RI: 2). En el 33.3% (n=21) y en el 31.7% (n=20) de los pacientes se utilizó previamente dos y un TPO-RA diferentes a Avatrombopag respectivamente.

En cuanto a la línea de tratamiento, Avatrombopag se utilizó en primera línea en el 1.6%, en segunda línea en el 31.7%, en tercera línea en el 25.4% y en líneas más avanzadas en el 41.3%. El 36.5% (n = 23) de los pacientes recibieron Avatrombopag en combinación con otros tratamientos, principalmente corticoides (20.6%) e inmunosupresores. Los tiempos desde el diagnóstico de PTI hasta el inicio de otros tratamientos diferentes al Avatrombopag fueron: Rituximab, 86 meses (RI: 151, n = 13); inmunosupresores, 54.5 meses (n = 4); Eltrombopag, 11 meses (RI: 121, n = 28); Romiplostin, 20 meses (RI: 84, n = 35); Fostamatinib, 41 meses (RI: 77, n = 22).

La tasa de respuesta con Avatrombopag mostró que 71.4% de los pacientes (n = 45) alcanzaron una cifra de plaquetas >100,000/uL, 12.7% (n = 8) >50,000/uL y 1.6% (n = 1) >30,000/uL. Un 14.3% (n = 9) no presentaron respuesta. La mediana de tiempo hasta la máxima respuesta con Avatrombopag fue de 38.5 días (RI: 84.5, n = 54). Al revisar los tiempos de respuesta con otros tratamientos diferentes al Avatrombopag comprobamos que con Eltrombopag fue de 28 días (RI: 123, n = 19), con Romiplostin 76 días (RI: 237, n = 29) y con Fostamatinib 82 días (RI: 278, n = 13) (p=0.107).

Se documentó respuesta sostenida en 13 pacientes (20.6%), atribuida a Avatrombopag en 4 casos (6.3%), Rituximab en 4 casos (6.3%) y a la combinación de corticoides e inmunoglobulinas en 1 caso (1.6%). En el 15.9% (n = 10) de los casos se reportaron efectos adversos con Avatrombopag, siendo menor que con Eltrombopag (20.6%, n = 13), Romiplostin (7.9%, n = 5) y Fostamatinib (6.3%, n = 4) (p=0.107).

El 56% (n = 29) de los pacientes suspendieron Avatrombopag. Las razones principales fueron: Pérdida de respuesta: 19% (n = 12), Ausencia de respuesta: 11.1% (n = 7) y Efectos adversos: 4.8% (n = 3). En el momento del análisis, el 50.8% de los pacientes continuaban en tratamiento con Avatrombopag.

CONCLUSIONES

En este estudio retrospectivo y multicéntrico, Avatrombopag mostró una alta tasa de respuesta en pacientes con PTI, con un 71.4% alcanzando >100,000/uL y una mediana de tiempo hasta la máxima respuesta de 38.5 días (RI: 84.5). Comparado con otros agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA), el tiempo hasta la respuesta fue más corto con Eltrombopag y más largo con Romiplostin, aunque sin diferencias significativas.

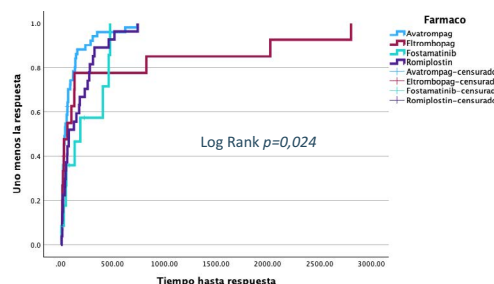
A pesar de una tasa de discontinuación del 56%, la principal causa fue la pérdida de respuesta (19%), en línea con lo reportado en series previas de TPO-RA. La tasa de efectos adversos fue menor con Avatrombopag (15.9%) en comparación con Eltrombopag (20.6%) y Romiplostin (7.9%).

El análisis de líneas terapéuticas revela que Avatrombopag se utilizó predominantemente en segunda (31.7%) y tercera línea (25.4%), lo que sugiere su rol en pacientes refractarios a tratamientos previos. Además, el 46% de los pacientes permanecían en tratamiento en el momento del análisis, lo que sugiere una adecuada tolerabilidad y persistencia terapéutica.

Desde un punto de vista bioestadístico, la variabilidad observada en los tiempos hasta la respuesta y la alta dispersión en la mediana de duración del tratamiento sugieren la necesidad de análisis adicionales para identificar predictores de respuesta sostenida. En particular, futuros estudios con modelos de regresión multivariante podrían evaluar el impacto de variables clínicas y moleculares en la eficacia de Avatrombopag, optimizando así su posicionamiento dentro del algoritmo terapéutico de la PTI.

	Línea Previa a Avatrombopag	Línea Posterior a Avatrombopag
Corticoides	18 (28.6)	-
Eltrombopag	12 (19)	-
Fostamatinib	5 (7.9)	11 (17.5)
Rituximab	5 (7.9)	4 (6.3)
Romiplostin	20 (31.7)	6 (9.5)
Ninguno	1 (1.6)	-
Esplenectomía	-	1 (1.6)
Otros IS	-	1 (1.6)
Mezagitamb	-	1 (1.6)

Máxima Respuesta alcanzada				
	Avatrombopag (%)	Eltrombopag (%)	Romiplostin (%)	Fostamatinib (%)
Sin Respuesta	9 (14.3)	6 (9.5)	4 (6.3)	7 (11.1)
>30.000/uL	1 (1.6)	1 (1.6)	0	3 (4.8)
>50.000/uL	8 (12.7)	1 (1.6)	0	2 (3.2)
>100.000/uL	45 (71.4)	19 (30.2)	31 (49.2)	10 (15.9)
Línea utilizada				
	Avatrombopag 63 (100%)	Eltrombopag 29 (46%)	Romiplostin 38 (60.3%)	Fostamatinib 23 (36.5%)
1ª Línea	1 (1.6)	-	2 (3.2)	-
2ª Línea	20 (31.7)	16 (25.4)	13 (20.6)	2 (3.2)
3ª Línea	16 (25.4)	8 (12.7)	13 (20.6)	3 (4.8)
4ª Línea	10 (15.9)	3 (4.8)	6 (9.5)	5 (7.9)
5ª Línea	8 (12.7)	-	2 (3.2)	6 (9.5)
6ª Línea	4 (6.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (6.3)
7ª Línea	1 (1.6)	-	-	2 (3.2)
8ª Línea	1 (1.6)	1 (1.6)	-	-
9ª Línea	1 (1.6)	-	-	-
10ª Línea	-	-	-	-
11ª Línea	1 (1.6)	-	-	-
12ª Línea	-	-	-	-
13ª Línea	-	-	-	1 (1.6)



XLIII CONGRESO ANUAL

SCLHH

ÁVILA 2025

ORGANIZA:



SOCIEDAD CASTELLANO - LEONESA
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA