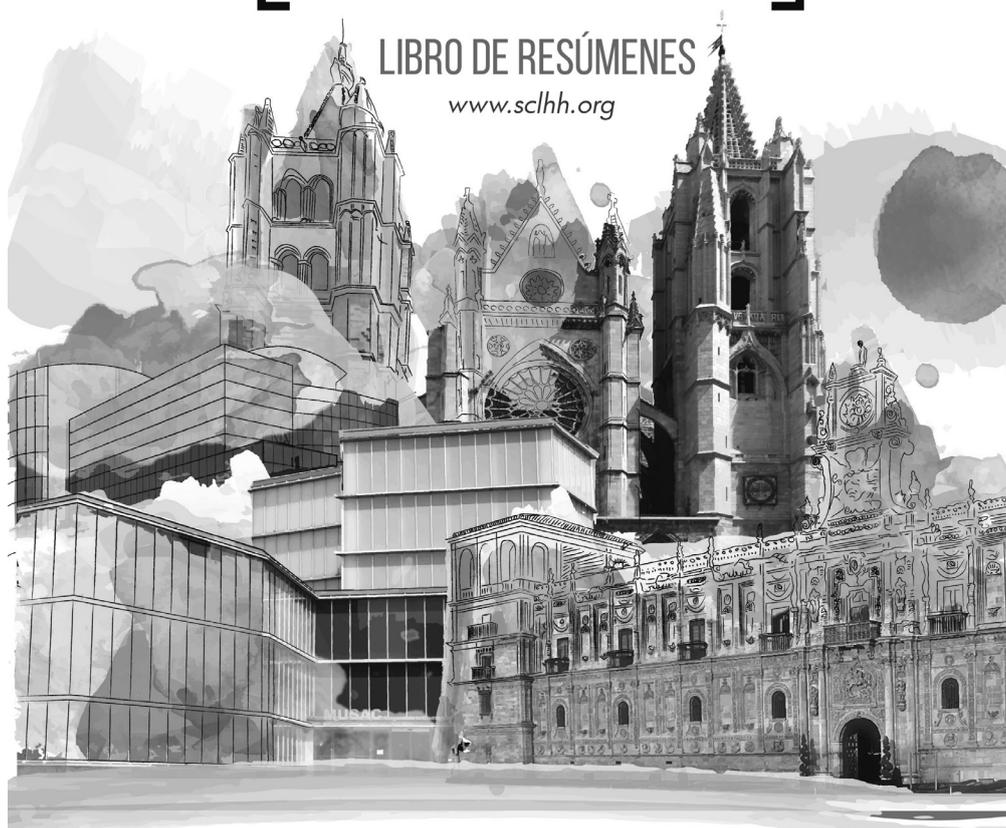


★ XXXV CONGRESO ANUAL DE ★
LA SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA DE

HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

LIBRO DE RESÚMENES

www.sclhh.org





ÍNDICE

CASOS CITOLÓGICOS

- PANCITOPENIA EN PACIENTE INMUNODEPRIMIDO..... 7
- SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON HALLAZGO INESPERADO QUE CONDICIONA EL PRONÓSTICO 10
- VARÓN JOVEN CON DÉBUT ATÍPICO DE SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO: TRES POBLACIONES DEL MISMO CLON..... 13

PONENCIAS

- REVISIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2016 DE LAS NEOPLASIAS MIELOIDES 19
- ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO QUELANTE PARA LA SOBRECARGA FÉRRICA 22
- LA TROMBOSIS EN LA TROMBOPENIA INMUNE PRIMARIA: ¿NACE O SE HACE? 28
- INFECCIONES EMERGENTES TRANSMITIDAS POR LA TRANSFUSIÓN 30
- LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA EN EL PACIENTE ANCIANO CON PROCESOS COMÓRBIDOS 32
- LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA..... 34
- PROGRAMA CAR 39

COMUNICACIONES CIENTÍFICAS SELECCIONADAS PARA PRESENTACIÓN ORAL

- FACTORES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL, SUPERVIVENCIA GLOBAL Y TRANSFORMACIÓN A LMA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SMD del (5q) E INDEPENDENCIA TRANSFUSIONAL AL DIAGNÓSTICO..... 43
- PAPEL DEL TRATAMIENTO HIPOMETILANTE EN EL MANEJO DE LAS RECAÍDAS PRECOCES POST TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SMD O LMA 46
- TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LINFOMA DE HODGKIN. EXPERIENCIA DE UN CENTRO. 49
- TROMBOSIS RELACIONADA CON CATÉTER CENTRAL DE INSERCCIÓN PERIFÉRICA (PICC) EN 230 PACIENTES HEMATOLÓGICOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO. 52
- LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA COMO MÉTODO EFICAZ Y SEGURO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN FÚNGICA PULMONAR EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO 56

CASOS CLÍNICOS SELECCIONADOS PARA PRESENTACIÓN ORAL

- CASO DE MASTOCITOSIS SISTÉMICA KIT NEGATIVO ASOCIADA A LNH-DCG-B 61
- PELIOSIS HEPÁTICA, FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) Y LINFOMA FOLICULAR 65
- LINFOMA T FOLICULAR CON POBLACIÓN B CLONAL Y VEB NEGATIVO COEXISTIENDO CON PLASMOCITOMAS EN REMISIÓN COMPLETA 68
- DEGENERACIÓN CEREBELOSA PARANEoplásica COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE LINFOMA DE HODGKIN 74
- HEMORRAGIA MAYOR EN PACIENTE CON FENOTIPO ERITROCITARIO INFRECLENTE PREVIAMENTE NO CONOCIDO Y MEMORIA INMUNOLÓGICA FRENTE ANTÍGENO PÚBLICO: RESPUESTA INMUNE SECUNDARIA ANTI- RH 17 78

PÓSTERS

| | |
|---|-----|
| • ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA EN PACIENTES CON DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA VENTRICULAR DE TERCERA GENERACIÓN. | 85 |
| • ESTUDIO DESCRIPTIVO DE INDICACIÓN DE TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATIES SEGÚN LA AABB EN EL HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA | 88 |
| • EVALUACIÓN DE LA ESCALA SAME-TT2R2 PARA LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN NUESTRO ENTORNO | 91 |
| • REVISIÓN DE LOS LINFOMAS CEREBRALES PRIMARIOS DIAGNOSTICADOS EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS (2001-2015) EN UN ÚNICO HOSPITAL | 94 |
| • PRESENTACIÓN POCO FRECUENTE DE LNH DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B..... | 97 |
| • TRANSFORMACIÓN POCO FRECUENTE DE UNA LLC..... | 101 |
| • UN HALLAZGO INUSUAL EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO | 104 |
| • LINFOMA PLASMABLÁSTICO CEREBRAL PRIMARIO. A PROPÓSITO DE UN CASO | 107 |
| • INFILTRACIÓN CUTÁNEA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE UNA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA | 110 |
| • AFECTACIÓN DEL SNC EN LINFOMA B DIFUSO DE CELULA GRANDE | 113 |
| • RECHAZO DE TRASPLANTE CARDIACO MEDIADO POR ANTICUERPOS: CÓMO ACTUAR | 117 |
| • SER MADRE CON SAF: COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS | 120 |
| • ELECCIÓN DEL INHIBIDOR DE TIROSINA CINASA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: UNA CUESTIÓN DE POTENCIA, EFECTOS ADVERSOS, INTERACCIONES Y OTRAS SORPRESAS A PROPÓSITO DE UN CASO | 124 |
| • TRASLOCACIÓN BCR ABL EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA. A PROPÓSITO DE UN CASO | 127 |
| • RECIDIVA CON INFILTRACIÓN DÉRMICA POR LINFOMA NO HODGKIN T ANAPLÁSICO. EFECTO DEL RETRATAMIENTO CON BRENTUXIMAB. | 130 |
| • METRORRAGIA COMO DEBUT DE TROMBOPENIA AMEGACARIOCÍTICA ADQUIRIDA | 132 |
| • PROCESO LINFOPROLIFERATIVO TIPO LLC B QUE DEBUTA CON AFECTACIÓN DE SNC VEB + | 135 |
| • LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO EN RECAÍDA, NUEVAS APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS..... | 138 |
| • ENFERMEDAD POR CRIOAGLUTININAS SECUNDARIA A INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR: UNA COMPLICACIÓN INFRECUENTE DE UNA ENFERMEDAD FRECUENTE | 141 |
| • MIELOMA MÚLTIPLE CON HALLAZGO INESPERADO EN MÉDULA ÓSEA | 144 |
| • VARÓN CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA BAJO TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO Y ÁCIDO TRANSRETINOICO POR LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA | 147 |
| • LINFADENITIS GRANULOMATOSA NO NECROTIZANTE TRAS LA REALIZACIÓN DE UN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN UNA PACIENTE CON LINFOMA DE HODGKIN EN PRIMERA RECAÍDA..... | 151 |
| • PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA EN EL SENO DE ESCLERODERMIA SISTÉMICA. A PROPÓSITO DE UN CASO | 155 |
| • PRESENTACIÓN ATÍPICA DE UN PACIENTE CON SINDROME LINFOPROLIFERATIVO T CD4 +. | 159 |
| • DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA DURANTE EL EMBARAZO..... | 161 |
| • NIVOLUMAB COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN LINFOMA DE HODGKIN RECIDIVANTE. | 163 |
| • ENFERMEDAD HEMOLÍTICA GRAVE DEL RECIÉN NACIDO POR ISOINMUNIZACIÓN ANTI-D | 166 |



CASOS CITOLÓGICOS

XXXV CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA 2017

PANCITOPENIA EN PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

P. González, B. Ballina, F. Rondón, M. Fuertes, J. Sánchez-Real, F. Ramos, J.A. Rodríguez.

Complejo Asistencial Universitario de León.

RESUMEN DEL CASO

Varón de 68 años que ingresa por un episodio febril con infección del tracto urinario.

A. personales: Granulomatosis de Wegener de 9 años de evolución que debutó con afectación pulmonar y renal, tratada inicialmente con Ciclofosfamida y Prednisona, posteriormente Azatioprina, Prednisona y Rituximab. Ca de tiroides hace 30 años tratado con cirugía y yodo radiactivo e hipotiroidismo secundario. Hemocromatosis hereditaria. HTA y dislipemia.

Pancitopenia de 1 año de evolución (hasta 1.600 leuc./mm³ con 750 neut., 7.4 g/dL de Hb y 73.000 plaq./mm³) bajo tratamiento con Azatioprina por lo que precisó ajuste de tratamiento inmunosupresor y soporte transfusional.

Ingreso: presentó deterioro progresivo de la función renal atribuida a reactivación de E. de Wegener y necesitó recambios plasmáticos y hemodiálisis. En el momento del ingreso presentaba leucopenia leve y la cifra de hemoglobina y plaquetas se mantenían estables (3.600 leuc./mm³ con 2.900 neut., Hb 7.7 g/dL y 67.000 plaq./mm³), pero sufrió un descenso progresivo de la cifra de plaquetas y aparición de células blásticas en sangre periférica, por lo que se realizó un estudio medular.

E. física: Sin lesiones hemorrágicas. Sin adenopatías, masas ni visceromegalias.

Exploraciones complementarias:

Hemograma: Leuc. 3.700/mm³ (11% de blastos, 73% S, 12% L, 4% M), Hb 10.2 g/dL y plaq. 24.000/mm³. **Frotis:** hipogranularidad neutrofílica moderada, formas pseudo-Pelger ocasionales.

Bioquímica: Crea 4.25 mg/dL, A. Ur. 7.1 mg/dL, LDH 2.195 U/L, IgG 215, IgA 65 e IgM 10 mg/dL, ferritina 7.935 ng/mL, resto normal.

Ecocardiograma: Dilatación ventricular izquierda, frac. de eyección conservada, enfermedad valvular aórtica con regurgitación aórtica severa.

Estudio de MO: Medulograma hiper celular con blastosis (75.2%) con dos poblaciones: 1) Tamaño intermedio-grande con relación N/C intermedia-alta, núcleo de cromatina semiinmadura con nucléolos ocasionales, citoplasma con intensa basofilia, agranular y con vacuolización muy frecuente, sugestivos de estirpe eritroide. 2) Tamaño pequeño e intermedio, relación N/C intermedia, núcleo de cromatina semiinmadura con nucleolos frecuentes, citoplasma basófilo, agranular y con mamelones citoplasmáticos muy frecuentes, sugestivos de estirpe megacariocítica. Sin bastones de Auer en ninguna de las dos poblaciones. Blastos y macrófagos con fenómenos frecuentes de hemofagocitosis. Diseritropoyesis, disgranulopoyesis y distrombopoyesis. **T. Perls:** Hierro de depósitos preservado y eritroblástico ausente. Citoquímica: MPO -; PAS + 47% en gránulo intermedio-grueso; ANAE + difuso que no inhibe con FINa. **CMF:** marcadores citoplasmáticos: cMPO+débil, cCD3-, cCD79a-; antígenos precursores: TdT-, CD34-, HLA DR-, CD117 +; mielomonocíticos: CD13-, CD33+, CD123-, CD16-, CD11b-; granulocítico: CD15-; monocítico: CD14-,



CD64-, CD36+; megacariocítico: CD61-; linfoides: CD19-, CD7-; otros: CD45+d, CD56-, CD71+, 7.1-, CD10-, CD22-, CD38-. **Citogenética:** Cariotipo complejo con 5 anomalías (46,X,-Y,-4,del(6)(q13),add(11)(p13),+2mar [18]), monosómico. Biología molecular: WT1+, sin mutación en NPM1 ni FLT3-ITD. Anatomía patológica: infiltración importante por células inmaduras, con relación N/C aumentada, cromatina gruesa y nucleolo evidente. Fibrosis grado 2. Inmunohistoquímica: P53+, CD34-, Tdt -, F.VIII -, Glicoforina -.

Diagnóstico y evolución

Con el diagnóstico de leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento (LMA-T) con cariotipo complejo, tras discutir los aspectos éticos en sesión clínica, se inició 5-Azacitidina. El paciente sólo llegó a recibir un ciclo, con evolución desfavorable y falleció a las 3 semanas tras múltiples complicaciones.

DISCUSIÓN

La exposición a agentes citotóxicos y radiaciones aumenta el riesgo de desarrollar neoplasias mieloides. Se reconocen dentro de la clasificación de la OMS como patologías con entidad propia y dentro del apartado de neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento, que incluyen leucemia mieloide aguda (LMA-t), síndrome mielodisplásico (SMD-t) y síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa (SMD/NMP-t).

Representan hasta un 10-20% de todos los casos de LMA, SMD y SMD/NMP. La incidencia varía de acuerdo a la enfermedad de base, el tiempo de exposición y la dosis recibida. La edad media de presentación es de 61 años. Puede haber una predisposición hereditaria relacionada con mutaciones en los genes de reparación del ADN (BCRA 1/2, TP53).

Suelen presentarse con síntomas similares a una LMA o un SMD de novo, con predominio de los signos y síntomas relacionados con las citopenias.

En la clasificación inicial de la OMS de 2001 se distinguían dos grupos con características diferentes dependiendo del agente implicado, aunque en la actualización de 2008 no se mantienen porque en la práctica es difícil de aplicar al existir pacientes que están expuestos a agentes de ambos grupos. En la reciente revisión de 2016 no ha habido cambios en este aspecto.

En los casos relacionados con *Agentes alquilantes o radioterapia* el periodo de latencia es de 5 a 7 años y dependen de la dosis acumulada y la edad del paciente. Con frecuencia se inician como un SMD que puede evolucionar a LMA y es menos frecuente que debute como una leucemia aguda. Se asocian anomalías cromosómicas complejas y monosomías 5 y 7, de mal pronóstico. En los relacionados con *Inhibidores de la topoisomerasa II* el periodo de latencia es menor (de 1 a 3 años) y con frecuencia debutan como una LMA y rara vez como SMD o SMD/NMP. Son características las anomalías del 11q23 como t(9;11) o del 21q22 como t(8:21) y/o t(3:21).

Aunque se ha descrito cierta asociación a determinados tipos morfológicos de la clasificación FAB, en el caso de los agentes alquilantes y radiaciones con los subtipos M1 y con menor frecuencia M4, M5, M6 o M7 y en los asociados a topoisomerasa II con M4 y M5 y muy poco frecuente M3; en muchas ocasiones es difícil la asignación a una categoría FAB o como en nuestro caso presentar hallazgos sugestivos de varias.

La recomendación de la OMS es diagnosticarlas en la categoría que le corresponda (LMA, SMD) según criterios morfológicos seguida de -t (relacionada con el tratamiento) y añadir las alteraciones citogenéticas presentes por sus implicaciones pronósticas.



INTERÉS DEL CASO

Nos pareció interesante dar a conocer este caso debido a su complejidad diagnóstica a nivel citomorfológico; al presentar dos poblaciones de blastos de características morfológicas diferentes y fenómenos importantes de hemofagocitosis que podían orientar a células leucémicas de diferentes estirpes, sin poder asignar la leucemia a una categoría morfológica concreta. Esto nos hace resaltar la importancia de una adecuada historia clínica con antecedentes personales, que en este caso fue clave para la clasificación.

Aunque la citomorfología sigue siendo la base del diagnóstico de las LMA, para su clasificación definitiva según los criterios OMS es necesario conocer los antecedentes personales del paciente y disponer de información citogenética. El antecedente de la exposición a agentes tóxicos nos permitirá, como en nuestro caso, el diagnóstico de LMA relacionada con el tratamiento; así como el antecedente de SMD, el diagnóstico de LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia. Por otro lado, la información citogenética es imprescindible para el diagnóstico de LMA con alteraciones citogenéticas recurrentes y puede conducir al diagnóstico de algunas LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia.

Bibliografía

Swerdlow, S. (2008). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 1st ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer. p. 127-129; 130-139.

The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. p. 13

Woessner Casas, S. and Florensa Brichs, L. (2006). La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 1st ed. [Madrid]: Acción Médica. P 382-384.

Hatano, K., Nagai, T., Matsuyama, T., Sakaguchi, Y., Fujiwara, S., Oh, I., Muroi, K. and Ozawa, K. (2015). Leukemia Cells Directly Phagocytose Blood Cells in AML-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Report and Review of the Literature. *Acta Haematologica*, 133(1), pp.98-100.



SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON HALLAZGO INESPERADO QUE CONDICIONA EL PRONÓSTICO

M. Castellanos¹; M. Bourgeois¹; T. Lado¹; C. De Ramón¹; A. González¹; C. Bombín¹; E. Zato¹;
B. Cidoncha²; A. Cantalapiedra²; MJ. Peñarrubia¹.

¹Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ²Hospital Universitario Río Hortega.

RESUMEN DEL CASO:

Varón de 61 años. Sin antecedentes de interés. No alergias medicamentosas conocidas. Tratamiento: Zolpidem 10 (0-0-1), Duphalac ocasional. Asintomático.

Remitido a consulta de Hematología por anemia y leucopenia con neutropenia.

ANALITICA: Hb 10,4 gr/dL, VCM 102 fl, leucocitos 1840 (520 neutrófilos), plaquetas 116000.

Se realiza con fecha (14/08/2013) aspirado de médula ósea (MO):

MIELOGRAMA: MO rica. Relación Mielo-Eritroide normal. Displasia trilineal.

Presencia de 3% de Blastos Mieloides. Presencia de 5% de Células ATIPIICAS: unas de tamaño intermedio, relación núcleo citoplasmática intermedia, núcleo excéntrico con una prolongación citoplasmática unipolar, cromatina laxa, alguno con nucleolo; y otras con relación núcleo citoplasmática más alta, núcleo ovalado de cromatina laxa con un nucleolo y citoplasma basófilo agranular.

FENOTIPO: Incremento de células inmaduras CD34+. Parada madurativa serie granulocítica. Rasgos de displasia serie monocítica y eritroide. 3,3% de células CD34+ (67% mieloides). Se detecta un 3,7% de células dendríticas con inmunofenotipo patológico (CD34-/+; CD117-/+; CD22-; CD36-). Compatible con SMD.

CARIOTIPO: 46XY [20].

HIS: Normal sondas 5q, 7q, 8, 20q.

DIAGNOSTICO: SINDROME MIELODISPLASICO con 3% de blastos mieloides y 5% de Células Dendríticas Patológicas. (OMS 2008: CRDM, considerando 3% blastos mieloides; AREB-I, 8%, considerando también las células dendríticas).

IPSS intermedio1; WPSS bajo(CRDM)/ intermedio(AREB-I): IPSS-R bajo.

Se decide seguimiento estrecho ya que esta asintomático y presenta SMD de bajo riesgo, pero sin olvidar la población de células dendríticas, por lo que se realiza tipaje HLA siendo su hermano compatible.

En el seguimiento se detecta en analítica descenso de cifra de hemoglobina, acompañado de importante astenia, sin precisar soporte transfusional.

ANALITICA: Hb 8,4 gr/dL, VCM 91,2 fl, leucocitos 2040 (520 neutrófilos), plaquetas 130000.

Se realiza con fecha (12/02/14) nuevo aspirado de médula ósea:

MIELOGRAMA: MO hiper celular. Displasia marcada trilineal. Presencia de 3% de Blastos Mieloides y 8% de células dendríticas. (OMS 2008: CRDM, considerando 3% blastos mieloides; AREB-II, 11% considerando también las células dendríticas).



FENOTIPO: 2,23% de células CD34+. Y 5,1% de células dendríticas con inmunofenotipo patológico (CD34-/+; CD117-/+; CD22-; CD36-).

IPSS intermedio; WPSS bajo(CRDM)/alto(AREBII); IPSS-R bajo(3%)/alto(11%).

Dado el aumento de células dendríticas y el empeoramiento de anemia se decide iniciar tratamiento intensivo. Apoyándonos en la agresividad y mal pronóstico de las Neoplasias de Células Dendríticas se inicia esquema FLAG-IDA seguido de Trasplante Alogénico de Hermano HLA idéntico.

Tras tratamiento quimioterápico, pre-trasplante se realiza (31/03/2014) MO:

MIELOGRAMA: MO hiper celular. Displasia trilineal. Presencia de 1% de blastos mieloides + 1% de células dendríticas. MO en RC morfológica.

FENOTIPO: 0,8% de células dendríticas (CD22- CD36- CD117 +/- CD34-).

El 29/04/2014 ingresa para trasplante alogénico de donante (hermano) con identidad HLA completa clases I y II (A, B, C y DRB1), CMV D/R positivo/positivo. Acondicionamiento tipo FLU/BU. Infusión de 4,22 millones CD34/Kg.

Profilaxis de EICH con METOTREXATE y CICLOSPORINA. No datos de EICH. Quimerismo completo desde día +30, mantenido.

ANALÍTICA: Hb 14,7 g/dl; leucocitos 5800 (2600 neutrófilos); plaquetas 139000.

Actualmente, más de 2 años postrasplante, asintomático, sin tratamiento.

DISCUSIÓN:

- **Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD)** son un conjunto heterogéneo de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas. Presentan citopenias, hematopoyesis ineficaz, alteraciones morfológicas celulares (displasia), con médula ósea normo o hiper celular.

-El GESMD* recomienda emplear los índices pronósticos IPSS, WPSS, IPSS-R para establecer el pronóstico y seleccionar el tratamiento adecuado.

A. Alto riesgo: (mediana de SG <30 meses)

- IPSS intermedio-2 y alto y/o WPSS y/o IPSS-R alto y muy alto.
- IPSS intermedio-1 y/o WPSS y/o IPSS-R intermedio con 1 o más características (anomalía citogenética de riesgo alto o muy alto; plaquetas <30000; PMN <500; mielofibrosis grado 2-3).

B. Bajo riesgo: (mediana de SG >30 meses): no incluidos en alto riesgo.

- El tratamiento en los SMD de Bajo riesgo tiene como intención mejorar la sintomatología y calidad de vida. Entre ellos están: soporte transfusional y tratamiento quelante; agentes estimulantes de la eritropoyesis; Lenalidomida; tratamiento inmunosupresor.

- El objetivo del tratamiento activo en los SMD de Alto riesgo es prolongar la supervivencia y modificar la historia natural de la enfermedad. Las opciones terapéuticas son: tratamiento de soporte; agentes hipometilantes (Azacitidina y Decitabina); quimioterapia tipo LMA; Trasplante Alogénico de progenitores hematopoyéticos; Lenalidomida.

- **La Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides Blásticas**, es una neoplasia hematológica rara, clínicamente agresiva. En 2008 se incluyó en la clasificación de la WHO en las Neoplasias Mieloides y Leucemias Agudas, manteniéndose en 2016.



- Su incidencia es desconocida. Aparece en cualquier edad, pero más en adultos que en niños, mediana 65-67 años, ligera predominancia en hombres.
- Puede presentarse como entidad única o asociada a otras neoplasias hematológicas (10-20%) como SMD, LMA, LMC, LMMC.
- Surge de los precursores mieloides de células dendríticas plasmocitoides de la MO.

Estas Células son de aspecto blástico, tamaño intermedio, núcleo de cromatina fina, un nucleolo generalmente único y centrado, citoplasma amplio, basófilo y agranular.

Precisa diagnóstico por Citometría de Flujo. Son Células POSITIVAS para CD4, CD56 y CD123, con NEGATIVIDAD para marcadores de línea mieloide y linfocito B o T.

El cariotipo es anormal en el 50-60 % casos. Se han descrito mutaciones en FLT3, RUNX2, TET2 y TP53.

- Se manifiesta como lesiones cutáneas con o sin afectación de MO; o puede presentarse exclusivamente como diseminación leucémica. Las lesiones cutáneas son marrones-violáceas (similar a hematomas), placas o tumores, únicas o diseminadas.

La forma leucémica presenta en SP y/o MO células atípicas, con o sin leucocitosis, anemia, trombopenia, adenopatías y hepatoesplenomegalia.

- Se desconoce qué factores son más importantes en el pronóstico de la enfermedad.
- No existen guías de consenso de tratamiento, solo estudios retrospectivos. Todos ellos sugieren que el mayor beneficio en SG y SLE se obtiene con tratamiento de quimioterapia tipo LLA, seguido de Trasplante Alogénico en 1ª Remisión Completa.

Se obtienen SG 3 años 40-60% y SLE 3 años de 45%.

BIBLIOGRAFIA:

- Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Haematologica, vol. 97, suplemento 5, abril 2012.
- Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: From Origin of the Cell to Targeted Therapies. Kamel Laribi, et al. Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) 1357-1367.
- Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm of the skin associated with myelodysplastic syndrome. Kong, Qing-Tao, et al. Dermatology online journal 21(3) 2015.
- Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm in first complete remission: an effective therapy for a rare disease. Uday Deotare, et al. Letter to the editor. Leukemia & Lymphoma, 2015.
- Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Jill M. Sullivan and David A. Rizzieri. Hematology 2016.
- Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Livio Pagano, et al. Haematologica 2013; 98(2)



VARÓN JOVEN CON DÉBUT ATÍPICO DE SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO: TRES POBLACIONES DEL MISMO CLON

Mónica Baile, Álvaro Veiga, Nerea Arratibel, Alejandro Avendaño, Almudena Navarro, Dolores Caballero, Norma Gutiérrez, Alejandro Martín, Belén Vidriales, Noemi Puig, Ramón García y María Díez-Campelo.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico de Salamanca.

MOTIVO DE CONSULTA

Varón de 45 años con único antecedente de hipercolesterolemia familiar en tratamiento con estatina y ezetimibia, derivado de manera urgente a nuestro Servicio para realización de biopsia ósea por cuadro de astenia, dolor torácico, hemoptisis ocasional, pérdida de 5 kg de peso y sudoración nocturna de casi tres meses de evolución asociado a alteraciones hematimétricas (leucocitosis a expensas de monocitosis con anemia y trombopenia). A la exploración física destacaba palidez cutáneo-mucosa, adenopatías cervicales bilaterales y axilares bilaterales no dolorosas de 1-3 cm de diámetro, soplo sistólico polifocal y esplenomegalia levemente dolorosa de dos traveses de dedo.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (sólo parámetros alterados)

Hemograma: Hematíes Sangre $3.36 \times 10^6/\mu\text{L}$, Hemoglobina 8.5g/dL, Hematocrito 26.7%, RDW 15.8%, Reticulocitos $24.30 \times 10^9/\text{L}$, Leucocitos $10.96 \times 10^3/\mu\text{L}$, Monocitos $2.56 \times 10^3/\mu\text{L}$, Plaquetas $41.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, VSG 136.

Bioquímica: Urato 7.8 mg/dL, LDH 901U/L, Transferrina 195.0mg/dL, RST 23.74mg/L, IST 12.5%. PCR 13.42mg/dL, Beta-2M 5.29mg/L. Col 213mg/dL, TGC 172 mg/dL.

Proteinograma sérico y en orina: Albúmina 3.48 g/dL, Componente Monoclonal 1.19 g/dL, Inmunoglobulina A Suero 19 mg/dL, Inmunoglobulina M Suero 1650 mg/DI.

PET/TAC (6/10/16): Focos hipermetabólicos por infiltración ganglionar en ambas cadenas látero-cervicales de 1,2 x 1,2 cm (SUVmax= 6,7); ambas cadenas axilares de 3,0 x 1,0 cm (SUVmax= 10,7); hilio hepático y retroperitoneo (SUVmax= 4,6); ambas cadenas ilíacas primitivas (SUVmax= 3,9); y ambas cadenas inguinales (SUVmax= 5,1), subcentimétricos. Esplenomegalia (21,2 cm de diámetro CC) con incremento difuso de actividad (SUVmax= 5,3). Incremento difuso de elevada intensidad metabólica en médula ósea. Resumen: Infiltración ganglionar supra e infradiafragmática e infiltración de médula ósea. Probable infiltración esplénica.

ESTUDIOS HEMATOLÓGICOS

Frotis de sangre periférica: Serie roja: leve anisocitosis, 1 EB/100 CB. Trombopenia real sin dismorfias. Fórmula manual: metas 1%, cay 2%, seg 35%, eo 1%, ba 2%, monocitos 3% y linfocitos 56% de los cuales 37% con morfología normal y un 19% con morfología atípica: linfocitos maduros de tamaño grande con citoplasma débilmente basófilo y amplio sin inclusiones ni vacuolas y núcleo central con cromatina condensada sin escotaduras, algunos con nucleolo.



Inmunofenotipo (CMF) en sangre periférica: 40.07% linfocitos B: 0.24% normales y policlonales y 39.83%, clonales kappa, con 3 poblaciones fenotípicamente diferentes: P1 (18.5%): pequeña, CD5-, CD38-, CD20+. P2 (17.6%): grande, CD5+d, CD38-, CD20++. P3 (3.8%): grande, CD5-, CD38+, CD20+++.

Biopsia ganglionar (adenopatía axilar derecha): proceso linfoproliferativo maduro con diferenciación plasmocítica y numerosos cuerpos de Russell y ocasionales de Dutcher, que se acompaña de una población de células B de tamaño intermedio con alto índice proliferativo. CD20+; PAX5+; CD3-; CD5-; CD10-; Bcl 6-; MUM-1+; CD38+; CD138+; Bcl2+(>70%); C-MYC+; CD30-; IgM+. Índice proliferativo (ki67, mib1): +/- 60% en conjunto. P53 +.

CMF biopsia ganglionar: 45.44% linfocitos B: 3% normales y policlonales y 42.44% clonales kappa, con 3 poblaciones fenotípicamente diferentes: una mayoritaria (P1) de 38.9% de linfocitos de tamaño mediano-grande CD38-/+d, CD20++, 79B+d, CD81+, CD22+, CD39+, DR++ y otras dos minoritarias (P2 (1.82%): CD38++, CD20++, 79B+d, CD81+, CD22+, CD39+, DR++ y P3 (1.6%) CD38-, CD20+, 79B-, CD81+d, CD22+d, CD39-/+ , DRd+) de linfocitos pequeños). Todas CD19+, CD45+, CCXR5+, CD200-/+d, DC49d+ y todas negativos para CD10, CD5, CD33, CD43, CD31, LAIR1, CD11c, CD103, CD95, CD62L, CD27.

Medulograma: Médula ósea hipocelular con infiltración por un 25% de linfocitos grandes maduros sin inclusiones citoplasmáticas. 1% de células plasmáticas con inclusiones citoplasmáticas (cuerpos de Russell) y nucleares (cuerpos de Dutcher).

CMF médula ósea: 29.4% de linfocitos B: 0.6% normales y policlonales y 28.8% son patológicos, con 2 poblaciones fenotípicamente diferentes ambas kappa y una de ellas de tamaño grande. Ambas CD19+, CD45+, CD79B+, CD200+/-, CD81d+, CD22+, CXCR5+, CD49D+, CD39+ y negativas para lambda, CD5, CD10, CD38, CD43, CD31, LAIR1, sIgM, CD103, CD95 y 62L, diferenciándose en la expresión de: P1 (55%) grande CD20++, CD23+, DR++, CD27+d. P2 (45%) normal CD20+, CD23-/+d, DR+, CD27

Biopsia ósea: Infiltración difusa por linfoma B de bajo grado con diferenciación plasmocítica y el siguiente inmunofenotipo: CD20 +; CD3 -; CD5 -; CD10 -; CD23; CD138 +; CD38 +. Aumento leve de la trama reticulínica (Mielofibrosis-1).

Biología molecular: En las tres poblaciones estudiadas por separado en sangre periférica, en el ganglio y en médula ósea se encontró el mismo reordenamiento IGHV4-34/IGHD3-10*01/IGHJ04*02 CD3 con Myd88+ y CXCR4 negativo.

Citogenética: En el ganglio se halló un cariotipo hiperdiploide, con ganancia de varios cromosomas: 51,XY,+2,+7,+8,+del(11),+18,+21 [cp 15] y presencia de alteración de Myc en el 25% de las células, bcl-6 (17%) t (14;18) – IGH/BCL2 (15%) y 14q32-IGH (3%) sin alteración de p-53. Se realizó estudio por separado: la población 2 no presenta ninguna alteración mientras que las poblaciones 1 y 3 son similares con ganancia de las regiones 3q (bcl-6), 7q y 8q (c-myc con 3 y 4 copias del gen) y 18q (bcl-2), sin reordenamiento de los genes.

DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

El cuadro clínico presentó una evolución agresiva, con progresión rápida hasta citopenias severas y trombopatía asociada con sagrado mucocutáneo que precisó soporte transfusional; además de marcada sintomatología B y elevadas cifras de LDH (hasta 2000). A la espera del resultado de adenopatía se inició tratamiento con altas dosis de Ciclofosfamida/Esteroides. Tras el resultado de



las biopsias ósea y ganglionar se realizó el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin B tipo linfoma linfoplasmocítico (LPL) IgM/Macroglobulinemia de Waldeström (MW) con transformación a LDCGB (no centro germinal (CG) doble expresor sin reordenamientos) Estadio IV, IPI 3. Se administró primer ciclo de R-CHOP durante el ingreso hospitalario. El paciente presentó tras el ciclo, neutropenia febril sin foco resuelta con antibioterapia de amplio espectro. Tras el alta hospitalaria el paciente ha continuado tratamiento hasta recibir un total de 4 ciclos de R-CHOP y presenta cifras hemoperiféricas normales, ausencia de sintomatología B y exploración física normal, estando pendiente el PET/TAC de reevaluación.

COMENTARIOS

Hemos elegido este caso por tres motivos fundamentalmente: el primero de ellos, es por la presentación atípica y poco frecuente del caso, dado que la transformación a alto grado de una Macroglobulinemia de Waldeström es muy poco frecuente y más aún en el momento del diagnóstico. El segundo motivo es destacar como con las pruebas diagnósticas actuales somos capaces de detectar correctamente todas las poblaciones clonales dentro de una misma enfermedad y hacer diagnósticos precisos y tomar decisiones terapéuticas adecuadas. Y el tercer motivo, es mostrar las imágenes citológicas que obtuvimos, en las que se podían distinguir morfológicamente al menos dos de las tres poblaciones patológicas descritas con el resto de pruebas más sensibles y objetivas (CMF, Citogenética y Biología Molecular.).





PONENCIAS

XXXV CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA 2017

REVISIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2016 DE LAS NEOPLASIAS MIELOIDES

LOURDES FLORENSA BRICHS

(Hospital del Mar, Barcelona)

En 2014 un comité de expertos, formado por unos cien patólogos, hematólogos, oncólogos y genetistas de todo el mundo, propone una revisión de la cuarta edición de la clasificación de la OMS publicada en 2008. Se trata de una revisión y no de una nueva clasificación. En su elaboración siguieron la misma filosofía utilizada en la OMS 2008, definir entidades con relevancia clínica en base a sus características morfológicas, fenotípicas, citogenéticas y moleculares. Esta nueva revisión fue motivada por el descubrimiento reciente de alteraciones moleculares con potencial valor diagnóstico, pronóstico y que explican la fisiopatología de algunas enfermedades. Además se han producido mejoras en la caracterización morfológica de algunas entidades y numerosos estudios avalan la utilidad del diagnóstico integrado.

Se describen siete subgrupos principales de neoplasias mieloides que incluyen: Neoplasias mieloproliferativas, Mastocitosis, Neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y reordenamientos en PDGF α , PDGF β y FGFR1, Neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas, Síndromes mielodisplásicos, Neoplasias mieloides con predisposición en la línea germinal y Leucemias mieloides agudas y neoplasias relacionadas. Cada apartado se revisa y se modifica en base a los nuevos conocimientos, la gran mayoría de ellos validados por diferentes grupos de investigadores.

Neoplasias mieloproliferativas (NMP). En este apartado se incorporan los nuevos avances moleculares, no se incluyen nuevas entidades y la mastocitosis pasa a constituir una entidad independiente. Para la leucemia mieloide crónica BCR/ABL positiva (LMC-BCR/ABL+) se mantienen los mismos criterios diagnósticos y se introducen, de forma provisional, los criterios de resistencia al tratamiento de antitirocin quinasa (TKI) para la fase de aceleración. Los cambios realizados en las NMP BCR-ABL negativas son: 1) inclusión de la mutación de CALR en la trombocitemia esencial (TE) y en la mielofibrosis primaria (MFP), 2) la asociación entre leucemia neutrofilica crónica y mutaciones de CSF3R, 3) disminución de los niveles de la hemoglobina en la policitemia vera (PV), >16.5 g/dL para hombres y >16 g/dL para las mujeres, por el probable infradiagnóstico en la anterior clasificación, 4) resaltar la utilidad de la biopsia de médula ósea en la PV como criterio mayor, 5) diagnóstico diferencial entre TE y MFP en fase prefibrótica (MFP-PF) y 6) en la definición de los criterios de MFP-PF que son los mismos que los de la MFP salvo que la fibrosis reticulínica no debe ser mayor de grado 1.

Neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y reordenamientos en PDGF α , PDGF β y FGFR1. Se incluye una entidad provisional, la neoplàsia mieloide linfoide con eosinofilia con *PCM1-JAK2*. Esta neoplasia se asocia a la t(8;9) que provoca la formación de un gen de fusión *PCM1-JAK2* que induce activación de la vía *JAK2*.

Neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas (NMP/SMD). Se incluyen las mismas entidades descritas en la edición anterior y la anemia sideroblástica (SA) con trombocitosis pasa de ser una entidad provisional a ser reconocida con el nombre de NMP/SMD con SA y trombocitosis. La LMC atípica requiere que la mielema en sangre periférica sea mayor del 10% y no se establece



una cifra de leucocitosis. En el caso de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) los cambios introducidos son: la consideración de monocitosis absoluta de ≥ 1000 (1×10^9 xL) junto a una cifra relativa de $\geq 10\%$ de monocitos; la historia previa de NMP invalida el diagnóstico de LMMC y se introduce información molecular. Las mutaciones de SRSF2, TET2 y ASXL1 se observan en más del 80% de las LMMC con un valor pronóstico adverso de ASXL1 y un pronóstico favorable de TET2 en ausencia de mutaciones de ASXL1.

En el apartado de los síndromes mielodisplásicos (SMD) se cambia el nombre de citopenia refractaria o anemia refractaria por el de SMD. Se reconocen dos tipos de anemias sideroblásticas: SMD con sideroblastos en anillo con displasia unilínea y SMD con sideroblastos en anillo con displasia multilínea. Si ambos tipos de SMD presentan la mutación de SF3B1 el límite de sideroblastos en anillo se puede bajar al 5%. El diagnóstico de SMD con del (5q) aislada también se puede establecer si esta anomalía citogenética se acompaña de otra anomalía adicional a excepción de la monosomía 7q y del(7q).

En esta nueva revisión de la OMS 2016 se incluye un nuevo apartado que recoge casos de **SMD y LAM que se asocian a mutaciones en línea germinal** y son familiares.

LAM con alteraciones citogenéticas recurrentes. Se introducen algunas modificaciones. El gen MLL pasa a llamarse KMT2A. Se remarca que la $inv(3)(q21.3q26.2)$ o $t(3:3)(q21.3q26.2)$ no representa un gen de fusión y sí un cambio de posición de un promotor de GATA2 que produce la sobreexpresión de EVI1 (3q26.2) y simultáneamente confiere una haploinsuficiencia funcional de GATA2 (3q21.3). La leucemia promielocítica aguda (LPA) pasa a llamarse LPA con PML-RARA, con objeto de incluir reordenamientos crípticos, complejos o diferentes a la $t(15;17)(q24.1;q21.2)$ y se añade una nueva entidad provisional la LAM con BCR-ABL1. La LAM con mutación de NPM1 y la LAM con mutación bialélica de CEBPA pasan a ser de entidades provisionales a reconocidas y se incorpora una nueva entidad provisional, la LAM con mutación de RUNX1.

LAM cambios relacionados con mielodisplasia. Los criterios que se requieren son la presencia de antecedente de SMD o la displasia en $\geq 50\%$ en al menos 2 líneas mieloides o alteraciones citogenéticas sugestivas de SMD sin tener en cuenta la del(9q) por su asociación a mutaciones de NPM1 o CEBPA. Si existen mutaciones en NPM1 o CEBPA bialélica se catalogan de LAM con alteraciones recurrentes.

Neoplasia mieloide relacionada con tratamiento (NM-t). Se diferencian en dos subgrupos el SMD-t y la LAM-t. Si existen alteraciones CG que puedan tener implicación terapéutica hay que indicarlo en el diagnóstico. Pueden darse en pacientes con alteraciones en línea germinal que predisponen a neoplasias por lo que es importante el estudio familiar.

LAM no categorizables. En esta nueva revisión desaparece la eritroleucemia. En los casos en los que existe $\geq 50\%$ de eritroblastos ya no es necesario hacer el recuento de blastos de la celularidad no eritroide (CNE). En la anterior clasificación si en ese recuento, CNE; los blastos eran $\geq 20\%$, el paciente se consideraba una eritroleucemia. Con la nueva recomendación, se utilizará la cifra de blastos contados en la celularidad total y estos pacientes quedarán incluidos en las categorías de SMD, la mayoría en SMD EB2, aunque algunos en SMD EB1 o SMD sin EB. Los casos con $\geq 50\%$ de eritroblastos y $\geq 20\%$ blastos de la totalidad celular generalmente cumplen criterios de LAM relacionada con mielodisplasia.

Sarcoma mieloide. Se puede presentar de novo o como recaída de una LAM o como una progresión de un SMD, una NMP o una NMP/SMD

Proliferaciones mieloides asociadas al síndrome de Down. Incluye la mielopoyesis anormal



transitoria que suelen acontecer en el nacimiento hasta el segundo mes de vida y la LAM. Ambas se asocian a mutaciones de *GATA1* y vía *JAK-STAT* y su diagnóstico no requiere diferenciar entre SMD o LAM por la cifra de blastos ya que el pronóstico es similar.

Arbe DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 19;127(20):2391-405



ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO QUELANTE PARA LA SOBRECARGA FÉRRICA

MARTA MORADO ARIAS
(Hospital Universitario La Paz, Madrid)

Conceptos generales del metabolismo del hierro

El hierro un metal necesario para el organismo puesto que actúa como cofactor en una amplia gama de procesos celulares fundamentales, tales como el transporte de oxígeno, la síntesis del ADN, las reacciones redox y el metabolismo energético y es un elemento esencial para la producción del grupo hemo de la hemoglobina. Tiene la peculiaridad de carecer de un sistema fisiológico eficiente de excreción por lo que el exceso de hierro se acumula en el sistema retículo endotelial, especialmente en hígado corazón, páncreas, piel e hipófisis, causando daño celular oxidativo y disfunción orgánica al interactuar con DNA, proteínas y lípidos. Los mamíferos obtenemos hierro exclusivamente a través de la dieta y es absorbido en el duodeno. Una vez en el enterocito, el hierro se exporta al torrente sanguíneo a través de la **ferroportina (FPN)** una proteína multitrasmembrana, localizada en la membrana basolateral de los enterocitos y en los macrófagos, siendo el único exportador conocido de hierro hacia el espacio extracelular. En el plasma el hierro es transportado por **transferrina (TF)** que capta dos moléculas de Fe^{3+} de forma reversible y con gran afinidad. El al llegar a las células, el complejo TF- Fe^{3+} se une al receptor 1 de transferrina (**TfR1**) y es endocitado, con posterior separación del Fe^{3+} de la TF y el receptor. El Fe^{3+} es reducido dentro del endosoma y transportado el citoplasma donde puede ser utilizado para formar los grupos Hemo de la Hemoglobina (80% del hierro) o bien para formar los núcleos de azufre y hierro, necesarios para el normal funcionamiento de algunas proteínas. Los hematíes senescentes son ingeridos por los macrófagos del sistema reticuloendotelial y degradados en los lisosomas, donde el hierro es liberado del grupo hemo por la **hemoxigenasa-1** y es reutilizado para la formación de nuevos hematíes (principal fuente de hierro) o bien, es almacenado en el citosol de los macrófagos formando un complejo con la **ferritina**. El hígado y el sistema reticuloendotelial representan los sitios principales de movilización/almacenamiento del hierro. El nivel del hierro no solo sirve para formar proteínas sino que él mismo regula la eritropoyesis controlando la producción de **Eritropoyetina (EPO)** y **HIF2a** (*Hipoxia induced factor*). Esto lo hace mediante la modulación de expresión de distintos genes mediante las **IRP** (*Iron responsive proteins*) **IRE1** y **IRE2**. De esta forma se evita la producción en exceso de cadenas de Hb o grupos Hemo en ausencia de hierro.

Todo este sistema debe estar finamente controlado para evitar acumulo y toxicidad del hierro y el principal regulador del metabolismo del hierro es la **hepcidina (HAMP)**, que impide tanto la absorción de hierro intestinal como la liberación de los macrófagos mediante la degradación de la ferroportina. Es un péptido de 25 aa producido en el hígado en respuesta a dos estímulos:

- Niveles de hierro:

A nivel intracelular, cuando en los hepatocitos se detecta falta de hierro se sintetiza **BMP6** (*bone morphogenetic protein*) que se une a su receptor (BMPR) y el cofactor **Hemojuvelina (HJV)**, activando la vía SMAD, que se trasloca al núcleo y activa la síntesis de hepcidina.



A nivel extracelular, un exceso de hierro unido a Tf se une al **TfR1** y es internalizado, que se desacopla de la proteína **HFE** y la deja libre para que interaccione con **TfR2**, activando de nuevo la vía BMP/SMAD. TfR2 de hecho es considerado el sensor en el hepatocito que activa la hepcidina.

- Inflamación: la respuesta inflamatoria produce IL-6, IL-1B, IL-22 y TNF α , que sirven de ligandos para activar al vía **JAK2-STAT3**. La **IL-6** es el principal ligando, que se acopla a su receptor (IL-6R) y activa a JAK1/2 que fosforila a STAT3, que se trasloca al núcleo y se une al promotor del gen *HAMP* para inducir la síntesis de hepcidina. Es un mecanismo de defensa para reducir la disponibilidad de hierro a microorganismos patógenos extracelulares.

La hepcidina tiene un inhibidor natural, llamado **Matriptasa-2**, serín-proteasa transmembrana, codificado por el gen *TMPRSS6*, que en condiciones normales regula a la baja a la Hepcidina por escisión de la hemojuvelina.

En 2014 se descubrió otro inhibidor de la Hepcidina, la **eritroferrona (ERFE)**. La hipoxia y la anemia inducen la acción de los factores de transcripción HIF (*hipoxia induced factors*) que se unen a los promotores HRE (*hipoxia responsive elements*) e induce la síntesis de **EPO**. La EPO se une a su receptor (EPO-R) e induce la activación de tres vías: **JAK2/STAT5, p13K/AKT/mTOR y RAS/MAPK**. La activación de la primera vía (**JAK2-STAT5**) activa la síntesis de la hormona **eritroferrona** (también llamada FAM132B o mionectina). Es una proteína miembro de la familia de los C1q-TNF- α que parece jugar un importante papel como regulador fisiológico de la expansión eritroide en respuesta a EPO. Su función es *suprimir la síntesis de hepcidina* en los hepatocitos para favorecer la absorción de hierro y asegurarse de la disponibilidad del hierro en situaciones de estímulo eritropoyético y juega un papel principal en la recuperación de la anemia tras la inflamación o sangrado.

Otros inhibidores de la Hepcidina son **GDF15** (*Growth differentiation factor 15*), *TWSG1* (*Twisted gastrulation protein homolog 1*, en ratones), HJV soluble, hormonas sexuales (estrógenos, testosterona, progesterona) y factores de crecimiento (HGF, EGF y PDGF-BB)

Causas de sobrecarga férrica.

La sobrecarga férrica puede producirse por tres mecanismos:

1. Trasfusión de hematíes:

Los pacientes crónicamente trasfundidos reciben 250-200mg de hierro por cada CH, de tal forma que un paciente con talasemia mayor trasfundido 2-4 CH cada mes recibe unos 5-10gr de hierro al año. La trasfusión de 20 o más CH es suficiente para producir hemocromatosis secundaria.

2. Alteración genética del sistema sensor de hierro: TfR2/HFE/HJV/BMP/HAMP:

Esta vía es la que está alterada en los distintos tipos de hemocromatosis primaria. Actualmente distinguimos los siguientes tipos de hemocromatosis primaria:

- tipo 1: Mutación en gen HFE, acoplado a TfR1 y TfR2 en la membrana
- tipo 2a: Mutación en gen HFE2 que codifica para la hemojuvelina:
 - 2b: Mutación en gen HAMP que codifica para hepcidina
- tipo 3: Mutación en gen TFR2, receptor de la transferrina
- tipo 4a y 4b: Mutaciones en SLC40A1 que codifica para la ferroportina.
- Mutación en gen BMP6 (recientemente descrita).



Todos los casos de Hemocromatosis cursan con niveles bajos de Hefcidina (salvo normal en la asociada a BMP6), ya que no puede ser producida en respuesta al estímulo de hierro por alteración del sistema sensor. Se heredan de forma recesiva (salvo la Tipo 4 y la asociada a BMP6) y producen sobrecarga férrica en la edad adulta (salvo tipos 2 y 3, en la infancia/juventud).

3. Eritropoyesis ineficaz (EI):

La eritropoyesis ineficaz hace referencia a la incapacidad de producción de un número adecuado de hematíes en presencia de precursores inmaduros eritroides aumentados. Puede deberse a alteraciones congénitas de la eritropoyesis (talasemias, anemias diseritropoyéticas, sideroblásticas y algunos casos de anemias hemolíticas crónicas), o bien adquiridas como los síndromes mielodisplásicos (SMD). Son anemias caracterizadas por un **aumento en la eritropoyesis y con la consiguiente sobrecarga férrica** (aun en ausencia de trasfusión) y **hepcidina baja**. Los mecanismos implicados son:

- *Estímulo de la eritropoyesis con inhibición de hepcidina:*

La hipoxia y la anemia derivadas de la EI estimulan la síntesis de GDF15 y EPO (vía JAK2) que estimula ERFE, todos ellos inhibidores de la **hepcidina**, lo que conlleva aumento de la absorción de hierro.

- *Activación de proteínas de la familia TGF- β (transforming growth factor)*

La superfamilia de la TGF incluye cuatro tipos de proteínas: TGF- β , BMP, GDF (growth derived factor) y activinas. Las GDF y las activinas inhiben la maduración final de la hematopoyesis y a los osteoblastos, a través de sus receptores tipo I (ACVR1, ACVR2 y ACVR3) o tipo II (ACVR2A o ActRIIA y ACVR2B o ActRIIB). Al unirse con el ligando, activan la vía SMAD y con ello expresan genes diana. El **GDF11** es una citoquina de la familia de TGF- β producida por los eritroblastos inmaduros, que inhibe la eritropoyesis vía SMAD2/3 ya que detiene la diferenciación eritroide en sus fases finales y favorece la proliferación y la supervivencia de los precursores más inmaduros. En pacientes con B-talasemia mayor e intermedia (B-TM y B-TI) los acúmulos de cadenas alfa-globina, son altamente oxidantes y activan al **GDF11**. En pacientes con SMD también se ha demostrado activación esta vía.

- *Secuestro citosólico de HSP70 (heat shock protein) y degradación de GATA-1*

En pacientes con SMD y B-talasemia se ha demostrado que el secuestro citosólico de la **HSP-70** impide que ejerza su función protectora de GATA1 en el núcleo, por lo que GATA-1 es degradada por la Caspasa3, impidiendo la diferenciación eritroide. La anemia aumenta y la hipoxia estimula a la EPO, que induce la eritropoyesis y suprime la hepcidina, aumenta la absorción de hierro y así se perpetúa el círculo vicioso.

- *Estrés oxidativo del hierro*

El exceso del hierro en la médula ósea produce ROS (especies reactivas de oxígeno), altamente oxidantes, lo que tiene un efecto negativo sobre la eritropoyesis. La formación de agregados de cadenas de globinas en pacientes con B-talasemia induce también la formación de ROS, lo que aumenta el estrés oxidativo.

TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA

El objetivo del tratamiento es eliminar el hierro y su efecto tóxico. Además, la quelación de hierro puede mejorar la eritropoyesis en pacientes con anemias sideroblásticas y en algunos pacientes con SMD, mejorando la anemia y reduciendo de los requerimientos transfusionales.



La eliminación del hierro se puede realizar con los siguientes métodos:

1. FLEBOTOMIAS:

Indicadas básicamente en pacientes con hemocromatosis. Este mecanismo no es aplicable a todos los pacientes, especialmente a aquellos los que tiene anemia y porque puede producir mayor supresión de Hepsidina, con mayor absorción de Fe.

2. FARMACOS QUELANTES:

Tratamiento estándar en pacientes que asocian anemia o intolerantes a flebotomías.

3. OTRAS ALTERNATIVAS

Los modelos actuales de investigación van dirigidos a aumentar la hepcidina o a reducir la eritropoyesis ineficaz.

3.1. VIA HEPCIDINA:

La manipulación de esta vía intenta aumentar la actividad de la hepcidina, lo que redistribuye el hierro corporal, reduciendo la toxicidad de este y la posible El asociada.

3.1.1. ANÁLOGOS DE LA HEPCIDINA o MINIHEPCIDINAS

El uso del péptido naïve tiene la desventaja de su corta vida media y a las dificultades de su producción a gran escala, por lo que se han desarrollado las minihepcidinas, que son proteínas formadas por los 9aa del extremo N-terminal del péptido natural que mantienen su capacidad de unirse a la ferroportina de forma eficaz y con larga duración, permitiendo una administración semanal. Se ha demostrado en modelos animales con talasemias o hemocromatosis, que pueden reducir de la sobrecarga férrica de forma única o en combinación con quelantes tradicionales. En modelos preclínicos se ha visto que la restricción de hierro conseguida mejora parcialmente la anemia y la sobrecarga férrica.

3.1.2. INHIBIDORES DE LA MATRIPTASA-2 (TMPRSS6)

Varios ensayos han conseguido inhibir la expresión del gen TMPRSS6 mediante **oligonucleótidos antisentido (ASO)** que bloquean el RNAm e impiden su expresión, o bien con **RNA de interferencia pequeños (siRNA) encapsulados en nanopartículas lipídicas (LNP-RNAi)**. Ambos métodos consiguen aumentar la hepcidina, redistribuir el hierro, mejorar la eritropoyesis, aumentar la Hb y reducir la esplenomegalia en modelos animales talasémicos. De hecho la combinación de LNP-RNAi con quelantes orales (deferiprona) consigue efectos aditivos en ratones. Estudios preclínicos sugieren que esta terapia combinada es superior a la individual.

3.1.3. ANTAGONISTAS DE LA ERITROFERRONA:

Una posible diana terapéutica puede ser inhibir la ERF para conseguir aumentar la hepcidina. Actualmente esta vía esta en fase de investigación en modelos animales.

3.1.4. ADMINISTRACION DE PROTEINAS BMP

Se ha demostrado que la administración de BMP6 aumenta la hepcidina y reduce la sobrecarga férrica en ratones con hemocromatosis, sugiriendo que la administración de proteínas BMP-like puede ser de utilizad clínica.

3.2. VIA EPO/JAK2

La supresión de vía de activación de la EPO JAK2 a través de inhibidores de JAK2 puede bloquear la proliferación eritroide y atenuar el exceso de células inmaduras, reduciendo la esplenomegalia. Este mecanismo debe de ir acompañado de estímulo de la eritropoyesis,



porque en su ausencia, la inhibición de esta vía puede empeorar la anemia (efecto secundario habitual). Este mecanismo ha sido probado en ratones con B-TI. Actualmente se está ensayando Ruxolitinib en pacientes con B-talasemia dependientes de transfusión.

3.3. Restricción de hierro: INFUSIÓN DE TRANSFERRINA

Se ha demostrado que la inyección de transferrina crónica en modelos animales con talasemia o SMD, reduce la EI, mejora la Hb y eleva la hepcidina.

3.4. Mejora de la eritropoyesis ineficaz

3.4.1. Vía Familia TGF: Activinas y GDF11. Trampa del receptor de la activina

La inhibición de los GDF o las activinas puede ser beneficiosa en pacientes con B-talasemia y SMD. Las trampas de activina son moléculas modificadas de los receptores de activina tipo II, fusionando la parte correspondiente el receptor (ActRIIA o ActRIIB) con la fracción Fc de las Igs. De esta forma, estas moléculas “atrapan” sus ligandos naturales (especialmente GDF11) sin que puedan actuar con su receptor natural. El bloqueo de GDF11 aumenta FAS-L e induce la apoptosis de eritroblastos basófilos y permite la maduración eritroide en sus estadios finales, mejorando así la EI, reduciendo la hemólisis, la esplenomegalia y la sobrecarga férrica. Los inhibidores de ActRIIA son RAP-011 (ratón) y ACE-011 (humano) también llamado **Sotatercept**. Los inhibidores de ActRIIB son RAP-536 (ratón) y ACE-536 (humano) también llamado **Luspatercept**. El Sotatercept fue inicialmente diseñado para tratar la osteoporosis pero su efecto secundario “no esperado” fue elevar la Hb. Luspatercept es muy similar al anterior pero inhibe no solo a GDF11, sino también a GDF8. Estos fármacos se administran subcutáneos a dosis cada tres semanas. Estudios en fase 1 en individuos sanos ha demostrado aumento de Hb. Están en marcha estudios en fase 2 y fase 3 en pacientes con B-Talasemia y SMD de bajo riesgo con buenos resultados (buena tolerancia, incremento de Hb, reducción de hemólisis y sobrecarga férrica). También se están probando en anemia de enfermedad crónica, por insuficiencia renal o por quimioterapia y en anemia de Blackfan Diamond.

3.4.2. Vía GATA1/HSP70

En los eritroblastos de pacientes talasémicos y en SMD la HSP70 queda secuestrada en el citosol, por lo que GATA1 es degradada por la Caspasa 3. Las exportinas (p.e. XPO1) son moléculas que regulan el tráfico intracelular entre núcleo y citoplasma. Inhibidores de XPO1, como la Leptomicina B y la KPT 251 han sido probados en eritroblastos de pacientes con B-TM, con mejoría de la EI. Otra forma de actuar sobre esta vía es actuando sobre la AHSA (alfa hemoglobin stabilizing protein), una proteína que estabiliza la cadenas de alfa-globina entrando en competición con HSP70, lo que libera moléculas de HPS70, que pasan a ejercer su función en el núcleo.

3.4.3. Vía EPO/mTOR:

La activación de EPO/EPO-R/JAK2 implica la activación de la vía p13K/AKT/mTOR que fosforila a Foxo3 (antioxidante) y lo inactiva, lo que aumenta el estrés oxidativo y la EI. El uso de *Rapamicina*, inhibidor de la vía mTOR, en ratones con B-TI y en progenitores eritroides de pacientes con B-TI mejora la maduración eritroide, la producción de cadenas beta-globina y la anemia por activación de Foxo3. Otro agente activador de Foxo3 es el Resveratrol, ha sido usado en modelos murinos de B-TI con mejora de la anemia.



3.5. OTRAS VIAS EN ESTUDIO:

Nuevos fármacos están siendo estudiados en modelos murinos de Beta-talasemia o en eritroblastos humanos. Entre estos fármacos está el *Salubrinal* (inhibidor selectivo de la desfosforilación eF12), la *Tin-protoporfirina IX* (inhibidor de HO1) o *AG-348* (activador de Piruvato kinasa). Los nuevos inductores de HFetal o reguladores de expresiones de genes de globina se están en ensayo en pacientes con Beta-talasemia.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA:

1. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:1-8
2. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Adv Nutr*. 2017 Jan 17;8(1):126-136
3. Arezes J, Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int J Lab Hematol*. 2015 May;37 Suppl 1:92-8
4. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):706-16.
5. Camaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. *Br J Haematol*. 2016 Feb;172(4):512-23.
6. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hepcidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(14):e3150
7. Arlet JB, Guillem F, Lamarque M, Dussiot M, Maciel T, Moura I, Hermine O, Courtois G. Protein-based therapeutic for anemia caused by dyserythropoiesis. *Expert Rev Proteomics*. 2016 Oct 6:1-10.
8. Makis A, Hatzimichael E, Papassotiriou I, Voskaridou E 2017 Clinical trials update in new treatments of β -thalassemia. *Am J Hematol*. 2016 Nov;91(11):1135-1145.
9. Casu C, Rivella S. Iron age: novel targets for iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5;2014(1):216-21
10. Schmidt PJ, Fleming MD. Modulation of hepcidin as therapy for primary and secondary iron overload disorders: preclinical models and approaches. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Apr;28(2):387-401
11. Schmidt PJ, Racie T, Westerman M, Fitzgerald K, Butler JS, Fleming MD. Combination therapy with a Tmprss6 RNAi-therapeutic and the oral iron chelator deferiprone additively diminishes secondary iron overload in a mouse model of β -thalassemia intermedia *Am J Hematol*. 2015 Apr;90(4):310-3.
12. Breda L, Rivella S. Modulators of erythropoiesis: emerging therapies for hemoglobinopathies and disorders of red cell production. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Apr;28(2):375-86
13. Almeida A, Fenaux P, List AF, Raza A, Platzbecker U, Santini V. Recent advances in the treatment of lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*. 2017 Jan;52:50-57.



LA TROMBOSIS EN LA TROMBOPENIA INMUNE PRIMARIA: ¿NACE O SE HACE?

MARÍA LUISA LOZANO

(Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia)

La trombocitopenia inmune primaria (PTI), caracterizada por trombocitopenia aislada, está asociada con un aumento del riesgo de sangrado. Sin embargo, los pacientes con PTI crónica (PTIc) paradójicamente también tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), y trombosis arterial (1). El infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y TEV se produce incluso con recuento de plaquetas $<30 \times 10^9/l$, habiéndose postulado que en esta población el riesgo de puede ser tan alto como en pacientes con cáncer (2).

La fisiopatología de los eventos tromboembólicos venosos y arteriales en PTI sigue sin haber sido completamente aclarada. Llamativamente, el riesgo parece ser mayor con recuentos plaquetarios más bajos (3), lo que sugiere una relación causal. Entre los factores que contribuyen a este incremento de riesgo, posiblemente deban considerarse el incremento de micropartículas circulantes procoagulantes en esta población de pacientes, plaquetas más inmaduras, la elevada prevalencia en estos pacientes de factores de riesgo conocidos predisponentes de trombosis, al igual que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Además, la hospitalización, la inmovilización relativa para prevenir sangrados y los efectos secundarios de los tratamientos con PTI plantean riesgos adicionales. Las inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) y los corticosteroides son agentes protrombóticos documentados. La esplenectomía conlleva un riesgo de TEV particularmente alto. Los agonistas de receptores de trombopoyetina (TPO-ra) también parecen incrementar el riesgo de episodios vasculares, aunque de manera más reducida que cuando se administran en indicaciones que no son PTI (4).

El clínico que se enfrenta a un paciente con ITP que requiere tratamiento debe ser consciente del mayor riesgo mayor de episodios vasculares. Especialmente en pacientes mayores de 60 años con factores de riesgo adicionales (como tratamiento prolongado con corticosteroides, tratamiento de reposición estrogénica, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, fibrilación auricular, enfermedad valvular, enfermedad coronaria, obesidad, inmovilización), debe hacerse un esfuerzo para mejorar los factores de riesgo personales modificables. Estos factores deben siempre ser tenidos en cuenta cuando se pueda plantear la esplenectomía, un procedimiento quirúrgico que incrementará el riesgo trombótico a lo largo de toda la vida del paciente.

El facultativo debe ser consciente de que todos los tratamientos disponibles para PTI tienen efectos secundarios significativos y que su uso está justificado si el paciente tiene un riesgo real de sangrado, y no sólo para corregir el recuento plaquetario hacia la normalidad, de modo que el balance beneficio - riesgo es favorable. El tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta los factores de riesgo trombótico y hemorrágico de los pacientes.

La profilaxis de la trombosis debe realizarse en pacientes con PTI en situaciones de riesgo como inmovilización y cirugía (incluida la esplenectomía). En estos casos, en los pacientes que no responden a los corticosteroides se deben utilizar otros tratamientos como las IVIg o TPO-ra (a pesar del riesgo inherente de trombosis) durante el tiempo estrictamente necesario para mejorar



el recuento plaquetario a un nivel suficiente para administrar fármacos antitrombóticos con seguridad. El grupo de expertos del grupo cooperativo intercontinental de PTI (ICIS) recomienda que la profilaxis en los pacientes con PTI sometidos a cirugías de alto riesgo como cirugía ortopédica o de cáncer, sea la habitual si los recuentos son superiores a $30 \times 10^9/l$ (5). Sin embargo, el empleo de aspirina en pacientes con PTI con anticuerpos antifosfolípidos es más controvertido.

Para el tratamiento de la trombosis en pacientes con ITP, las recomendaciones del grupo de expertos (ICIS) consisten en el inicio con heparina no fraccionada (HNF) a la mitad de la dosis terapéutica mientras se procede a aumentar el recuento de plaquetas en pacientes con cifras bajas (5). Si el paciente tolera la HNF a mitad de dosis durante algunos días, esta se aumentará hasta el nivel terapéutico y, posteriormente, la HNF debe ser sustituida por heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fármacos anti vitaminas K. Con un recuento plaquetario $>30-50 \times 10^9/l$, la HBPM se debe iniciar con mitad de dosis. Si el recuento de plaquetas es $>50 \times 10^9/l$ se debe administrarse una dosis terapéutica de HBPM. Para la antiagregación del paciente, pueden administrarse de forma individual aspirina o tienopirimidinas si las plaquetas son superiores a $30 \times 10^9/l$. Si tratamientos combinados, el umbral plaquetario debe ser superior.

REFERENCIAS

1. Enger C, Bennett D, Forssen U, Fogarty PF, McAfee AT. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2010;92:289-95.
2. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J; ITP Study Group. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol.* 2004;76:205-13.
3. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, Sanderson S, Provan D. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica.* 2010;95:1167-75.
4. Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, González-Bermejo D, Martín-Serrano G, Montero D, Saint-Georgons DM. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc).* 2015;145:511-9.
5. Grainger JD, Bolton-Maggs PH, Godeau B, Bussel J, Donato H, Elalfy M, Hainmann I, Matzdorff A, Müller-Beissenhirtz H, Rovó A, Tichelli A. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. *Ann Hematol.* 2010;89 Suppl 1:11-7.



INFECCIONES EMERGENTES TRANSMITIDAS POR LA TRANSFUSIÓN

MIGUEL LOZANO MOLERO

(Hospital Clínic, Barcelona)

Se definen las enfermedades infecciosas emergentes (EIE) como aquellas cuya incidencia en los humanos ha aumentado en las pasadas dos décadas o existe amenaza de aumentar en un próximo futuro. La emergencia puede ser debida a la propagación de un nuevo agente, al reconocimiento de una infección que ha estado presente entre la población pero que ha pasado indetectada hasta entonces o al reconocimiento que una enfermedad establecida tiene un carácter infeccioso. Emergente puede utilizarse también para describir la reaparición de una infección conocida después de un declive en la incidencia.¹

Se estima que aproximadamente un 60 a 70% de las actuales EIE son zoonosis y pueden estar provocadas por cualquier clase de patógeno (virus, bacteria, protozoo o prión). Las infecciones emergen por una variedad de razones. Los patógenos pueden realizar un salto de especie, como por ejemplo en el caso del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el síndrome de distrés respiratorio del adulto grave (SARS). Cambios en el medio ambiente, como por ejemplo el calentamiento global, en el vector, o movimientos de turismo o migratorios pueden aumentar la incidencia y distribución de las EIE como por ejemplo ha ocurrido con dengue, malaria, enfermedad de Chagas, virus del Nilo Occidental, Chikungunya, Zika o hepatitis E.²

Para que las EIE impacten en la seguridad de la transfusión se deben dar una serie de requisitos tanto en el germen como en el potencial receptor. En primer lugar el patógeno debe tener una fase de distribución sanguínea asintomática (como el VIH) que puede ser aguda o crónica. Segundo, el agente debe ser capaz de sobrevivir al procesamiento y almacenamiento de la sangre donada. Tercero, la enfermedad debe ser transmisible por vía endovenosa. Cuarto, el receptor debe ser susceptible a la infección y quinto, la enfermedad debe ser reconocible en el receptor una vez aparezcan los síntomas.

En 2009 la AABB publicó una lista de 68 de EIE de interés donde cada una se agrupó en función de los riesgos que suponía para la seguridad transfusional, la preocupación de los responsables sanitarios, la falta de medidas efectivas para prevenirlas y la preocupación pública. Se asignó la máxima prioridad al dengue, babesia y priones. La lista también incluía Chikungunya, Plasmodium, Tripanosoma Cruzi, parvovirus B19, VIH y hepatitis E. Se puede apreciar lo cambiante que es el escenario de las EIE si se considera que en aquel momento el virus Zika no aparecía en la lista.^{3,4}

Las EIE transmisibles por transfusión son una amenaza para la seguridad de los receptores de una transfusión. En los últimos años varias epidemias de EIE han sido detectadas en diversos países que han obligado a la introducción de técnicas de laboratorio para detectar la presencia de los agentes infecciosos en las donaciones de sangre. En algunas áreas se han introducido también tecnologías para la inactivación de patógenos de plaquetas y plasma para prevenir la transmisión.



BIBLIOGRAFÍA

1. Dodd RY. Emerging pathogens and their implications for the blood supply and transfusion transmitted infections. *Br J Haematol* 2012;159: 135-42.
2. Walsh GM, Shih AW, Solh Z, Golder M, Schubert P, Fearon M, et al. Blood-Borne Pathogens: A Canadian Blood Services Centre for Innovation Symposium. *Transfus Med Rev* 2016;30: 53-68.
3. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzger PS, Gregory KR, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009;49 Suppl 2: 1S-29S.
4. Gallian P, Cabie A, Richard P, Paturel L, Charrel RN, Pastorino B, et al. Zika virus in asymptomatic blood donors in Martinique. *Blood* 2017;129: 263-6.



LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA EN EL PACIENTE ANCIANO CON PROCESOS COMÓRBIDOS

JAVIER DE LA SERNA

(Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid)

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es una enfermedad de la edad avanzada.

La incidencia anual en la población global se estima en 5 casos por 100.000 habitantes, pero existe una clara relación en dependencia con la edad. Así, en la población por encima de los 70 años la incidencia puede alcanzar los 50 casos por 100.000 habitantes.

Otro aspecto importante de la LLC es la necesidad o no de tratar. Muchos pacientes, hasta un tercio, nunca necesitaran terapia antitumoral para la LLC. En otro tercio de casos, la necesidad de tratar es diferida tras el diagnóstico y puede sobrevenir al cabo de varios años. El paradigma actual es de solo tratar en presencia de síntomas o signos de enfermedad, claramente establecidos por los criterios del grupo IWCLL, ya que la enfermedad no tiene tratamiento curativo y se ha demostrado en sucesivos estudios que el tratamiento anticipado no mejora las expectativas de supervivencia y añade toxicidad.

Un aspecto importante en los pacientes de edad con LLC y necesidad de terapia, es la mayor frecuencia de estadios avanzados con anemia. Este hecho ha sido puesto en cuestión por varios grupos de estudio, poniendo en consideración que los pacientes de edad tienen fisiológicamente unas cifras inferiores de hemoglobina a los jóvenes. Esta acotación parece razonable, con lo que en los casos de LLC en los que la anemia sea el criterio principal o único para decidir inicio de tratamiento, se deben tener en cuenta la edad, además de investigar otros posibles factores causales ajenos a la LLC.

La edad avanzada es uno de los factores que nos hacen desestimar un número importante de opciones de tratar con quimioterapia con o sin anticuerpos monoclonales. De modo que cloram-bucil, una de las quimioterapias más clásicas pero con una eficacia limitada, ocupa este nicho por su perfil de seguridad más favorable. *Primum non nocere* es el concepto que le mantiene en nuestra práctica.

No obstante, en los últimos 10 años diversos grupos de investigadores han puesto de manifiesto que las patologías coexistentes al momento de iniciar el tratamiento en los pacientes con LLC, las llamadas genéricamente como comorbilidades, tienen un impacto definitivo en la supervivencia.

Los pacientes con LLC y de edad avanzada son un grupo heterogéneo respecto a las comorbilidades relevantes que presenta y a los impedimentos geriátricos, lo que contribuye a limitar el acceso a las terapias en función a su tolerancia y también, limitando su eficacia en la enfermedad.

Los estudios retrospectivos y las series de pacientes más clásicas revelan que importa la gravedad de cada patología co-existente, pero también el número de patologías sumadas. En particular, los procesos cardiovasculares y pulmonares se asociaron a una supervivencia más reducida en la época de la quimioterapia.

Estudios más recientes, retrospectivos y prospectivos, aportan más información.



El grupo cooperativo alemán (GCLLSG) ha sido pionero en estudiar prospectivamente la importancia de las comorbilidades, demostrando su importancia en la morbilidad y mortalidad con quimioterapia.

Este grupo adoptó uno de los sistemas de graduación o escalas geriátricas, de utilidad demostrada en estimar la probabilidad de supervivencia en ancianos.

El esquema CIRS-G se ha extendido desde entonces y ha llegado a ser considerado el primer paso a tomar para seleccionar la terapia, como ha sido en los estudios CLL8, CLL10 y CLL11, con resultados ya publicados.

Con esta aproximación, los pacientes de edad se categorizan en tres grupos: Saludables, con un CIRS bajo, candidatos a tratamientos estándar; Vulnerables con un CIRS alto, candidatos a tratamientos adaptados; Muy vulnerables o terminales, en los que se recomienda “el mejor tratamiento de soporte o paliativo”. En la definición de último grupo influye definitivamente el sentido común y el arte de la medicina al combinar aspectos médicos, funcionales y psico-sociales.

Se han diseñado e investigado escalas específicas para aplicar en pacientes con LLC, dando más valor a patologías “a priori” de más importancia en la enfermedad y con los agentes de tratamiento. Un buen ejemplo es la escala Collect, desarrollada y evaluada en un estudio reciente en más de 20 centros en España.

Una aproximación más ambiciosa es la del Grupo Español de Hemato-Geriátrica con el Proyecto de Registro de Evaluación Geriátrica en Pacientes con Enfermedades Hematológicas, que se iniciará en breve y con gran aceptación.

Pero en la actualidad, la realidad es que el CIRS-G sigue siendo la herramienta más utilizada y estudiada, lo que permite contar con resultados predecibles.

Después de analizar varios estudios con resultados a largo plazo en los que el CIRS-G fue utilizado prospectivamente, en pacientes con LLC tratados con quimioterapia o inmunquimioterapia, se ha llegado a la conclusión de que la comorbilidad medida por el CIRS es un factor pronóstico independiente en la LLC.

También se confirma que la gravedad de la comorbilidad individual, más que la suma del número de comorbilidades es el principal factor determinante del pronóstico, y que las enfermedades pulmonares y renales son las de mayor peso.

Otro aspecto importante es que la comorbilidad, según es medida por el CIRS, carece de impacto en la duración de la respuesta al tratamiento y en el tiempo hasta la siguiente terapia, dando énfasis a que los aspectos biológicos de la LLC son los que determinan la eficacia del tratamiento y que por tanto la comorbilidad no limita la eficacia frente a la enfermedad.

Con las nuevas terapias, como son los agentes inhibidores de la vía del receptor de la célula B, principalmente con Ibrutinib pero lo mismo es aplicable a Idelalisib, el paradigma está cambiando. El perfil de seguridad de estos fármacos es más conveniente y su eficacia es superior a las terapias clásicas en los pacientes con comorbilidades o edad avanzada, con lo que su utilización probablemente sea tan conveniente en los pacientes saludables, como en los vulnerables, en los que esté indicada. No obstante, existen circunstancias y patologías concretas que limitan la tolerancia a estas nuevas terapias, lo que revela el interés que tiene para el futuro en estudio y clasificación sistemática de las comorbilidades y la previsión de las limitaciones de salud en la población anciana.



LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

ITZIAR ASTIGARRAGA AGUIRRE
(Hospital Universitario de Cruces, Bilbao)

RESUMEN

La linfocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome caracterizado por una activación patológica del sistema inmune y una respuesta inflamatoria exagerada, que puede aparecer asociada a diversas entidades genéticas o adquiridas a cualquier edad. No es una enfermedad única, sino un síndrome hiperinflamatorio que comparte un cuadro clínico muy similar a las sepsis graves y a los síndromes de respuesta inflamatoria sistémica y que asocia una alta mortalidad. Se caracterizan por una proliferación incontrolada de linfocitos T citotóxicos y macrófagos activados que liberan gran cantidad de citocinas frente a diferentes desencadenantes.

HLH es un síndrome clínico caracterizado por la asociación de síntomas y signos como fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y citopenias junto con alteraciones de laboratorio como elevaciones de la ferritina, triglicéridos, transaminasas, bilirrubina y LDH (láctico deshidrogenasa) y disminución de los niveles de fibrinógeno. La hemofagocitosis no es obligatoria y puede estar ausente inicialmente y en muchos casos. El nombre como HLH o síndrome hemofagocítico es imperfecto, genera muchas confusiones y a nivel de los expertos de la Histiocyte Society se plantea incluso un posible cambio como HLH, linfocitosis hiperinflamatoria.

Los síntomas iniciales son inespecíficos y generalmente se atribuyen a posibles infecciones. Pero HLH es la consecuencia de una reacción hiperinflamatoria incontrolada ante diferentes desencadenantes, muchas veces agentes infecciosos y representa el extremo final de un cuadro progresivo en el que la respuesta inmune e inflamatoria no se puede controlar y provoca un fallo multiorgánico que puede ser fatal. Además de las formas clásicas, cada vez se reconocen más casos asociados a otro tipo de síntomas como diarrea crónica, hepatitis o manifestaciones exclusivas o predominantes en un único órgano, como puede ser el sistema nervioso central o el hígado. Los estudios genéticos e inmunológicos son importantes para hacer un diagnóstico correcto a cualquier edad y cada vez se encuentran más mutaciones hipomórficas en adolescentes y adultos en genes relacionados con la función citotóxica de las células NK y linfocitos T citotóxicos. Los estudios funcionales de citotoxicidad ayudan a diferenciar más precozmente las formas genéticas y adquiridas.

El diagnóstico es complejo en muchos casos. Es fundamental mantener un alto índice de sospecha para su reconocimiento precoz y el inicio de un tratamiento urgente con inmunosupresión. Se pueden distinguir dos formas principales: por un lado las primarias, genéticas o familiares y por otro lado las secundarias a infecciones (virus, bacterias, parásitos), neoplasias malignas, enfermedades autoinmunes o metabólicas. Las formas primarias se clasifican como inmunodeficiencias primarias (defecto en los mecanismos de linfocitotoxicidad). El síndrome de activación macrófagica o HLH asociado a enfermedades reumáticas y autoinmunes comparte muchas características.

Las recomendaciones terapéuticas dependen de la gravedad del cuadro clínico, pero el objetivo general es la supresión y control de la hipercitocinemia y la eliminación de las células activadas e infectadas. En las formas genéticas, el único tratamiento curativo es el trasplante de progeni-



tores hematopoyéticos para la corrección del defecto inmune. Las diferentes modalidades de tratamiento incluyen inmunosupresores, inmunomoduladores, fármacos citotóxicos, anticuerpos monoclonales y agentes anticitocinas. Los protocolos de inmunoquimioterapia como HLH-94 y HLH-2004 han conseguido mejorar la supervivencia con tasas superiores al 50% y los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida han logrado reducir la mortalidad asociada al trasplante y mejorar las tasas de curación.

Epidemiología

La incidencia de todas las formas de HLH es desconocida y pueden aparecer a cualquier edad. Las formas primarias tienen una incidencia que se estima en 1,2 casos/ millón de niños/ año, aunque probablemente está infradiagnosticada. Aparecen con más frecuencia en menores de 2 años y en casos de consanguinidad en la pareja.

Etiología y fisiopatogenia

Las formas primarias de HLH son enfermedades genéticas que generalmente tienen una herencia autosómica recesiva. Se han descubierto mutaciones en genes (PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2) que codifican proteínas implicadas en los mecanismos de citotoxicidad (perforina, Munc 13-4, syntaxin-11, Munc 18-2) respectivamente. En el momento actual todavía no se consigue identificar el gen causante en un porcentaje variable de pacientes según las razas. También hay otras inmunodeficiencias primarias que pueden manifestarse como HLH: síndrome de Griscelli 2 (RAB27A), síndrome de Chediak-Higashi tipo 1 (LYST), síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X tipo 1 (gen SH2D1A, proteína SAP) o tipo 2 (XIAP) o de Hermansky-Pudlak tipo 2 (AP3).

Muchas formas primarias de HLH están causadas por defectos en la destrucción de las células diana por los linfocitos T citotóxicos (LTC). Los principales subtipos de LTC en sangre periférica son los linfocitos T CD8+ y células natural killer (NK). LTC pueden eliminar las células infectadas o transformadas por los virus a través de la liberación directa de gránulos citotóxicos que contienen perforina y granzima capaces de inducir la muerte de las células diana. También LTC contribuyen al equilibrio inmune gracias a la destrucción autóloga de las células inmunes activadas, limitando así la magnitud de las respuestas inmunes. La incapacidad de los LTC de eliminar los patógenos y controlar la respuesta inmune provoca una activación inmune exagerada con una producción excesiva de citocinas proinflamatorias. Los LTC junto con los macrófagos activados producen una inflamación sistémica que da lugar a la infiltración de los tejidos.

Tanto las formas primarias como las secundarias suelen aparecer ante desencadenantes infecciosos. Destacan los virus, sobre todo el V. Epstein-Barr, pero pueden identificarse gran variedad de microorganismos. Por tanto, el antecedente infeccioso no debe asociarse de forma exclusiva a las formas secundarias. Los mecanismos patogénicos en los casos asociados a infecciones, neoplasias, tóxicos metabólicos o enfermedades autoinmunes están peor definidos que los primarios.

Anatomía patológica

El cuadro histológico característico es la acumulación de histiocitos y linfocitos T citotóxicos en los tejidos (linfocitosis). También se puede observar la presencia de macrófagos activados que fagocitan células sanguíneas (hemofagocitosis), aunque este fenómeno aparece en todos los casos y tampoco es exclusivo de esta entidad. Se observa un llamativo infiltrado inflamatorio que puede afectar a cualquier órgano, aunque los más frecuentemente implicados son la médula ósea, hígado, bazo, ganglios linfáticos y sistema nervioso central. Esta proliferación linfomonocitaria provoca una hipercitocinemia con elevación de interleucina 2 (IL-2), IL-6, IL-10, IL-12, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa, entre otras.



Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es muy variable con formas graves de afectación multiorgánica fulminantes y otros casos leves y autolimitados. El cuadro clínico más característico es la fiebre prolongada con hepatoesplenomegalia, en ocasiones con adenopatías y un exantema cutáneo inespecífico. Los citopenias son frecuentes y pueden originar palidez, petequias, equimosis o hematomas. Alrededor de un tercio de los casos padecen afectación neurológica y presentan hipertensión endocraneal, irritabilidad, meningitis aséptica o convulsiones. En algunos casos se produce una afectación aislada del sistema nervioso central como meningoencefalitis o hepática como hepatitis fulminante o insuficiencia hepática grave o de cualquier otro órgano. En otros casos se asocia un fallo de otros órganos como enteritis, neumonitis, colecistitis etc. Ciertas alteraciones cutáneas y del cabello como albinismo parcial deben sugerir inmunodeficiencias como síndrome de Griscelli o síndrome de Chédiak-Higashi. La progresión de los síntomas y signos clínicos es el dato más característicos de HLH y debe alertar sobre una respuesta inmune anormal y exagerada frente a un desencadenante, generalmente una infección. Debido a la variabilidad de las manifestaciones clínicas se debe plantear el diagnóstico diferencial con numerosos procesos infecciosos, sepsis, leishmaniasis y procesos infiltrativos malignos.

Enfoque diagnóstico

Se basa en los estudios genéticos-moleculares o en la combinación de una serie de datos clínicos, analíticos e histológicos. El diagnóstico es complejo inicialmente por la ausencia de marcadores o pruebas diagnósticas específicas. Las anomalías analíticas más típicas son las citopenias (especialmente la trombopenia y anemia), hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y elevaciones muy marcadas de la ferritina. También suelen observarse alteraciones hepáticas como hiperbilirrubinemia o hipertransaminasemia, hiponatremia o hipoproteinemia. Muchos casos presentan pleocitosis moderada con predominio de linfocitos y monocitos y aumento de proteínas en líquido cefalorraquídeo. Estos estudios de laboratorio son útiles como indicadores de la actividad de HLH ya que están alterados al diagnóstico y en las reactivaciones, pero suelen normalizarse si se consigue la remisión.

Los antecedentes familiares o la consanguinidad pueden orientar hacia las formas genéticas o primarias de HLH, pero no siempre se recoge esta historia familiar, ya que la herencia es autosómica recesiva. Tampoco los antecedentes infecciosos con confirmación microbiológica de algunos gérmenes como VEB o la edad orienta hacia una forma primaria o secundaria, ya que las infecciones pueden precipitar todos los tipos de HLH y los casos genéticos pueden aparecer incluso en la edad adulta.

De acuerdo con las recomendaciones de la Histiocyte Society, el diagnóstico se puede establecer si hay un diagnóstico molecular (identificación de mutaciones típicas de HLH primaria) o si se cumplen al menos 5 de los 8 criterios diagnósticos propuestos por la Histiocyte Society (Tabla 45.3). Estos criterios son útiles para la diagnóstico, pero no son exclusivos de HLH, ya que pueden aparecer también en otras enfermedades infecciosas como leishmaniasis, sepsis o ciertos errores innatos del metabolismo, por lo que siempre debe realizarse una extensa búsqueda de factores precipitantes de HLH. También hay formas incompletas que no cumplen todos los criterios diagnósticos definidos, por lo que la mayoría de los casos de HLH son un reto diagnóstico complejo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las recomendaciones de tratamiento dependen de la gravedad de la presentación clínica y de su curso natural, ya que hay formas muy graves de evolución rápida y fulminante en las que debe iniciarse de forma empírica y urgente un tratamiento de soporte intensivo y una terapia específica,



mientras que otros cuadros clínicos son más leves con posibilidad incluso de resolución espontánea. Tanto las formas primarias como secundarias pueden requerir el inicio precoz del tratamiento específico por su gravedad. En casos graves y progresivos, se recomienda empezar a tratar en base de una fuerte sospecha clínica, aunque no siempre se cumplen los criterios diagnósticos de forma estricta, ya que es una situación de urgencia de riesgo vital. Las formas moderadas suelen responder bien a los esteroides e inmunoglobulinas, pero los casos más graves se deben tratar con combinaciones de fármacos inmunocitotóxicos, entre los que destacan la ciclosporina, etopósido, gammaglobulina antitimocítica y alemtuzumab. La única terapia curativa para las formas familiares o genéticas es el trasplante de progenitores hematopoyético alogénico. Se han descrito diferentes alternativas terapéuticas con quimioterapia y fármacos inmunomoduladores que son efectivos y que evitan la evolución típicamente fatal en pocos días o meses que tenían los casos familiares cuando no recibían tratamiento.

Los avances en el pronóstico y supervivencia de los pacientes pediátricos con HLH han sido posible gracias a la realización de estudios multicéntricos impulsados por la Histiocyte Society y a la buena cooperación internacional. Destacan los resultados del protocolo HLH-94 que se basa en la combinación de dexametasona, etopósido y ciclosporina A que consiguió mejorar la supervivencia global con tasas a 5 años del 54% y de 50% en las formas familiares. El siguiente estudio HLH-2004 proponía algunas pequeñas modificaciones y se cerró para la inclusión de casos en 2011, consiguiendo unos resultados similares aunque todavía están pendientes de publicación. También se han desarrollado otros estudios basados en la gammaglobulina antitimocítica (ATG) o alemtuzumab con buenos resultados, ensayos clínicos para desarrollar nuevas drogas efectivas y seguras como anticuerpos monoclonales anti-interferón gamma o protocolos de inmunoterapia híbridos con ATG, dexametasona y etopósido. La mortalidad precoz en las primeras semanas todavía es importante y se han identificado factores de mal pronóstico como afectación neurológica y pleocitosis en líquido cefalorraquídeo o cifras elevadas de bilirrubina y ferritina al diagnóstico.

La duración del tratamiento varía. En las formas primarias la terapia inicial es como un puente hasta el trasplante y se intenta conseguir la remisión a la vez de se busca el mejor donante posible. En las formas secundarias, la duración depende de la evolución y respuesta; en aquellos casos en los que se alcanza la remisión clínica, se indica no dar más tratamiento y vigilar si presenta o no recaída posterior de HLH. En las formas recidivantes puede ser necesario reiniciar el tratamiento específico y considerar el trasplante. El tratamiento de soporte intensivo y la terapia antimicrobiana es muy importante. En los casos de leishmaniasis que pueden presentar un cuadro clínico similar a HLH, suele ser suficiente la terapia antimicrobiana específica.

Además de la indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en las formas genéticas como única terapia curativa, también se recomienda en los casos muy graves, progresivos o recidivantes. Las complicaciones asociadas al TPH suelen ser importantes, por lo que se recomienda su realización en centros experimentados con utilización de protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida. Se debe tener en cuenta que quimerismos parciales, estables y mixtos suelen ser suficientes para mantener la remisión de la enfermedad. La supervivencia tras TPH ha mejorado progresivamente en los últimos años y las tasas son superiores a las conseguidas en el estudio HLH-94 del 66% a los 5 años, alcanzando incluso el 92% a 3 años en algunos centros.

En los últimos años se han introducido nuevas terapias con resultados esperanzadores. En pacientes con HLH asociado a VEB, la utilización de rituximab parece ser beneficiosa, aunque hay que tener en cuenta que en los pacientes con HLH el virus se incorpora también a las células T, en contraste con las infecciones normales. Alemtuzumab es un anticuerpo anti-CD52 que está



presente tanto en las células T como en los histiocitosis, y que ha mostrado su beneficio en formas refractarias. En el momento actual se está desarrollando un ensayo clínico en Francia, que utiliza alemtuzumab en primera línea de tratamiento con muy buenos resultados preliminares. También hay otro ensayo clínico en marcha con un anticuerpo anti-interferón gamma, ya que en estudios animales se ha visto su utilidad en el control de HLH.

En los pacientes con formas genéticas o recidivantes, se recomienda el trasplante de progenitores hematopoyéticos para corregir el defecto inmune. Los resultados actuales son similares con donantes idénticos familiares o no emparentados y han mejorado con la utilización de acondicionamiento de intensidad reducida.



Los receptores quiméricos de antígenos (en inglés *Chimeric Antigen Receptors*, CARs), son inmunoreceptores sintéticos que pueden redirigir los linfocitos T o células NK a matar células tumorales de forma selectiva. Diferentes Hospitales en USA han demostrado la utilidad clínica de los CARs para el tratamiento de neoplasias linfoides B refractarias. Así, el 85% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, el 75% de pacientes con linfoma folicular, y el 50% de los pacientes con linfoma difuso de células grandes, todos ellos resistentes a tratamientos convencionales, alcanzan la remisión completa de la enfermedad tras recibir CARs. En otras hemopatías malignas y tumores sólidos también se están obteniendo resultados clínicos prometedores con los CARs.

Por desgracia, este procedimiento no está comercializado, ni está puesto a punto para su administración, en ningún centro hospitalario en España. Por tanto, urge su implementación en nuestro medio. En este sentido, tenemos la obligación de dar un impulso a este procedimiento, potenciar la interacción entre los grupos españoles que estén trabajando en este campo, facilitar la realización de protocolos comunes de actuación, y establecer plataformas de preparación de CARs para ponerlas a disposición de los pacientes de los hospitales españoles que lo necesiten.

Así, en el Hospital Clínic de Barcelona hemos configurado un equipo de carácter multidisciplinar, en el que trabajan coordinados hematólogos clínicos, pediatras (Hospital Sant Joan de Deu), inmunólogos, biólogos moleculares, hemoterapeutas con experiencia en expansión celular, oncólogos, e investigadores básicos (Institut Josep Carreras-Campus Clínic) para la producción de un CAR que identifica el antígeno CD19. Se pretende emplear este CAR-CD19 en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en niños y adultos, en leucemia linfocítica crónica, y en linfomas no Hodgkin, todos ellos en fase avanzada de su enfermedad.

La producción de este CAR-CD19 ha constado de tres fases que se pueden resumir en: a) preparación del CAR (CD19-41BB-CD3) e integración en un vector viral (lentivirus), b) linfoaféresis de donantes sanos, c) selección de los linfocitos T, cultivo con los lentivirus-CAR, expansión ex vivo (Prodigy; CliniMacs). Al paciente se le administrará una quimioterapia de acondicionamiento, consistente en fludarabina y ciclofosfamida, antes de reinfundirle los linfocitos T modificados. Una vez administrados los CARs, se ha de tener especial atención a la aparición del síndrome de liberación de citocinas, que supone una complicación grave en el 20-30% de los casos. La gran mayoría de estas situaciones se resuelven con la administración de el anticuerpo monoclonal Tocilizumab, que bloquea el receptor de la IL-6. Monitorizaremos la efectividad del tratamiento con CARs mediante el análisis de la enfermedad residual y la detección de los linfocitos T/CARs en sangre.

Por tanto, hasta el momento hemos conseguido en el proyecto Clínic CAR-CD19 demostrar su efectividad y ausencia de toxicidad en líneas celulares y ratones y su expansión en un biorreactor a escala humana sin problemas. Hemos solicitado a la AEMPS (Diciembre 2016) la autorización para iniciar un ensayo clínico que incluirá 10 pacientes. Es de esperar la autorización del mismo antes de 4 Abril.





**COMUNICACIONES CIENTÍFICAS
SELECCIONADAS PARA
PRESENTACIÓN ORAL**

XXXV CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA 2017

FACTORES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL, SUPERVIVENCIA GLOBAL Y TRANSFORMACIÓN A LMA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SMD del (5q) E INDEPENDENCIA TRANSFUSIONAL AL DIAGNÓSTICO

Félix López-Cadenas¹; Blanca Xicoy²; Elisa Luño²; Mónica Cabrero¹; Carme Pedro²; Marisa Calabuig²; Benet Nomdedeu²; Teresa Cedena²; Beatriz Arrizabalaga²; Marta García²; Carlos Cerveró²; Juan Carlos Caballero Berrocal¹; Rosa Collado²; Gemma Azaceta²; María Teresa Ardanaz²; Juan Antonio Muñoz²; María José Requena Rodríguez²; Joan Bargay²; María Jesús Arilla Morell²; Adriana Simiele²; Consuelo Del Cañizo^{1,2}; María Diez-Campelo^{1,2}.
Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca¹, GESMD (Grupo Español de SMD)²

Introducción:

Los síndromes mielodisplásicos con delección del 5q son el único grupo de SMD citogenéticamente definido en las sucesivas clasificaciones de la OMS (2001, 2008 y 2016). Se definen como síndromes mielodisplásicos que presentan la delección del brazo largo del cromosoma 5 y asocian menos de un 5% de blastos en la médula ósea. Se caracterizan por la presencia de anemia y un relativo buen pronóstico en comparación con el resto de los subtipos. El tratamiento de elección de este tipo de SMD es la lenalidomida, la cual está aprobada sólo en pacientes que presentan dependencia transfusional. En el resto de los pacientes la actitud actual es la conducta expectante. En este grupo de pacientes con independencia transfusional al diagnóstico, los factores relacionados con la evolución natural de la enfermedad (evolución de la anemia hacia dependencia transfusional, la supervivencia global y la transformación a LMA) son parcialmente desconocidos.

Pacientes y métodos:

Hemos llevado a cabo un estudio multicéntrico y retrospectivo de los registros español (RESMD) y alemán (Dusseldorf) de SMD en los que se incluyeron a 153 pacientes diagnosticados de SMD con del (5q) (OMS 2008), de riesgo bajo/intermedio-1 (IPSS) con anemia e independencia transfusional al diagnóstico. **Análisis estadístico:** El evento (DT) fue definido como el desarrollo de dependencia transfusional según los criterios internacionales (IWG 2006) y/o el inicio de tratamiento que haya podido modificar el curso natural de la enfermedad (lenalidomida o EPO). La supervivencia libre de transfusión o tratamiento (SLT), la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión a LMA (SLP) fueron medidos desde el diagnóstico del SMD hasta la DT o tratamiento (lo primero que haya ocurrido y en caso negativo el último seguimiento), el último seguimiento o la fecha de la muerte por cualquier causa y la fecha de transformación a LMA respectivamente. SLT, SG y SLP fueron analizados usando el método Kaplan-Meier. El test Log-rank fue usado para comparar variables y su impacto en el análisis univariante. El análisis multivariante fue desarrollado usando el modelo de regresión de Cox's. El análisis estadístico se llevó a cabo usando el programa SPSS 20.0.

Objetivos:

Evaluar los factores clínicos y biológicos que determinan el desarrollo de la dependencia transfusional o la necesidad de tratamiento, así como la supervivencia global y la transformación a LMA en este subgrupo de pacientes.



Resultados:

Las principales características clínicas y biológicas de los pacientes participantes en el estudio están recogidas en la **tabla 1**. Del total de 153 pacientes, 121 fueron finalmente evaluables. Durante el estudio, 56 pacientes (46,2%) desarrollaron dependencia transfusional y 47 (38,8%) no desarrollaron dependencia transfusional pero debido a la anemia precisaron iniciar un tratamiento que pudo modificar el curso natural de la enfermedad. Así, la mayoría de los pacientes (103 de los 121 pacientes evaluables, el 85%) desarrollaron anemia relevante con una mediana de tiempo de tan solo 20 meses (1-132) desde el diagnóstico. Los factores que se asociaron con peor SLT fueron: ser un SMD secundario ($p=0.02$), presentar trombocitosis ($>350 \times 10^9/L$) ($p=0.007$) y/o neutropenia ($<1.5 \times 10^9/L$) ($p=0.02$) al diagnóstico. La trombocitosis y la neutropenia mantuvieron la significación estadística en el análisis multivariante (**tabla 2**). Entre los pacientes que desarrollaron dependencia transfusional ($N=56$), 42 (75%) recibió tratamiento: 28 Lenalidomida, 7 EPO, y 7 otros tratamientos. Entre los pacientes que no desarrollaron dependencia transfusional ($N=65$), 47 (72.3%) recibieron tratamiento antes del desarrollo de la dependencia transfusional: 16 lenalidomida, 28 EPO y 3 otros tratamientos. Con el objetivo de conocer la evolución de estos pacientes se llevaron a cabo estudios de supervivencia. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 58,9 meses, estando el 57% del total de los pacientes vivos en el último seguimiento. La supervivencia global estimada a los 2 y a los 5 años fue del 94% y 64%. En relación al análisis univariante presentar trombopenia ($<100 \times 10^9/L$) ($p=0.03$) al diagnóstico, ser mayor de 71 años ($p=0.001$) y progresar a LMA ($p=0.02$) se asociaron con peor SG. Al contrario, los pacientes que recibieron tratamiento mostraron una mejor SG ($p<0.0001$). Este beneficio fue más evidente entre aquellos que recibieron lenalidomida así, la SG para los pacientes que recibieron Lenalidomida vs EPO/Otros tratamientos vs los pacientes no tratados fue de: 137 meses (IC 95%: 59,4 -215,5) vs 99,3 meses (IC 95%: 46,6 -152) vs 57,9 meses (IC 95%: 38,2 -77,6) respectivamente, $p<0.0001$. En el análisis multivariante, los pacientes mayores de 71 años y haber recibido tratamiento con lenalidomida mantuvieron la significación estadística en la SG (tabla 2). Veintiocho pacientes (23%) progresaron a LMA con una mediana de 35 meses (5-122) tras el diagnóstico del SMD. En el análisis univariante las variables con impacto negativo en la SLP fueron la trombopenia ($<100 \times 10^9/L$) ($p=0.019$), la neutropenia $< 0.8 \times 10^9/L$ ($p=0.026$) (ambas al diagnóstico) y presentar una alteración citogenética añadida a la del(5q) ($p=0.013$). En el análisis multivariante sólo la presencia de una alteración citogenética adicional mantuvo la significación estadística (**tabla 2**).

Conclusiones:

- La mayoría de los pacientes (85%) diagnosticados de SMD del (5q) de bajo-intermedio1 riesgo con anemia pero independencia transfusional al diagnóstico desarrollan una anemia sintomática muy temprano tras el diagnóstico (20 meses) siendo la neutropenia, la trombocitosis y ser un SMD secundario los factores que se relacionaron con una peor supervivencia libre de transfusión/tratamiento.
- Un porcentaje relevante (23%) progresa a LMA (mediana de 35 meses). Tener otras alteraciones citogenéticas sobreañadidas es el principal factor predictor de transformación a LMA.
- La edad, la trombopenia y la progresión a LMA son factores negativos para supervivencia global. Recibir tratamiento que modifique el curso de la enfermedad (Lenalidomida) tiene un impacto positivo en la SG de los pacientes.



Tabla 1. Principales características clínicas y biológicas de los pacientes:

| | N = 153 |
|---|--|
| Mediana de edad (rango) | 71 (31-92) |
| Género Hombre/Mujer | 44/109 |
| Mediana de Hb (g/dL) al diagnóstico (rango) | 10,2g/dL (8,6-13,9) |
| Mediana de Plaquetas al diagnóstico (rango) | 250 x 10 ⁹ /L (280 – 1000) |
| Mediana de Neutrofilos al diagnóstico (rango) | 2,18 x 10 ⁹ /L (0,04 – 9,380) |
| Mediana % Blastos en MO (rango) | 2 (0-9) |
| IPSS-R (n [%]) | |
| • Muy bajo | 53 (38%) |
| • Bajo | 82 (59%) |
| • Intermedio | 5 (3,6%) |
| SMD (Primario / Secundario) | |
| Primario | 150 (98%) |
| Secundario | 3 (2%) |
| Citogenética: | |
| Del5q aislada | 143 (94%) |
| Del5q + otra | 8 (5%) |
| Desconocido | 2(1%) |

Tabla 2. Análisis univariante y multivariante para SLT, SG y SLP a LMA.

| | Univariate <i>p</i> | Multivariate <i>p</i> | HR | 95CI |
|---|--------------------------------|----------------------------------|--------------|----------------------|
| SLT | | | | |
| Neutropenia (<1.5 x 10 ⁹ /L) | 0.02 | 0,021 | 1,71 | 1,085 – 2,698 |
| Trombocitosis (>350 10 ⁹ /L) | 0.007 | 0,018 | 1,78 | 1,103 – 2,887 |
| SMD secundario | 0.002 | 0,070 | | |
| SG | | | | |
| Trombocitopenia (<100 x 10 ⁹ /L) | 0.03 | 0.064 | | |
| Edad > 71 años | 0.001 | 0,018 | 2,180 | 1.140 – 4,167 |
| Progresión a LMA | 0.02 | 0,055 | | |
| Tratamiento con Lenalidomida | 0.000 | 0,036 | 0,435 | 0,200 – 0,947 |
| Tratamiento con EPO | 0.007 | 0.418 | | |
| SLP (a LMA) | | | | |
| Del5q- + otra alteración CTG | 0.013 | 0.048 | 2,755 | 1,010 – 7,512 |
| Neutropenia (<0.8 x 10 ⁹ /L) | 0.026 | 0.063 | | |
| Trombocitopenia (<100 x 10 ⁹ /L) | 0.019 | 0.084 | | |



PAPEL DEL TRATAMIENTO HIPOMETILANTE EN EL MANEJO DE LAS RECAÍDAS PRECOCES POST TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SMD O LMA.

Félix López-Cadenas, A. A Martín López, J. Carrillo Checa, O. López-Godino, L. García Martín, Ó. Ferré Bermejo, E. López-Pérez, J. Labrador Gómez, F. Ramos, JC Caballero Berrocal, A. Veiga, N Arratibel Zalacaín, M Baile González, L. López Corral, L Vázquez López, M Díez-Campelo, Del Cañizo María Consuelo, MD Caballero Barrigón, M Cabrero.
Servicio de hematología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

INTRODUCCIÓN:

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) constituye en la actualidad el único tratamiento curativo para numerosas hemopatías malignas. La recaída tras el mismo confiere un pronóstico infausto y de complejo manejo terapéutico.

OBJETIVOS:

Analizar retrospectivamente los resultados del tratamiento hipometilante tras la recaída precoz post-TPH en pacientes diagnosticados de SMD o LMA y compararlos en términos de respuesta y supervivencia global (SG) con el resto de estrategias.

MATERIAL Y MÉTODOS:

En nuestro centro se han llevado a cabo 355 TPH en pacientes diagnosticados de SMD o LMA entre 1995 y 2015. Se identificaron recaídas precoces post-TPH (primer año) en 81 de ellos (23%) de los cuales 78 han sido finalmente evaluables (**tabla 1 y tabla 2**).

RESULTADOS:

De los 78 pacientes analizados, en 43 (55%) se usaron agentes hipometilantes (HMA). El tratamiento de los 35 (45%) restantes consistió en: soporte (n=6, 8%), quimioterapia intensiva (QTi) (n=9, 12%), estrategia inmune (n=15, 19%) y otros tratamientos (n=5, 6%). Ocho pacientes recibieron un 2º TPH, (2 del grupo HMA, 4 en QTi y 1 en otros).

Resultados grupo HMA (n=43): 5-azacitidina fue el fármaco más usado (98%) forzándose concomitantemente el efecto inmune en 41 (95%) (Incluyendo ILD en 7, 17%). 24 pacientes (57%) desarrollaron EICH aguda o crónica. La tasa de respuesta global a HMA (ORR) fue del 61% (n=26), con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 63 días (21-209). En 16/26 respondedores se observó progresión tras una mediana de 68 días (26-694). Con una mediana de seguimiento de 308 días (93-1894) la SG fue de 52% a los 6 meses y 30% al año. Los factores reflejados en la **tabla 3** se relacionaron con aumento de la SG en los pacientes que recibieron HMA.

Respecto a los pacientes no tratados con HMA (n=35), en 14 pacientes (el 42%) se observaron datos de EICH aguda o crónica tras el diagnóstico de la recaída. La ORR fue 38% (n=12) de los cuales 8 (66%) progresaron posteriormente.

En relación al conjunto de los pacientes, aquellos en los que el tratamiento a la recaída fue HMA, presentaron mejor SG frente al resto de tratamientos recibidos (52% vs 34% a 6 meses; p=0.029).



Se analizó la SG en función de cada tipo de tratamiento (**Figura 1**) observándose una SG a los 6 meses del 55% para HMA, 52% para QTi, 40% para estrategia inmune, 16% para soporte y 0% para otros tratamientos ($p=0.000$). En el análisis multivariante, el tratamiento distinto de HMA ($p=0.029$), la recaída < 120 días ($p=0.022$) y un mayor porcentaje de blastos a la recaída ($p=0.016$) se asociaron con una menor SG.

CONCLUSIONES:

Los HMA son un tratamiento eficaz en pacientes diagnosticados de SMD/LMA en recaída precoz post-TPH; principalmente en aquellos casos con baja carga tumoral y posterior a los 120 primeros días.

Tabla 1: Características de los pacientes (Global y por grupos)

| | Total (n=78) | Grupo HMA (n=43) | Grupo no HMA (n=35) | p |
|----------------------------------|--------------|------------------|---------------------|-------|
| Edad (Mediana) | 59 (18-71) | 54 (25-71) | 53 (18-66) | 0.15 |
| Sexo M/H | 35/43 | 21/22 | 14/21 | 0.435 |
| Diagnóstico (n, [%]): | | | | |
| • LMA | 56 (72%) | 32 (74%) | 24 (69%) | 0.326 |
| • SMD | 22 (28%) | 11 (26%) | 11 (31%) | |
| Citogenética (n, [%]): | | | | |
| • Mal pronóstico | 32 (40%) | 19 (44%) | 13 (40%) | 0.885 |
| CD34+ (mediana) | 5 (2-12,00) | 5,5 (2-12) | 6 (2,4-10) | 0.25 |
| Tipo de donante (n, [%]): | | | | |
| • DNE | 21 (27%) | 13 (30%) | 7 (20%) | 0.34 |
| • DE | 56 (72%) | 30 (70%) | 27 (77%) | |
| • Haplo | 1 (1%) | 0 | 1 (3%) | |
| Fuente (n, [%]): | | | | |
| • SP | 73 (94%) | 40 (93%) | 33 (94%) | 0.186 |
| • MO | 2 (2%) | 1 (2%) | 1 (3%) | |
| • SCU | 3 (4%) | 2 (5%) | 1 (3%) | |

Tabla 2: Características de la recaída

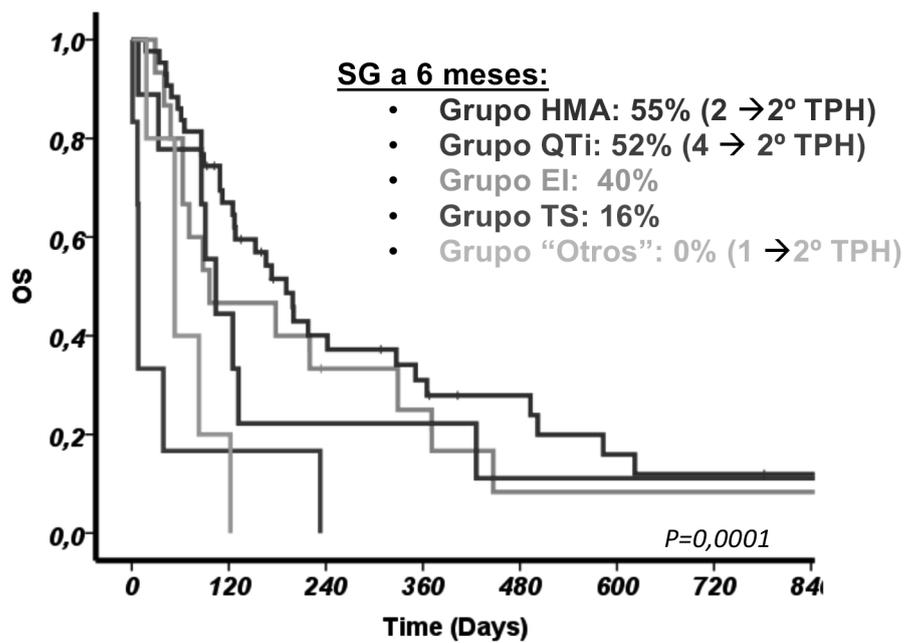
| | Total (n=78) | HMA (n=43) | No HMA (n=35) | p |
|---|--------------|-------------|---------------|-------|
| Tipo de recaída (n, [%]): | | | | |
| • EMR+ | 27 (34%) | 16 (37%) | 11 (31%) | 0,285 |
| • Hematológica | 51 (66%) | 27 (63%) | 24 (69%) | |
| % Blastos a la recaída (Mediana) | 10 (0-96) | 7 (0,4-56) | 14 (0-96) | 0.057 |
| Día de recaída (Desde TPH) (Mediana) | 90 (11-363) | 96 (20-363) | 83 (11-330) | 0.61 |
| Respuesta global (n, [%]): | 39 (50%) | 26 (61%) | 12 (38%) | 0.112 |



Tabla 3: Factores con influencia en la SG en pacientes que reciben HMA

| | Mediana SG (días) | <i>p</i> |
|--------------------------|-------------------|----------|
| % Blastos MO | | |
| • < 20% | 218 (50-385) | 0,06 |
| • >20% | 109 (48-168) | |
| Respuesta | | |
| • Sí | 365 (155-574) | 0,000 |
| • NO | 89 (47-131) | |
| Día de Recaída | | |
| • <120 | 166 (77-254) | 0,058 |
| • >120 | 118 (94-559) | |
| EICH post Recaída | | |
| • Sí | 242 (0-488) | 0,014 |
| • NO | 127 (121-132) | |

Figura 1. Supervivencia global en función de cada tipo de tratamiento recibido a la recaída.



TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LINFOMA DE HODGKIN. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Félix López-Cadenas, Nerea Arratibel, Ana A Martín, Luís García Martín, Óscar Ferré Bermejo, Alejandro Avendaño Pita, Daniel Rivera, Javier Carrillo Checa, Ramón García Sanz, Lourdes Vázquez, Fermín Sánchez-Guijo, Alba Redondo, Mónica Cabrero, Estefanía Pérez, MD Caballero, Lucía López Corral.
Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

INTRODUCCIÓN:

El linfoma de Hodgkin (LH) está considerada una de las neoplasias hematológicas de mejor pronóstico, siendo curable en la mayoría de los casos mediante protocolos basados en la quimioterapia +/- radioterapia. Sin embargo, hasta un 15-20% de los pacientes son refractarios a una o varias líneas de tratamiento convencional y precisan rescatarse con quimioterapia a altas dosis seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Con esta aproximación el 40-50% de los pacientes se rescata satisfactoriamente, si bien los que progresan o no responden a esta estrategia agresiva presentan un pronóstico sombrío. En esta situación de tan alto riesgo, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos puede ser una opción eficaz a tener en cuenta en pacientes candidatos. En los últimos años se ha incrementado el uso de fuentes alternativas de progenitores hematopoyéticas para aquellos pacientes que carecen de donantes HLA idénticos. En este sentido el trasplante haploidéntico es una de las estrategias más desarrolladas en los últimos años, principalmente a raíz del uso de la ciclofosfamida post-infusión como profilaxis de la Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR) en el trasplante haploidéntico sin manipular (Haplo-PT-Cy) (Luznik L et al *BiolBloodMarrowTransplant*. 2008 Jun;14(6):641-50, Passweg JR et al *Bone Marrow Transplant*. 2015 Apr;50(4):476-82, Bacigalupo A et al *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jun;50 Suppl 2:S37-9) Diferentes estudios han confirmado que esta estrategia es factible incluso en neoplasias hematológicas avanzadas, preservando un perfil de toxicidad adecuado. Además, en el caso del linfoma de Hodgkin, el Haplo-PT-Cy ha mostrado ser igual o incluso superior a las fuentes convencionales (DE HLAi y DNE HLAi) en términos de mortalidad no relacionada con recaída (MNR), supervivencia libre de progresión (SLP) e incluso supervivencia global (SG) en algunos estudios retrospectivos (Lauri M Burroughs, *BiolBloodMarrowTransplant*. 2008 November; 14(11): 1279-1287, Raiola A et al *Bone Marrow Transplant*. 2014 Feb;49(2):190-4)

MATERIAL Y MÉTODOS:

Desde enero del 2012 hasta la actualidad se han realizado en nuestro centro un total de 54 trasplantes haploidénticos sin manipular basados en el uso de la ciclofosfamida post-infusión (esquema modificado de Baltimore). De los 54 pacientes, 8 (14,8%) han sido pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin. Hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo encaminado a conocer las características clínicas y biológicas de nuestros pacientes, así como los resultados tras el procedimiento (injerto, complicaciones, tasa de respuestas y supervivencia global).

RESULTADOS:

Características basales de los pacientes y relacionados con el trasplante: En las **tablas 1 y 2** se recogen las principales características basales de los pacientes y del trasplante respectivamente.



En nuestro estudio se incluyeron 8 pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin en recaída o refractarios. La mediana de edad en el momento del trasplante fue de 27,5 años (rango 17-57). La mediana de líneas de tratamiento previa al Haplo-PT-Cy fue de 4 (rango 3-5), habiendo recibido un TASPE previo el 87,5% de los pacientes (7/8). Entre los tratamientos previos al Haplo-PT-Cy 5/8 pacientes (62,5%) recibieron brentuximab (Br). En dos pacientes el Br se utilizó como puente al Haplo-PT-Cy alcanzando RC tras su uso en ambos. En otro paciente el Br se usó en combinación con quimioterapia intensiva (esquema Br-ESHAP) previo al TASPE alcanzando RC pero objetivándose una recaída posterior. Otro paciente recibió un único ciclo de Br pero sufrió reacción anafiláctica al fármaco (respuesta no evaluable) y el último paciente progresó bajo tratamiento con Br. Sólo un paciente recibió un fármaco con actividad anti-PD1 (Nivolumab) usándose como puente al Haplo-PT-Cy y alcanzando tras el mismo RP.

La situación de la enfermedad previa al Haplo-PT-Cy fue de RC en el 75% (6/8), RP en el 12,5% (1/8) y enfermedad en progresión en otro 12,5% (1/8). En cuanto a las características del trasplante: En la totalidad de los casos la fuente de progenitores hematopoyéticos utilizada fue la sangre periférica (SP) y el acondicionamiento empleado de intensidad reducida siguiendo el esquema del grupo de Baltimore modificado (Fludarabina + Cy + Busulfán) (Gayoso J et al Bone Marrow Transplant. 2016 Oct;51(10):1307-1312). La profilaxis del EICR consistió en Cy (50mg/kg/día) los días +3 y +4 junto con tacrólimus y micofenolato de mofetilo desde el día +5. La mediana de edad de los donantes fue de 47 años (rango 21-64). El donante fue el hijo en 1/8 (12,5%), Hermana 1/8 (12,5%), Padre 3/8 (37,5%) y Madre 2/8 (25%).

Injerto y quimerismo: Se consiguió el injerto en granulocitos (neutrófilos > 500/ μ L) y plaquetas (>20.000/ μ L) en todos los pacientes tras una mediana de 17,5 días (rango 14 – 30) y 28 días (rango 17 – 103) respectivamente. Todos los pacientes alcanzaron quimerismo completo (>95% del donante) con una mediana de 28 días (rango 21-100) post infusión.

Complicaciones post-Haplo-PT-Cy: Tres pacientes (37,5%) desarrollaron EICR agudo siendo de grado I en 1/8 (12,5%) y grado II en 2/8 (25%) tras una mediana de 28 días (rango 21 – 48). Ningún paciente desarrolló EICR grado III/IV. Sólo 1 paciente (12,5%) desarrolló EICR crónico que fue limitado y leve, resolviéndose con tratamiento tópico. Se observó reactivación del CMV en 4 pacientes (50%), siendo un único episodio en todos los casos, sin objetivarse enfermedad por CMV asociada. Así mismo, no hubo datos de infección fúngica invasiva ni otra complicación infecciosa relevante. La mayoría de los pacientes (62,5%) desarrolló mucositis tras el acondicionamiento, siendo de grado IV en 1/8 (12,5%). Dos pacientes (25%) desarrollaron cistitis hemorrágica siendo grado II en un caso y grado III en el otro. Una paciente (12,5%) desarrolló un síndrome de obstrucción sinusoidal grave que se resolvió tras tratamiento de soporte y defibrotide. En ningún paciente se objetivó datos de microangiopatía trombótica.

Evolución: La situación del linfoma se reevaluó en todos los pacientes mediante PET-TC en el día +100 constatándose RC metabólica en todos los pacientes. Tras una mediana de seguimiento de 2,73 años (rango 0,38 – 3,98) todos los pacientes están vivos, con excelente calidad de vida y en respuesta completa en la actualidad. De los 8 pacientes, 7 (87,5%), ya han suspendido el tratamiento inmunosupresor el cual se mantuvo una mediana de 297 días (150 – 702).

CONCLUSIONES:

El trasplante haploide de progenitores hematopoyéticos con Cy post infusión se ha convertido en una estrategia de rescate factible en aquellos pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin de alto riesgo que progresan o recaen tras el trasplante autólogo.

Diferentes estudios muestran un perfil de toxicidad incluso menor con este esquema en comparación con los esquemas de aloTPH tradicionales. Así mismo, en estos estudios, se tiende a



observar una ventaja en la supervivencia libre de recaída, la cual probablemente se deba al efecto injerto contra linfoma que se genera en el contexto del trasplante haploidéntico y que es especialmente efectivo en esta neoplasia con un perfil inmunológico tan importante. Ello se une a otra serie de ventajas generales del trasplante haploidéntico, como la disponibilidad de donante casi universal (el 95% de los pacientes dispone de un donante familiar haploidéntico), la simplificación de la logística (se trata de un donante muy comprometido, con potencial de inmunoterapia) y el hecho de ser una estrategia más económica (en el caso del trasplante haploidéntico sin manipulación) cuando se compara con el trasplante de donante no emparentado o de cordón umbilical.

En nuestra experiencia, hasta el momento actual, la totalidad de los pacientes se encuentran vivos y en RC tras una mediana de seguimiento superior a los dos años. Así mismo, las complicaciones tras el trasplante han sido en su mayoría leves y asumibles teniendo en cuenta la situación de refractariedad y alto riesgo de nuestros pacientes.

Sería necesario un mayor seguimiento, así como estudios prospectivos y aleatorizados para confirmar estas ventajas y la posible superioridad del trasplante haploidéntico frente a los trasplantes alogénicos convencionales.

| Tabla 1. Características de los pacientes. | |
|--|--------------|
| | N=8 |
| Sexo (H/M) | 5/3 |
| Edad (Mediana y rango) | 27.5 (17-57) |
| Nº Líneas de tratamiento previo TPH (Mediana) | 4 (3-5) |
| Uso de Brentuximab (n; %) | 5 (62,5%) |
| Uso de anti-PD1 (Nivolumab) (n; %) | 1 (12,5%) |
| TPH previo (n; %) | |
| • Sí (todos TASPE) | 7 (87.5%) |
| • No | 1 (12.5%) |
| Situación pre-Haplo (n; %) | |
| • RC | 6 (75%) |
| • Respuesta Parcial | 1 (12.5%) |
| • Recaída / Progresión | 1 (12.5%) |
| Sorror (n; %) | |
| • Sorror 0 | 7 (87.5%) |
| • Sorror 1 | 1 (12.5%) |

| Tabla 2: Características del Haplo-TPH. | |
|--|------------------|
| | N=8 |
| Fuente progenitores hematopoyéticos (n; %) | |
| • SP | 8 (100%) |
| • MO | 0 (0%) |
| CD34 (x10⁶/kg) (Mediana y rango) | 4,65 (2.8 – 8.6) |
| Acondicionamiento: | |
| • AIR(Flu + Cy + Busulfán x1 ó x2) | 8 (100%) |
| • AMA | 0 (0%) |
| Dosis ciclofosfamida (50mg/kg/día) (n; %) | |
| • +3 y +4 | 8 (100%) |
| Profilaxis EICH (n; %) | |
| • Tacrólimus + MMF | 8 (100%) |
| Tipo de donante (n; %) | |
| • Hijo | 1 (12,5%) |
| • Hermana | 2 (25%) |
| • Padre | 3 (37.5%) |
| • Madre | 2 (25%) |
| Edad del donante (Mediana y rango) | 47 (21-64) |



TROMBOSIS RELACIONADA CON CATÉTER CENTRAL DE INSERCIÓN PERIFÉRICA (PICC) EN 230 PACIENTES HEMATOLÓGICOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

Mónica Baile¹, Álvaro Veiga¹, Nerea Arratibel¹, Belén Rodríguez¹, Marta Sastre¹, Óscar del Rey¹, Mercedes Sánchez Barba², Miriam López-Parra¹, Javier Carrillo¹, Alejandro Avendaño¹, Daniel Rivera¹, Ana África Martín¹, Mónica Cabrero¹, José Ramón González-Porras¹ y José María Bastida¹.¹Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico de Salamanca.
²Departamento de Estadística de la Universidad de Salamanca.

INTRODUCCIÓN

El uso de catéteres centrales de inserción periférica (PICC) está ampliamente extendido en pacientes con hemopatías malignas dado que facilita la administración de quimioterapia intravenosa, las extracciones analíticas rutinarias y el soporte transfusional y nutricional, entre otros¹. Sin embargo, no está exenta de complicaciones, siendo la trombosis relacionada con el catéter una de las principales². En este estudio mostramos la experiencia sobre la trombosis relacionada con PICC (TRP) en nuestro centro.

OBJETIVOS

Los objetivos fundamentales son: a) analizar la incidencia de TRP; b) describir las características de los pacientes con TRP y su manejo terapéutico; c) identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de TRP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos llevado a cabo un análisis retrospectivo de 230 pacientes (>18 años) portadores de un catéter central tipo PICC de poliuretano, canalizados por enfermeras experimentadas en la técnica desde Mayo/2010 hasta Diciembre/2016. Desde 2010 hasta 2014 la técnica de canalización empleada fue el método ciego de Seldinger mientras que en los años 2015 y 2016 se realizó mediante técnica eco-guiada. La sospecha de TRP fue clínica y el diagnóstico se confirmó por la presencia de un segmento venoso no compresible mediante ecografía-doppler. El análisis estadístico para el cálculo de OR en el análisis uni y multivariante se realizó utilizando SPSS (v.20).

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 58 años (14-86), el 55,7% eran varones y las hemopatías más frecuentes dentro de los pacientes incluidos, el linfoma no Hodgkin (LNH, 45,7%) y la patología mieloide (LMA/SMD 26,1%). La distribución de las características de los pacientes en función de la incidencia de TRP se resume en la Tabla 2. La incidencia global de TRP fue 7% (n=16) y la mediana de su aparición fue de 26 días (0-230) siendo en la mitad de los mismos (n=8) en los primeros 30 días tras la inserción. El dímero D se encontraba elevado al diagnóstico de TRP en 11 casos (69%). Las principales hemopatías malignas en las que se detectó una TRP fueron la leucemia linfoblástica aguda (LLA=6), el LNH (5) y el linfoma de Hodgkin (HL=3). En todos los casos, excepto en uno, los pacientes se encontraban con enfermedad activa en el momento de la canalización del PICC (15/16=94%) y el 88% (n=14) estaba recibiendo tratamiento activo con quimioterapia,



principalmente combinada con corticoides, L-asparaginasa (L-ASA) o fármacos inmunomoduladores (IMiDs). El manejo terapéutico de los pacientes con TRP consistió en la administración de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis plenas desde el diagnóstico y la retirada diferida del catéter PICC, al menos 72 horas después del inicio de la HBPM y la mediana de duración del tratamiento con HBPM fue de 4 meses (1-11). Durante el seguimiento, ningún paciente presentó progresión de la trombosis, retrombosis o aparición de tromboembolismo pulmonar. Para la identificación de los posibles factores de riesgo relacionados con la aparición de la TRP se realizó un análisis univariante y multivariante. En el univariante, los factores en los que se observó una significación estadística fueron el LH, la LLA y el tratamiento con L-ASA. Sin embargo, el LH fue el único factor de riesgo (OR 8,38; IC:1.05-66,5; p=0,044) que demostró impacto significativo en la aparición de TRP en el análisis multivariante (Tabla 3).

CONCLUSIONES

Los pacientes con LH podrían estar más predispuestos al desarrollo de TRP en comparación con pacientes con otras enfermedades hematológicas por lo que se podría valorar la realización de profilaxis antitrombótica. No obstante, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.

TABLAS

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

| Característica | n (%) |
|--|----------------------------------|
| Edad. >50 años: | 150 (65,2%) |
| Sexo. Varón: | 128 (55,7%) |
| Factores de riesgo cardiovascular: | |
| • Tabaquismo / HTA | 52 (22,6%) / 48 (20,9%) |
| • Dislipemia / Diabetes | 36 (15,7%) / 29 (12,6%) |
| Factores "clásicos": | |
| • Cirugía reciente / TVP previa | 33 (14,3%) / 23 (10,1%) |
| • Trombosis asociada a catéter central | 1 (0,4%) |
| • Inmovilización reciente / Traumatismo reciente | 40 (17,4%) / 7 (3%) |
| Enfermedad hematológica: | |
| • LNH | 105 (45,7%) |
| • LMA/SMD | 60 (26,1%) |
| • LLA | 22 (9,6%) |
| • MM/AL / LH / Otros | 19 (8,3%) / 17 (7,4%) / 7 (3%) |
| Situación de la enfermedad: | |
| • Enfermedad activa / Sin enfermedad | 188 (81,7%) / 42 (18,3%) |
| Trasplante hematopoyético (TPH). Si / No | 80 (34,8%) / 150 (65,2%) |
| Quimioterapia protrombótica: | |
| • IMiDs | 24 (10,4%) |
| • L-ASA | 21 (9,1%) |
| Estimulantes de colonias: | |
| • G-CSF / EPO / Trombopoyetina | 147 (63,9%) / 16 (7%) / 6 (2,6%) |
| Factores del PICC: | |
| • Técnica de inserción | |
| - Ecoguiada / Ciega | 127 (55,2%) / 103 (44,8%) |
| • Complicaciones inserción: No / Sí | 192 (83,5%) / 38 (16,5%) |
| • Localización central | |
| - Cava/Cavo-auricular/Aurícula derecha (AD) | 132 (62,8%) / 78 (37,2%) |
| Profilaxis antitrombótica: | |
| • NO | 179 (77,8%) |
| • HBPM | 27 (9,1%) |
| • AAS | 21 (9,1%) |
| • ACOs | 3 (1,3%) |



Tabla 2. Distribución de las características de los pacientes según incidencia de TRP:

| Característica | NO TVP: 214 (93%) | SI TVP: 16 (7%) | p-valor |
|--|--------------------------|----------------------|------------------|
| Edad: | | | |
| • <50 años / >50 años | 71 (88,8%) / 143 (95,3%) | 9 (11,2%) / 7 (4,7%) | 0,062 |
| Sexo | | | |
| • Varón / Mujer | 118 (92,2%) / 96 (94,1%) | 10 (7,8%) / 6 (5,9%) | 0,61 |
| FRCV: | | | |
| • No | 111 (93,3%) | 8 (6,7%) | 0,18 |
| • Uno / ≥ Dos | 71 (95,9%) / 32 (86,5%) | 3 (4,1%) / 5 (13,5%) | |
| Factores "clásicos": | | | |
| • Cirugía reciente | 30 (90,9%) | 3 (9,1%) | >0,05 |
| • TVP previa | 22 (95,7%) | 1 (4,3%) | |
| • Inmovilización | 37 (92,5%) | 3 (7,5%) | |
| • Traumatismo | 7 (100%) | 0 (0%) | |
| Enfermedad hematológica: | | | |
| • LNH | 100 (95,2%) | 5 (4,8%) | 0,001 |
| • LMA/SMD | 59 (98,3%) | 1 (1,7%) | |
| • LLA | 16 (72,7) | 6 (27,3%) | |
| • MM/AL | 18 (94,7%) | 1 (5,3%) | |
| • LH | 14 (82,4%) | 3 (17,6%) | |
| • Otros | 7 (100%) | 0 (0%) | |
| Situación de la enfermedad: | | | |
| • Activa / Sin actividad | 173 (92%) / 41 (97,6%) | 15 (8%) / 1 (2,4%) | 0,317 |
| Trasplante hematopoyético: | | | |
| • Si / No | 77 (96,2%) / 137 (91,3%) | 3 (3,8%) / 13 (8,7%) | 0,187 |
| Quimioterapia: | | | |
| • L-Asa / IMIDs | 15 (71,4%) / 23 (95,8%) | 6 (29,6%) / 1 (4,2%) | <0,001 |
| Estimulantes de colonias: | | | |
| • Epo | 15 (93,8%) | 1 (6,2%) | >0,05 |
| • Tpo / G-SCF | 6 (100%) / 139 (94,6%) | 0 (0%) / 8 (5,4%) | |
| Profilaxis antitrombótica: | | | |
| • NO / AAS | 165 (92,2%) / 20 (95,2%) | 14 (7,8%) / 1 (4,8%) | 0,79 |
| • HBPM / ACOs | 26 (96,3%) / 3 (100%) | 1 (3,7%) / 0 (0%) | |
| Factores PICC: | | | |
| • Técnica de inserción: - Ecoguiada / Ciega | 116 (91,3%) / 98 (95,1%) | 11 (8,7%) / 5 (4,9%) | 0,306 |
| • Complicaciones inserción: - No / Si | 174 (92,1%) / 38 (100%) | 15 (7,9%) / 0 (0%) | 0,082 |
| • Localización catéter: - Cava/cavo-auricular | 120 (90,9%) | 12 (9,1%) | 0,421 |
| - Aurícula derecha | 74 (94,9%) | 4 (5,1%) | |

Tabla 3. Factores de riesgo de TRP: análisis univariante (U) y multivariante (M):

| | U: OR [IC 95%]; p-valor | M: OR [IC 95%] p-valor |
|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Sexo masculino | 1,36 [0,48-3,87]; 0,57 | 1,09 [0,358-3,361]; 0,87 |
| Edad > 50 años | 2,59 [0,93-7,24]; 0,07 | 1,28 [0,374-4,396]; 0,69 |
| LLA | 15,75 [2,91-85,12]; 0,001 | 4,79 [0,21-110,03]; 0,33 |
| LH | 9 [1,38-58,78]; 0,022 | 8,38 [1,06-66,5]; 0,04 |
| LNH | 2,10 [0,39-11,1]; 0,283 | 2,12 [0,39-11,59]; 0,28 |
| IMIDs | 0,85 [0,1-7,02]; 0,88 | 1,43 [0,157-13,027]; 0,75 |
| L-Asa | 7,82 [2,453-24,95]; 0,001 | 3,68 [0,23-59,16]; 0,38 |
| Factores estimulantes | 1,67 [0,6-4,67]; 0,33 | --- |
| Técnica canalización ciega | 0,54 [0,18-1,60]; 0,27 | NS |
| Localización central en AD | 1,85 [0,58-5,95]; 0,3 | |



BIBLIOGRAFÍA

1. Andrew Aw, Marc Carrier, Joshua Kocerginski, Sheryl McDiarmid, Jason Tay. Incidence and predictive factors of symptomatic thrombosis related to peripherally inserted central catheters in chemotherapy patients. *Thrombosis research*. 2012;130:323-26.
2. Leon J, Worth & John F Seymour, Monica A. Slavin. Infective and thrombotic complications of central venous catheters in patients with hematological malignancy: prospective evaluation of nontunneled devices. *Support Care Cancer* 2009;17:811-18.
3. Prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in cancer patients *Expert Rev. Hematol* 2014;7(5):599-616.



LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA COMO MÉTODO EFICAZ Y SEGURO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN FÚNGICA PULMONAR EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO.

N. Arratibel¹, E. Pérez-López¹, F. López-Cadenas, MT. Gómez Hernández², M. Baile¹, A. Veiga¹, A. Avendaño¹, J. Carrillo¹, D. Rivera¹, L. García¹, O. Ferré¹, O. López-Godino¹, M. Cabrero¹, MD Caballero¹, L. Vázquez¹.

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca

²Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínico Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda (LA) asocia una alta incidencia de infección fúngica (IF) debido a la prolongada aplasia postquimioterapia. Aunque el trasplante alogénico (TPH) es la única opción curativa en estos pacientes, la IF en el contexto del trasplante es la principal causa de mortalidad infecciosa. Por este motivo, es fundamental el control de la infección antes/durante la realización del mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 16 pacientes con LA diagnosticados de IF pulmonar, intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Universitario de Salamanca entre el 1994 y el 2014. El diagnóstico de IF se realizó según los criterios de EORTC.

RESULTADOS

La mediana de edad fue de 39 años (17-65), siendo el 44% (n=7) varones. La profilaxis antifúngica empleada fue Itraconazol 56%(n=9), Fluconazol 19% (n=3), Posaconazol 19% (n=3) y Anfotericina B 6% (n=1). El 88% (n=14) de los pacientes desarrollaron la IF durante la aplasia postquimioterapia y 12% (n=2) durante el TPH.

Solo 2 pacientes presentaron IF en dos localizaciones (pulmonar y cutánea), el resto fueron limitados a pulmón, el 63% (n=10) con lesión pulmonar única. La prueba invasiva más empleada fue la PAAF en el 63% (n=10) de los pacientes, siendo sólo diagnóstica en el 19% (n=3) de los casos, lo que supone junto con los dos casos diagnosticados por biopsia cutánea un 30% (n=5) de IF documentada.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con Anfotericina B y el 19% (n=3) doble terapia antifúngica, con un mediana tiempo de duración de 44 días (22-210).

Todos los actos quirúrgicos fueron programados, excepto 3 (19%) pacientes, siendo la mediana de tiempo desde el diagnóstico de la IF a la intervención quirúrgica de 41 días (4-1427). El 69% (n=11) de las intervenciones fueron lobectomía, con complicaciones postquirúrgicas en 6 pacientes: 3 hemotórax, 2 infecciones y 1 parada cardiorrespiratoria. La mediana de hospitalización tras cirugía fue de 5 días (1-8). Se dispone de espirometría postcirugía en 11 (69%) pacientes, siendo normal en 5 de ellos.

Pese a que la PAAF diagnóstica fue negativa en la mayoría de los pacientes, la anatomía patológica de la pieza quirúrgica fue diagnóstica de aspergillus en el 88% (n=14) de ellos. El 88% (n=14) de los pacientes recibieron profilaxis secundaria, siendo el grupo de fármacos más utilizados los azoles (63% n=10), con una mediana de tiempo de tratamiento postcirugía de 160 días (5-300).



La cirugía erradicó la IF en todos los pacientes menos en 2 y aquellos pacientes que presentaron IF durante la aplasia postquimioterapia tras cirugía fueron sometidos a TPH. Ningún paciente falleció como consecuencia de la IF, con una mediana de seguimiento desde la cirugía de 31 meses (1-178).

CONCLUSIONES

El tratamiento quirúrgico de las IF es eficaz, con pocas complicaciones (ninguna mortal) y pobre impacto funcional, permitiendo la realización del TPH con seguridad sin reactivación de IF post-TPH. Puesto que en todos los pacientes se confirma el diagnóstico de IF en la pieza quirúrgica, es posible que aquellos pacientes con IF probable puedan considerarse candidatos y beneficiarse de ella.





CASOS CLÍNICOS SELECCIONADOS PARA PRESENTACIÓN ORAL

XXXV CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA 2017

CASO DE MASTOCITOSIS SISTÉMICA KIT NEGATIVO ASOCIADA A LNH-DCG-B

Navarro García de la Galana C., García Mateo A., Álvarez Twose I., Castillo Rosas J.C., Valencia S.L., Olivier Cornacchia C.,
Queizán Hernández J.A., Hernández Martín J.M.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario de Segovia.

INTRODUCCIÓN:

La mastocitosis es una enfermedad rara que presenta una prevalencia de 1/10.000 habitantes, caracterizada por una proliferación clonal de células cebadas que se acumulan en uno o más órganos. La etiología es desconocida, pero presenta una gran heterogeneidad tanto en su forma de presentación como en la evolución y pronóstico, por ejemplo, puede presentarse como una lesión localizada en la piel que puede desaparecer espontáneamente, o incluso como una neoplasia más agresiva asociada a fallo multiorgánico. De ahí que la supervivencia global oscile entre <6 meses a 3,5 años, según el subtipo.

La mastocitosis puede ser dividida en diferentes categorías, según la última clasificación de la "WHO":

1. Mastocitosis cutánea (MC).
2. Mastocitosis sistémica (MS):
 - a. Mastocitosis sistémica indolente (MSI)
 - b. Mastocitosis sistémica smoldering (MSS)
 - c. Mastocitosis sistémica asociada a neoplasia hematológica (MS-ANH)
 - d. Mastocitosis sistémica agresiva (MSA)
 - e. Leucemia de células mastocitarias (LCM)
3. Sarcoma de células mastocitarias,

Aunque puede ocurrir a cualquier edad, la MC suele presentarse de manera más frecuente en los niños y con un predominio en hombres; mientras que la MS se diagnostica generalmente en la segunda década de la vida y con un predominio hombre:mujer que varía desde 1:1 a 1:3.

Actualmente, sigue siendo una enfermedad de difícil diagnóstico, aunque suele sospecharse por la historia clínica, la exploración física y se confirma mediante determinadas pruebas, entre ellas, un nivel de triptasa sérica persistente > 20ng/ml, o una densa infiltración de mastocitos en la biopsia de tejido afecto; criterio fundamental para el diagnóstico. Su sintomatología está causada por la liberación de mediadores vasoactivos, por daño en los órganos y otros relacionados con la infiltración.

La mayoría de los pacientes con mastocitosis presentan una mutación en el protooncogen KIT, que codifica el receptor tirosín quinasa para el factor de la célula madre (CSF). La mutación más frecuente observada consiste en la sustitución de Val por Asp en el codón 816.

La "mastocitosis sistémica asociada a neoplasia hematológica" (MS-ANH) es una nueva denominación de una categoría incluida en la clasificación de la WHO de 2016, que previamente se había descrito como "MS asociada a una enfermedad clonal hematológica de células no mastoci-



tarias". Generalmente, esta neoplasia hematológica asociada suele ser de origen mielóide, ya que existen pocos casos descritos de MS asociadas a neoplasias de origen linfóide.

Así pues, presentamos el caso de una paciente con MSKIT negativa, que durante su evolución se asoció con un LNH Bdifuso de células grandes en vejiga.

CASO CLÍNICO:

Paciente mujer de 66 años de edad con antecedentes personales de: amigdalectomizada en la infancia, intervención quirúrgica con colocación de prótesis de rodilla izquierda en 2010 y en rodilla derecha en 2014, bocio multinodular e hipertiroidismo subclínico. Desde junio de 2013 comenzó con episodios de anafilaxia consistentes en fiebre, flushing, hipotensión, mareo, taquicardia, vómitos y diarrea, incluso en algún episodio precisó de ingreso en la U.C.I. En mayo de 2014, dado que en el estudio de alergia presentaba niveles basales de triptasa >200 ng/mL, se realizó biopsia de médula ósea (MO) en la que se objetivó una infiltración marcada de mastocitos de morfología anormal, formando agregados en las zonas del grumo (Imagen 1), con fenotipo aberrante (CD25+) y perfil inmaduro, aunque no se detectó, en el estudio molecular, la mutación KITD816V en mastocitos purificados; ni tampoco en los exones 2, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15 y 17, mediante secuenciación.

Durante la evolución no presentó lesiones cutáneas sugestivas de mastocitosis. Si se objetivó una anemia perniciosa por déficit de vitamina B12, asociada a un patrón de trastornos crónicos. Por ello, se realizó una gastroscopia con obtención de biopsias gástrica e intestinal (G/I), confirmando la infiltración por mastocitos (Imagen 2) en la lámina propia, que eran inmunorreactivos con CD-117 (c-kit). Con todo esto fue diagnosticada de Mastocitosis Sistémica KIT negativa, sin lesión cutánea y con infiltración G/I.

Coincidentemente con este diagnóstico se objetivó infección por *Helicobacter pylori* que se erradicó, Gammapatía Monoclonal IgA-k transitoria confirmada, hipersensibilidad al Anisakis y osteopenia en columna vertebral lumbar y cuello femoral (sin criterios de osteoporosis).

Tras ser valorada en el Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha (Hospital Virgen del Valle de Toledo), se inició terapia antineoplásica con cromoglicato, bilaxten y polaramine, con el que no presentó mejoría clínica; por lo que se añadió al tratamiento Imatinib (Glivec®) a dosis de 400 mg/día, como Uso Compasivo. Con este tratamiento presentó neutropenia postQT grado IV que obligó a terapia con Filgastrim/G-CSF, aunque posteriormente se pudo reiniciar el fármaco sin más toxicidades.

Tras más de 3 meses de dicha terapia, al no presentar disminución de los episodios de liberación de mediadores mastocitarios y mantener niveles elevados de triptasa sérica >200 ng/mL, consideramos que presentaba refractariedad al tratamiento. Ante la marcada infiltración de la médula ósea por mastocitos, se decidió un cambio de actitud terapéutica, a un tratamiento citorreductor con Cladribina s.c (Litak®) a dosis de 0.14 mg/Kg/día, días 1-5, cada 28 días, del cual recibió 5 ciclos.

Dada la ausencia de mejoría clínica ni de otros parámetros biológicos, se valoró iniciar una 3ª línea de tratamiento con PKC412 (Midostaurin®) como Uso Compasivo, con el que durante el primer mes presentó neutropenia grado IV que obligó nuevamente a tratamiento con G-CSF, aunque en esta ocasión no consiguió recuperación de las cifras periféricas y tuvo que suspenderse.

Durante toda la evolución, la paciente presentó repetidos episodios de infecciones urinarias (por *E. coli* BLEE +, *E. faecalis*, etc.), que fueron consultados con el servicio de Urología. Ante la persistencia de las mismas, se decidió realizar una cistografía donde se objetivó una masa vesical. Se realizó una RNM de pelvis como estudio de extensión de posible neoplasia pélvica, objetivándose



dos masas, una en la pared vesical anterior derecha (39 x 27 x 27 mm) y otra en la pared posterior izquierda (20 x 9 x 13 mm) de localización mucosa y submucosa. Por ello se procedió a la realización de una RTU con la toma de biopsias, compatibles con el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin (LNH) B de tipo histológico “Difuso de Células Grandes” EBV positivo, asociado a inmunosupresión, en vejiga urinaria (Imagen 3), estadio IE-A (de Ann-Arbor); pudiéndose catalogar como una “neoplasia hematológica asociada a una MS”. Por este motivo fue sometida a tratamiento poliQT, según el esquema BURKIMAB14>55AÑOS, con el objetivo de tratar tanto el LNH como la mastocitosis, puesto que seguía presentando episodios de liberación de mediadores. Durante el ciclo A1 de dicho esquema terapéutico, la paciente presentó un shock séptico en el contexto de una neutropenia persistente secundaria a la QT previa y la actual. Se documentó una bacteriemia por una *Candida Lusitaniae* sp, que desencadenó un fallo multiorgánico a pesar del tratamiento antifúngico, y el fallecimiento de la paciente por distress respiratorio agudo en el día +26 del primer ciclo, y sin haberse podido demostrar respuesta de ninguna de las neoplasias.

CONCLUSIÓN:

En la MS el protooncogen KIT se encuentra mutado en la mayoría de los casos, en general en más del 80%. Aunque D816V, es la mutación más común, ya han sido descritas más de 20 mutaciones en KIT en la MS, aunque no todas están disponibles de manera rutinaria. A pesar de realizar, en nuestro caso, el estudio del KIT en diferentes exones, no pudimos demostrar dicha mutación.

Recientemente se han descrito en las MS agresivas otras mutaciones somáticas adicionales, independientes de la vía KIT; en TET2, el espliceosoma, ASXL1 o RAS; implicados en la proliferación de los mastocitos. Estas moléculas pueden ayudarnos a estratificar mejor la MS agresiva, en particular la MS-ANH, que es una forma poco frecuente. Sólo el 20-35% de los casos de MS se asocian a una enfermedad hematológica, y en menor porcentaje a una de origen linfocítico, normalmente de estirpe B; como ocurrió en el caso que presentamos. Por ello, señalamos el valor de comunicar los casos de MS-ANH, como punto de inicio en el aprendizaje y manejo de estos pacientes, teniendo presente que durante la evolución de un paciente con una MS podría desarrollar una segunda neoplasia.

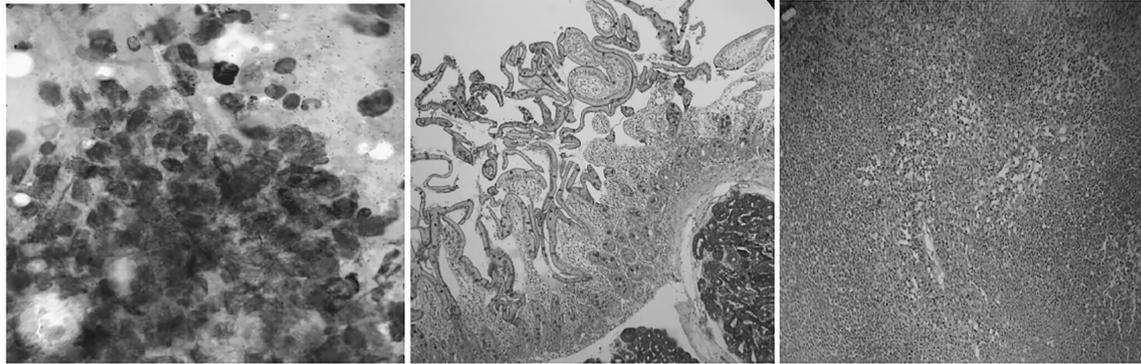
Por otra parte, la MS-ANH comparte con otras formas agresivas de MS: el mal pronóstico y que no existe una terapia curativa, a excepción del trasplante alogénico. Sólo algunos fármacos como el INF-alfa, el Imatinib, la Cladribina y el Midostaurin®, han demostrado cierta eficacia en algunos de estos casos.

El tratamiento de la enfermedad hematológica asociada debe realizarse de manera independiente de la MS, y viceversa, ya que en los pocos casos descritos en la literatura, el tratamiento con quimioterapia para la malignidad hematológica no modifica la infiltración y la clínica de la MS. De ahí, el desafío terapéutico que supone tratar una MS con una neoplasia hematológica asociada.

Así pues, destacamos la necesidad de desarrollar protocolos terapéuticos con esquemas que pudieran servir para el tratamiento combinado de ambas clonas, para poder así optimizarlo, fundamentalmente en los casos en los que ambas neoplasias se comporten de manera agresiva.

Concluimos señalando la importancia de los avances en el conocimiento de la biología de la MS, puesto que vías, que están siendo estudiadas, mediadas por PI3K, AKT, STAT-5, BTK, FES, mTORC2 o la familia BCL-2, podrían convertirse en futuras dianas terapéuticas, ya bien sean en monoterapia como en combinación con QT convencional, para mejorar la supervivencia de nuestros pacientes.





Biopsia MO.

Imagen 2. Biopsia G/I.

Imagen 3. Biopsia vesical.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Horny H.P. et al. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008; 2:54-63.
2. Daniel A. et al. Revision WHO classification of myeloid neoplasms. 2016.
3. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol.*2002; 81:677-90.
4. Celalettin U. et al. Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice. *Hematologica* 2016 Vol 101 (10:1133-1143).
5. E.M. Schiper et al. Mastocytosis and diffuse large B - cell lymphoma, an unlikely combination. *The Netherlands journal of Medicine. Case Report.*2011, vol 69, nº 3.
6. Sperr WR et al. Clinical and biologic diversity of leukemias occurring in patients with mastocytosis. *Leuk Lymphoma.* 2000;37(5-6):473-86.



PELIOSIS HEPATICA, FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) Y LINFOMA FOLICULAR.

Pardal de la Mano E¹, Martín Sánchez G², Sigüenza Salgado R¹, López López R¹, Fernández Galán MA¹, Trinidad Ríos S³, Morán Jiménez MJ⁴, García Ruiz de Morales⁵, Crespo Santos MA⁶, Martín Núñez G¹.

¹Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia. ²Servicio de Hematología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. ³Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia. ⁴Instituto de Investigación, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

⁵Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de León, León. ⁶Servicio de A.Patológica, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia.

La peliosis es una anomalía vascular rara, caracterizada por la presencia de dilataciones sinusoidales y múltiples espacios lacunares llenos de sangre. Se localiza con más frecuencia en el hígado, aunque también en el bazo, pulmón y otros órganos. [1] Se observa en pacientes con diferentes enfermedades, especialmente aquellas con un importante componente inflamatorio: tuberculosis, carcinomatosis, tumores hematológicos (Linfoma de Hodgkin [2], Enf de Castleman), infección por HIV y por bacterias -Bartonella henselae-, tratamientos con anabolizantes, en algunos pacientes receptores de trasplante renal, etc. En general suele ser asintomática, descubierta al estudiar alteraciones de las pruebas analíticas o de imagen hepáticas, aunque se han descrito casos de hemorragias peritoneales graves y recurrentes o fallo hepático [3]. Su etiopatogenia no está clara: se ha relacionado con daño endotelial generado por agentes tóxicos e infecciosos, y con la posibilidad de que estos agentes incrementen la producción factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) [4], que es un potente factor angiogénico.

CASO CLINICO

Mujer de 68 años remitida para estudio de anemia inflamatoria progresiva detectada 4 meses antes al consultar por astenia, anorexia, sudoración profusa y pérdida de 6 Kg. Tratada con dicumarínicos por FA sin otros antecedentes de interés. EF: ECOG 1. Palidez cutánea. Pequeña adenopatía axilar, no visceromegalias. Hemograma: anemia microcítica hiporregenerativa inflamatoria. PCR: 171 mg/L. Proteinograma: perfil Inflamatorio. Perfil hepático: aumento de GGT (152 U/L), F Alcalina (290 U/L).

En el estudio se objetiva: **Ecografía abdominal:** Hígado con discreto aumento de tamaño de forma global, con parénquima homogéneo de ecogenicidad normal, sin lesiones focales. Esplenomegalia homogénea de 14 cm. Porta con ligero aumento de tamaño. **Rx Torax:** sin alteraciones. **TAC:** Ausencia de adenopatías mediastínicas. Lesiones líticas dispersas en esqueleto axial, algunas con áreas de esclerosis periférica asociadas en cuerpo vertebral T5 y T12, L4 y L1 con áreas de esclerosis. Hígado levemente aumentado de tamaño con densitometría dishomogénea sin demostrar lesiones focales. Bazo en el límite alto de la normalidad. Pequeñas adenopatías retroperitoneales de 11 mm. **Aspirado de MO:** muy reactivo, con Fe en depósitos muy aumentado, sin sideroblastos, sin datos morfológicos de infiltración (Linfocitos 12%). Por citometría de flujo se detectan un 0.08% linfocitos monoclonales compatibles con LLC. **Mamografía:** normal. **Gastro y colonoscopia:** normales. **BAAG ganglio axilar:** no valorable.

A los dos meses y ante la persistencia de la clínica se decide **esplenectomía**, extirpándose un bazo de 12 x11.5 x 6.5 cm y peso 317 g. En los cortes seriados detectan 5 formaciones nodulares blanquecinas, la mayor de 0.5 cm en pulpa blanca constituidas por células de tipo centro germinal y fenotipo: CD20+, BCL2 +, BCL6+, CD10+, MUM1-, Ciclina D1 -, P53 -, CD23 -, índice proliferativo moderado: LNH folicular. Reordenamiento del gen IGH: Monoclonal.



En los seis meses siguientes, la paciente se encuentra clínicamente estable observándose progresión de la anemia hasta 6.4 g/dl con iguales características. En ese momento se detecta **hepatomegalia de 6 cms** bajo reborde costal, sin adenopatías. **RNM:** Hepatomegalia severa de aspecto infiltrativo. Incremento de las adenopatías retroperitoneales con compromiso de la vía excretora renal derecha., con las lesiones esqueléticas estables. **PET:** múltiples lesiones ganglionares hipermetabólicas en retroperitoneo (SUVmax 7) en bloques, la mayor de 24 x 30 mm con captación en ángulo hepático del colon y sacro. Se repite la **colonoscopia** que es normal.

Se decide **biopsiar el hígado** que muestra discreta fibrosis portal. Marcada dilatación de los sinusoides que aparecen rellenos de material hemático y con tendencia a formar cavidades quísticas, compatible con **Peliosis hepática**. Se repite la biopsia de **MO** que sigue sin estar infiltrada, en esta ocasión con citometría normal.

Dado el incremento de las adenopatías, progresión de la anemia, la intensa reacción inflamatoria y resto de alteraciones bioquímicas, decidimos iniciar **tratamiento con quimioterapia tipo R-CHOP, con buena tolerancia**. Tras el 3^{er} ciclo, se observa una mejoría de la anemia (haciéndose normocítica) y de los patrones inflamatorios incluido el metabolismo del hierro. En el TAC tras tercer ciclo se confirma la disminución del tamaño hepático, aunque persiste la estructura heterogénea, con disminución de adenopatías retroperitoneales. En la evaluación tras 6 ciclos de R-CHOP el **PET-TAC** no detecta focos de captación y no se observaban adenopatías.

Actualmente la paciente ha completado un año de tratamiento de mantenimiento con rituximab bimensual con buen estado general, mantiene una ligera anemia normocítica con patrón de hierro normal e hipogamaglobulinemia más severa que al diagnóstico.

En suero de la paciente desde el momento del diagnóstico, al inicio del tratamiento, previo a cada ciclo de quimioterapia y en la finalización, se han realizado determinaciones analíticas de Hepcidina y de citoquinas probablemente involucradas en el desarrollo del cuadro clínico: IL-6, Interferón gamma, VEGF, IL-1 β , IL-8. En la tabla siguiente se observa la evolución de estos parámetros en cada momento clínico, observándose la disminución de las mismas y normalización conforme se avanzaba en el tratamiento, mejoraba la hemoglobina, disminuía la hepatomegalia y las alteraciones bioquímicas. Los datos radiológicos con TAC y RMN han confirmado la regresión de la peliosis hasta un hígado en situación basal tras el tratamiento.

| Momento del episodio | Hb g/L | PCR mg/L | Fosf. alcal U/L | GGT U/L | Hierro μ g/L | TRF mg/dL | Ferritina ng/mL | Hepcidina ng/mL | VEGF (pg/mL) | IL-6 (pg/mL) | IL-8 (pg/mL) |
|--------------------------------|-----------|-------------|--------------------|------------|---------------------|--------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Pretratamiento (sep 2015) | 64 | 229 | 578 | 249 | 19 | 149 | 1542 | 98 | 219 | 123 | 68 |
| Pre 2º ciclo R-CHOP | 113 | 1 | 178 | 126 | 89 | 259 | 996 | 50 | 3 | 6 | 30 |
| Pre 3º ciclo R-CHOP | 102 | 9 | 142 | 171 | 102 | 226 | 1293 | 46 | 3 | 6 | 15 |
| Pre 4º ciclo R-CHOP | 104 | 5 | 186 | 179 | 77 | 273 | 1277 | 11 | 3 | 6 | 26 |
| Pre 5º ciclo R-CHOP | 102 | 9 | | 173 | 81 | 265 | 1590 | 24 | 3 | 6 | 9 |
| Fin tratamiento R-CHOP | 100 | 5 | 244 | 281 | 82 | | 812 | 52 | 3 | 6 | 20 |
| Pre 5º Rituximab mantenimiento | 115 | 3 | 158 | 320 | 72 | 265 | 495 | 53 | 3 | 6 | 20 |

DISCUSION

La anemia de los procesos crónicos (APC) es consecuencia de un estado inflamatorio asociado a diferentes situaciones en las que existe una activación del sistema mononuclear fagocítico (SMF) con un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, entre ellas IL-6.



IL-6 es una citoquina pleiotrópica, que estimula diferentes poblaciones celulares, siendo un potente inductor en el hígado de la síntesis de reactantes de fase aguda (PCR, Fibrinógeno), hepcidina y VEGF por los fibroblastos [5]. El estado de hiperhepcidinemia generado por IL-6 provoca APC; En el estudio etiológico de nuestra paciente, se descubrió un linfoma folicular que infiltraba escasamente la MO y el bazo, pero con intenso aumento de citoquinas, especialmente de IL-6, VEGF y hepcidina, que se han normalizado tras el tratamiento.

La angiogénesis es un proceso crucial en el crecimiento y desarrollo de metástasis de muchos tipos de tumores, incluyendo linfomas no Hodgkin (LNH), siendo VEGF el principal regulador de la misma, por lo que se considera un biomarcador útil para establecer el pronóstico en estos tumores [6]. Su incremento se ha relacionado con algunos casos de peliosis [4]. Nuestra paciente ha evolucionado favorablemente con el tratamiento, comprobándose desde el primer ciclo la rápida normalización de IL-6 y de las citoquinas y hormonas estimuladas por ellas. La peliosis en nuestro paciente ha podido ser originada por la elevación de VEGF como consecuencia del incremento de IL-6, dentro del contexto inflamatorio provocado por el tumor. La normalización de VEGF y Hepcidina, en paralelo a IL6 tras el tratamiento, y la tendencia a la normalización de la fosfatasa alcalina y GGT, así como las anomalías radiológicas atribuibles al crecimiento vascular en el hígado, son un dato más que corrobora la posible influencia del efecto angiogénico en el desarrollo de la Peliosis de esta paciente. En la actualidad, además de los datos descritos en la tabla, la paciente mantiene una marcada hipogamaglobulinemia, probablemente relacionada con el tratamiento con anti CD20 [7], sin repercusión clínica. Ha sido diagnosticada en diciembre de 2016 de hiperparatiroidismo autoinmune con hipercalcemia, esto puede explicar las lesiones óseas iniciales [8].

Nuestro caso es el primero descrito de una peliosis hepática en un linfoma folicular como síndrome paraneoplásico. Hemos podido establecer un relación etiológica y evolutiva de alguno de sus síntomas/signos con la secreción de diferentes citoquinas, (IL-6, VEGF) y con la hepcidina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inaccione R, Federle MP, Brancatelli G, Matsui O, Fishman EK, et al. Peliosis hepatitis: Spectrum of imaging findings. *AJR* 2006; 187:W43-W52 DOI: 10.2214/AJR. 05 0167 Downloaded from www.ajronline.org by 83.41.149.69 on 10/30/15 from IP address 83.41.149.69.
2. Kleger A, Bommer M, Kunze MKlaus J, Leithaeuser F, Wegener M, Adler G, Dikopoulos N. First reported case of disease: Peliosis hepatitis as cardinal symptom of Hodgkin's lymphoma. *The Oncologist* 2009; 14:1088-1094. www.TheOncologist.com . doi:10.1634/theoncologist.2009-0215
3. Downes RO, Cambridge CL, Diggiss C , Iferenta J, Sharma M. A case of intra-abdominal hemorrhage secondary to peliosis hepatitis. *Int J Surg Case Rep* 2015; 7C:47-50. doi 10. 1016/j.ijscr.2014.12.030
4. Joseph F, Younis N, Haydon G, Adams DH, Wynne S, Gillet M et al. Peliosis of spleen with massive recurrent haemorrhagic ascitis, despite splenectomy, and associate with elevated levels of vascular endothelial growth factor. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1401-1406
5. Tanaka T, Narazaku M, Kishimoto T. IL-6, inflammation, immunity and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6:a016295
6. Yang J, Li W, He X, Zhang G, Yue L, Chai Y. VEGF overexpression is a valuable prognostic factor for non-Hodgkin's lymphoma evidence from a systemic Meta-analysis. *Hindawi Publishing Corporation Disease Markers* 2015. Article ID 786790. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/786790>
7. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving Rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma leuk* 2013 ; 13(2): 106-111. doi :10.1016/j.clml.2012.11.011.
8. Díaz Curiel M, Espinoza Pineda. Hiperparatiroidismo primario y afectación ósea. *REEMO* 2003;12(2):52-54.



LINFOMA T FOLICULAR CON POBLACIÓN B CLONAL Y VEB NEGATIVO COEXISTIENDO CON PLASMOCITOMAS EN REMISIÓN COMPLETA.

SERRA F., LABRADOR J., ¹LISTA T., ²CAMPO E., ANSÓ V., DE VICENTE P. Y HERMIDA G.J.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos. ¹Servicio Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Burgos.

²Servicio Anatomía Patológica. Hospital Clínic de Barcelona.

INTRODUCCIÓN:

Los linfomas T periféricos (LTP) constituyen un grupo heterogéneo de entidades derivadas de células T maduras o post-tímicas. Son neoplasias muy poco frecuentes (5-10% de todos los linfomas no Hodgkin); en general, muy agresivas clínicamente y presentan una peor respuesta al tratamiento y menor supervivencia global que la mayoría de los linfomas no Hodgkin B. Bajo esta denominación, las distintas entidades se agrupan, teniendo en cuenta su forma de presentación clínica, en nodales, extranodales y leucémicas. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008, entre las formas nodales se incluyen el linfoma periférico no especificado, el linfoma T angioinmunoblástico (LTAI) y los linfomas anaplásicos de células grandes ALK positivo y ALK negativo (1). Sin embargo, los nuevos conocimientos sobre la complejidad de los LTP nodales han dado lugar a la revisión en el año 2016 de la clasificación de la OMS y a la introducción de nuevas entidades provisionales (2). En este sentido, los estudios genéticos han mostrado mutaciones recurrentes que afectan a una proporción significativa de los casos de LTAI que también se observan en los casos de LTP no especificado que presentan un fenotipo de linfocito T colaborador folicular (TFH, del inglés T follicular helper). Estas características comunes han llevado a que el LTAI se agrupe en una misma categoría junto con dos nuevas entidades provisionales, el linfoma folicular T y el LTP nodal con fenotipo TFH (2).

Un hecho destacable desde el punto de vista conceptual es que estos linfomas con origen en el TFH son capaces de desencadenar una respuesta B intensa, que hasta en el 40% de casos es de carácter oligoclonal o clonal, la cual puede progresar a una neoplasia de células B (de aspecto inmunoblástico) asociada al virus de Epstein-Barr (VEB), quizá producto de la situación de inmunodeficiencia que subyace en muchos de los casos (3-5). Sin embargo, la proliferación de linfocitos B clonales VEB negativos en este contexto es excepcional, y apenas se conoce su significado clinicopatológico, así como su potencial maligno, disponiendo en la literatura de una única serie de 15 pacientes en la que se sugiere que estos linfocitos B presentan una marcada diferenciación plasmocítica-plasmoblástica que podría dar lugar a un rango de neoplasias que varían desde neoplasias de células plasmáticas a linfomas plasmablásticos y leucemias de células plasmáticas (6).

Presentamos el caso de un paciente con plasmocitomas múltiples en segunda respuesta completa que desarrolla un linfoma T folicular (según la revisión de 2016 de la clasificación de la OMS) con una población B clonal, VEB negativa.

CASO CLÍNICO:

Paciente varón de 70 años con los siguientes antecedentes personales: Hipertensión arterial y dislipemia, síndrome de apnea obstructiva del sueño, prolapso de válvula mitral con insuficiencia mitral, hernia de hiato e hipotiroidismo subclínico.



Es diagnosticado en Marzo de 2010, a los 63 años, de plasmocitoma óseo solitario de localización laterocervical derecha, con infiltración medular única (6% de células plasmáticas, 8% patológicas por citometría de flujo (CMF)). En el PET no se visualizaron otras lesiones. Recibió radioterapia (RT) local, alcanzando la remisión completa (RC).

En marzo de 2015, con 68 años, presentó primera recaída con plasmocitomas múltiples (óseos a nivel vertebral y extramedulares de partes blandas) con aplastamiento en D7, presentando un 3% de células plasmáticas (75% patológicas por CMF). En ese momento la inmunofijación también era negativa tanto en suero como en orina. Recibió tratamiento según esquema VRd x4 ciclos junto a RT local sobre plasmocitoma de C2 (por dolor cervical) alcanzando respuesta completa. Posteriormente se realizó trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con fecha de infusión el 23/10/2015 y se administró tratamiento de consolidación con bortezomib-dexametasona (1º ciclo el 18/03/2016, 2º ciclo el 08/04/2016).

Tras el 2º ciclo de consolidación, el paciente precisó varios ingresos por complicaciones infecciosas. Ingresó del 24 al 26/04/2016 por infección de vías respiratorias; presentó un nuevo ingreso el 30/04/2016 por shock séptico de origen abdominal (posible colecistitis) que precisó colecistectomía laparoscópica urgente e ingreso en UCI.

En ese momento se realizó un TAC de abdomen-pelvis en el que se observaba un bazo con un eje mayor de 17,4 cm y múltiples adenopatías a nivel de ligamento gastrohepático, hilio hepático, tronco celíaco, mesentéricas, retroperitoneales a nivel paraaórtico izquierdo, interaorto-cavas, inguinales que habían aumentado de tamaño y número respecto al TAC previo (febrero 2016), siendo las de mayor tamaño de 2,8x2 cm.

Intentando buscar la causa de los ingresos por infección del paciente y ante los hallazgos de esplenomegalia no presente previamente y el incremento de las adenopatías, el 11/05/2016 se realizó un control en nuestras consultas mediante aspirado de médula ósea. Se observó una RC estricta observándose una infiltración por un 4% de células plasmáticas (citometría normal) con presencia en ese momento de un 3% de serie linfoide a expensas de linfocitos maduros. El estudio de esplenomegalia fue negativo: serologías (VEB negativo), estudios microbiológicos, ecocardiograma, estudio reumatológico ...

Ingresó nuevamente del 12-16/06/2016 por nueva infección: absceso post-colecistectomía (se resolvió por drenaje percutáneo y antibioterapia). Hasta ahora el hemograma continuaba siendo normal, con LDH y B2 microglobulina normales y componente monoclonal en suero y orina negativos. En ese momento se realiza nuevo estudio morfológico medular y se observa una hiperplasia del sistema linfoplasmocitario con un 23% de serie linfoide (sin linfocitosis periférica) con linfocitos maduros y semimaduros con escaso citoplasma agranular, núcleo sin nucléolos. Se observa una infiltración por un 2% de células plasmáticas. En la CMF el resultado no fue concluyente por baja viabilidad debido a un coagulo y concluye que podría existir un síndrome linfoproliferativo B.

Se decide repetir el estudio morfológico medular en Agosto 2016, observándose nuevamente hiperplasia del sistema linfoplasmocitario a expensas de linfocitos maduros, con un porcentaje de serie linfoide del 35% y una infiltración del 1% de células plasmáticas por morfología. La citometría de flujo detecta un porcentaje de linfocitos T de 1.85% y un porcentaje de linfocitos B de 22% fenotípicamente normales, observándose 0.16% de células plasmáticas, compatible con no infiltración por síndrome linfoproliferativo B.

Vuelve a precisar de ingreso del 11-16/09/2016 por síndrome febril sin focalidad infecciosa por lo que se realiza un nuevo TAC de cuerpo entero en el que se observó un aumento del tamaño de los ganglios cervicales y supraclaviculares en relación al TAC previo, así como adenopatías



mediastínicas y axilares, adenopatías en tronco celíaco, portocavas, paraaórticas izquierdas, interaortocavas, en cadena ilíaca externa derecha no presentes previamente.

Se realizó PET-TC el 9/11/16 observándose múltiples focos hipermetabólicos que se correspondían con infiltración ganglionar en : ambas cadenas laterocervicales (SUVmax 8,3); fosa clavicular izquierda (SUVmax 8,3); ambas cadenas axilares (SUVmax 13,7; 2,3x1,4 cm); mediastino, para-traqueal derecho, subaórtico, subcarinal y cadena mamaria interna derecha (SUVmax 6,7); ambos hilios pulmonares (SUVmax 7,6); hilio hepático (SUVmax 6,9); retroperitoneo, niveles interaortocavao y paraaórtico izquierdo(SUVmax 8,5); cadenas ilíacas primitivas (SUVmax6,9); cadenas ilíacas externas bilaterales (SUVmax 15,7; hasta 3,2x2,1 cm);ambas cadenas inguinales (SUVmax 7,5). Se observaba bazo de 16,7 cm con elevada intensidad metabólica (SUVmax5,6) sugerente de infiltración, así como derrame pleural bilateral de escasa cuantía, ametabólico. No se observaban alteraciones metabólicas en el resto de estructuras.

Durante todo este período, el paciente ha continuado con episodios de fiebre con sudoración profusa y con incremento progresivo de la proteína C reactiva.

Finalmente se realizó biopsia de ganglio cervical que mostraba una arquitectura borrada con proliferación linfoide atípica, identificándose folículos linfoides de aspecto reactivo en la periferia del ganglio y una expansión del área paracortical por una población linfocitaria de tamaño pequeño-mediano atípica entremezclada con células plasmáticas y ocasionales células de mayor tamaño de aspecto inmunoblástico con marcada proliferación vascular en estas áreas. El estudio inmunohistoquímico muestra una distribución anómala perifolicular de las células T con extensión al área interfolicular. Estas células expresan CD3, CD5, CD7, CD4, CD10, PD1 y CXCL13. Con Ig D se evidencia atenuación de los mantos parcialmente reemplazados por la población T atípica. Se observa marcada expansión de la población B CD20 y CD 79a positiva fuera de los folículos linfoides. El estudio de cadenas ligeras de inmunoglobulinas muestra aparente restricción Kappa. La hibridación in situ para el VEB fue negativa.

El estudio de clonalidad para el reordenamiento de células T muestra la presencia de un pico clonal en el gen de la cadena gamma del TCR. Asimismo, el estudio de clonalidad para la cadena pesada del gen de las Ig (IGHV) resultó clonal en la región FR3.

Se diagnostica finalmente de un linfoma T folicular con una población B clonal. El paciente ha iniciado tratamiento quimioterápico con esquema R-CHOP el día 10/11/16 recibiendo 6 ciclos, está pendiente de PET de reevaluación, no ha vuelto a tener nuevos ingresos por infecciones presentando buen estado general y desapareciendo la fiebre y las adenopatías.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Los linfomas foliculares T constituyen una nueva entidad en la última clasificación de la OMS 2016. Esta clasificación, incluye dos entidades provisionales adicionales, ambas presentan un fenotipo TFH: Los linfomas de células T periféricos nodales que tienen un fenotipo TFH y que no cumplen otros criterios de LTAI y el linfoma de células T folicular que representa un linfoma de células T con implicación principalmente de los folículos y que pueden parecerse morfológicamente a los folículos del linfoma de origen de células B. Estas entidades provisionales anteriormente se habrían clasificado como LTP (2).

En este caso, hemos identificado una proliferación de células B clonales, VEB negativas que surgen en el contexto de un linfoma folicular T. Las características clinicopatológicas de estos pacientes y el potencial maligno de estas proliferaciones clonales de células B VEB-negativas no



se conoce y la literatura de la que disponemos es escasa. Existe un estudio de una serie de 15 pacientes (6), que desarrollaron proliferaciones B clonales coexistentes con VEB-clonal negativo. Estas proliferaciones se caracterizan por un espectro de lesiones con distinta diferenciación de células plasmáticas que van desde expansiones de células plasmáticas relativamente maduras hasta neoplasias abiertas de células B con diferenciación plasmocítica / plasmablástica. De forma similar a las proliferaciones de células B impulsadas por el VEB en linfomas de células T (7-9), estas expansiones de células B están topográficamente relacionadas con las neoplasias de células T. Sin embargo, tienen un perfil de características clínicas y patológicas que difieren de los trastornos de células B relacionados con VEB, lo que sugiere que pueden corresponder a un fenómeno distinto en la biología de los tumores de células T y que incluso pueden preceder o bien oscurecer el pronóstico de la población T neoplásica. Aunque el número de casos estudiados es limitado, se sugiere que los linfomas de células B EBV negativos pueden ser más inestables o más dependientes del componente de células T que las neoplasias conducidas por VEB que surgen en el contexto de linfomas de células T (6).

También se han descrito neoplasias linfoides T con diferenciación de células plasmáticas en estados de inmunodeficiencia, como infección por VIH o trasplante de órganos. Sin embargo, son usualmente VEB positivas y presentan características plasmablásticas. La coexistencia de una neoplasia maligna de células B y un linfoma de células T en el mismo paciente ha sido reconocida en algunos casos raros de micosis fungoide y LLC (10) Las neoplasias de células B asociadas a micosis fungoide son habitualmente LLC y se observó que desarrollaron la neoplasia linfoide secundaria durante la evolución de la enfermedad siendo poco frecuente su diagnóstico simultáneo. El HHV-8 se ha detectado en algunos casos de neoplasias VEB negativas asociadas a linfoma T periférico (11).

En conclusión, se han identificado una serie de proliferaciones de células B clonales o monoclónicas VEB negativas y linfomas asociados a LTP. Estos trastornos de células B representan un espectro de lesiones con marcada diferenciación plasmocítica que van desde expansiones de células plasmáticas relativamente maduras hasta linfomas plasmablásticos y leucemias de células plasmáticas. Aunque la evolución clínica de estos pacientes era muy agresiva y similar a la de otros LTP, las características patológicas distintivas de las lesiones y la particularidad de algunos aspectos clínicos sugieren que representan un fenómeno específico desarrollado en un subconjunto de LTP (6).



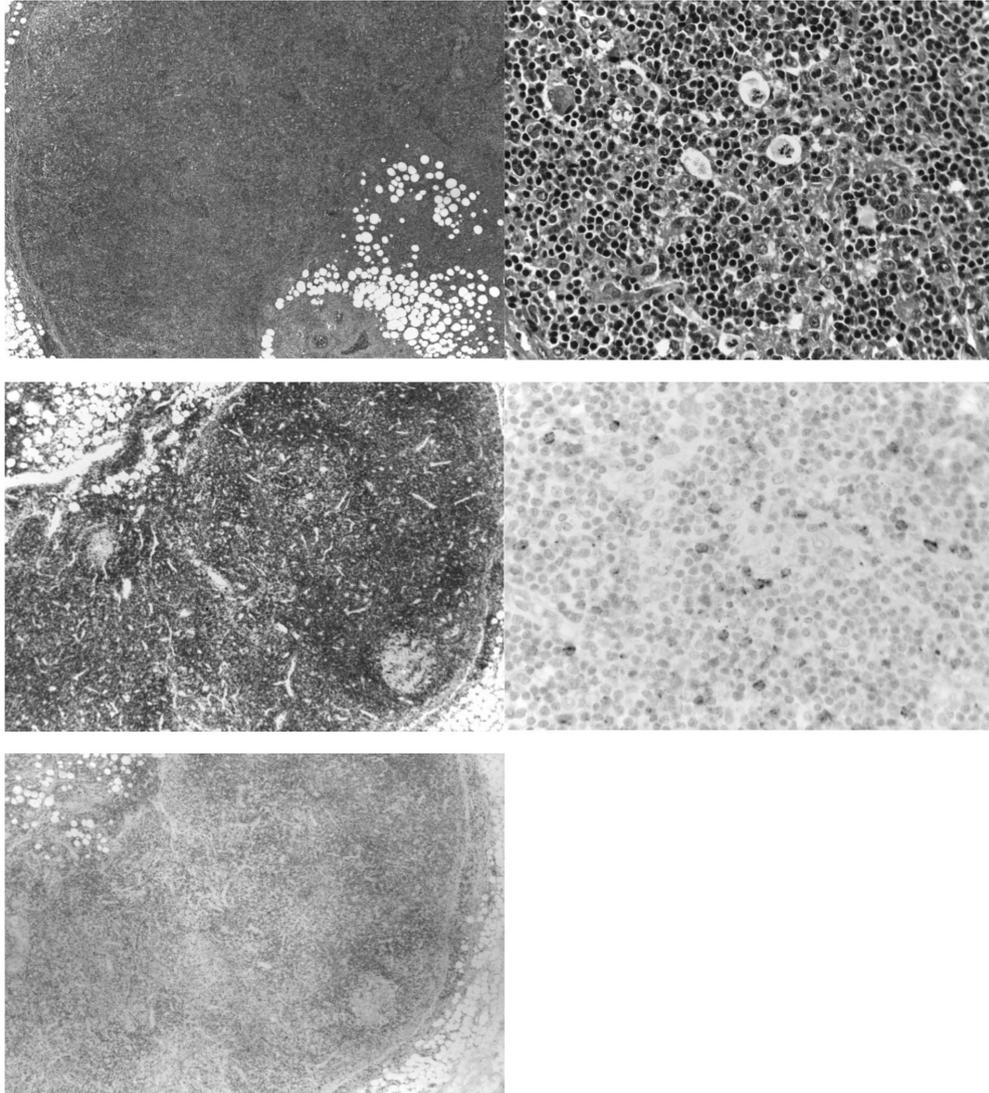


Imagen 1. Hematoxilina-eosina x4 , **Imagen 2.** Hematoxilina-eosina x20, **Imagen 3.** CD4, **Imagen 4.** CXCL13. **Imagen 5.** PD1

REFERENCIAS:

1. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
3. Tan BT, Warnke RA, Arber DA. The frequency of B- and T-cell gene rearrangements and epstein-barr virus in T-cell lymphomas: a comparison between angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified with and without associated B-cell proliferations. *J Mol Diagn* 2006;8:466-75; quiz 527.
4. Lipford EH, Smith HR, Pittaluga S, Jaffe ES, Steinberg AD, Cossman J. Clonality of angioimmunoblastic lymphadenopathy and implications for its evolution to malignant lymphoma. *J Clin Invest* 1987;79:637-42.
5. Smith JL, Hodges E, Quin CT, McCarthy KP, Wright DH. Frequent T and B cell oligoclones in histologically and immunophenotypically characterized angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Am J Pathol* 2000;156:661-9.



6. Balague O, Martinez A, Colomo L, et al. Epstein-Barr virus negative clonal plasma cell proliferations and lymphomas in peripheral T-cell lymphomas: a phenomenon with distinctive clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1310-22.
7. Zettl A ET AL. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders In angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Am J Clin Pathol*. 2002 Mar; 117(3):368-79.
8. Bräuninger A. Survival and clonal expansion of mutating "forbidden" (immunoglobulin receptor-deficient) Epstein-Barr virus-infected B cells in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *J Exp Med*. 2001 Oct 1;194(7):927-40.
9. Lome-Maldonado C. Angio-immunoblastic T cell lymphoma (AILD-TL) rich in large B cells and associated with Epstein-Barr virus infection. A different subtype of AILD-TL?. *Leukemia*. 2002
10. Barzilai A, Trau H, David M, et al. Mycosis fungoides associated with B-cell malignancies. *Br J Dermatol*. 2006;155:379-386.
11. Dupin N, Diss TL, Kellam P, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2000;95:1406-1412.



DEGENERACIÓN CEREBELOSA PARANEOPLÁSICA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE LINFOMA DE HODGKIN

Julio Dávila Valls, Beatriz González Mena, Miguel Cabezudo Moreno, Isabel Recio Rueda, María Jesús Rodríguez Domínguez, María Paz Martínez Badás, Abelardo Báez García.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial de Ávila.

Caso clínico:

Varón de 65 años sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés exceptuando neuritis intercostal postherpética y vértigo posicional paroxístico benigno, que acude a Urgencias del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila, en junio de 2016, por un cuadro de 6 días de evolución de disartria y mareo con sensación de giro de objetos, principalmente al mover el cuello hacia el lado izquierdo. En los últimos días ese cuadro se ha agravado con la aparición de diplopía, cefalea y pérdida de fuerza en el hemicuerpo derecho. Conserva esfínteres.

Se realiza una exploración física sin hallazgos de interés, y una exploración neurológica inicial en la cual, además, se aprecia inestabilidad a la marcha, con pérdida de fuerza en miembro inferior derecho, disartria y probable afectación de los pares craneales VIII y IX.

Se realiza TAC craneal urgente en el que no se observan hallazgos patológicos agudos, únicamente signos de atrofia corticosubcortical de predominio frontal.

Se realiza hemograma que es normal, con Hb 15,1 g/dL; leucocitos 10.500/mL (N 7.100; L 2.200; M 800); plaquetas 276.000/mL; la bioquímica también es normal excepto discreta hiperbilirrubinemia a expensas de indirecta. LDH normal (171 U/L) y VSG elevada (41 mm). Estudio de coagulación también normal.

Ante estos hallazgos y ante la sospecha de afectación del tronco del encéfalo, se decide ingreso del paciente a cargo de Medicina Interna para estudio.

Durante el ingreso se realizan varias pruebas complementarias que no permitieron obtener el diagnóstico:

- Ecodoppler de troncos supraórticos: en él se aprecian placas de ateroma calcificadas en territorio carotídeo, de pequeño tamaño y sin repercusión hemodinámica.

- Resonancia magnética: a nivel cerebral no se observan alteraciones valorables en cuanto a la morfología ni a la intensidad en el tronco del encéfalo. Únicamente se observan lesiones isquémicas, no agudas, por afectación de pequeño vaso, a nivel supratentorial, y la atrofia cortical ya descrita en el TAC. A nivel cervical se detecta protusión discal a nivel de C6-C7, sin ningún dato de mielopatía que justificara la clínica del paciente.

- Estudio Holter: compatible con la normalidad, sin pausas ni bradicardias significativas.

- Electroencefalograma: hallazgos inespecíficos.

- Electromiografía: no se detectan hallazgos compatibles con polineuropatía periférica.

- Determinación de tóxicos en sangre (plomo, cobre): resultados negativos.

- Marcadores tumorales: dentro de los valores normales.

- Serologías: sin datos de interés, únicamente Ac antiToxoplasma IgG positivos.



Finalmente, se realiza punción lumbar diagnóstica, en el cual se observa líquido cefalorraquídeo con moderada pleocitosis, con presencia de numerosas células leptomenígeas y linfocitos. No alteraciones bioquímicas en el LCR y con cultivos negativos. Sin embargo, se realiza estudio de anticuerpos onconeuronales en el LCR y se detecta una banda correspondiente al anticuerpo Tr / DNER (Delta/Notch-like Epidermal growth factor-related Receptor).

Ante este último hallazgo, se realiza nuevamente estudio de anticuerpos onconeuronales, en este caso en el suero y, nuevamente, se detecta la banda correspondiente a Tr (DNER).

El hallazgo de estos anticuerpos es muy específico de la degeneración cerebelosa paraneoplásica, asociada muy frecuentemente al linfoma de Hodgkin. En la exploración física no se habían palpado adenopatías significativas, por lo que se realiza TAC de cuerpo entero en el cual únicamente se objetivan, en región axilar derecha, dos adenopatías de 1,9 y 1,8 cm.

Se realiza biopsia dichas adenopatías y la histología es compatible con linfoma de Hodgkin clásico, tipo celularidad mixta. Estudios inmunofenotípico y molecular en adenopatía normales.

Ante este diagnóstico pasa a cargo de Hematología, se realiza una biopsia ósea, que no muestra infiltración linfomatosa medular y un PET-TAC en el cual únicamente se detectan las adenopatías axilares derechas descritas en el TAC (SUV 8,9).

Por tanto, el diagnóstico final del paciente es linfoma de Hodgkin clásico, tipo celularidad mixta, estadio I-A, con degeneración cerebelosa paraneoplásica producida por anticuerpos Tr /DNER.

Inicia tratamiento según esquema ABVD a finales de julio de 2016 con buena tolerancia, aunque acude a Urgencias en dos ocasiones por exacerbación de la clínica neurológica. Las adenopatías axilares han desaparecido durante el tratamiento, pero el cuadro neurológico ha permanecido estable, sin presentar una mejoría significativa.

Tras recibir 4 ciclos de ABVD y sin apreciarse adenopatías palpables, ha sido derivado al HCU Salamanca para recibir radioterapia local para completar el tratamiento.

Discusión:

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos son un grupo de manifestaciones neurológicas asociadas al cáncer y no producidas por metástasis, déficits nutricionales, infecciones, coagulopatías ni toxicidades relacionadas con el tratamiento. Su incidencia es muy baja, inferior al 1%, siendo mayor en el cáncer de pulmón (sobre todo microcítico), ovario, mama y linfoma de Hodgkin. Los síntomas neurológicos pueden preceder a la aparición de la neoplasia, en ocasiones incluso en años, por lo que su correcto diagnóstico puede ser importante en el despistaje del tumor primario si este aún no ha sido detectado.

Los síndromes paraneoplásicos pueden clasificarse en clásicos o no clásicos. Los clásicos son aquellos que, con certeza casi absoluta, indican la presencia de un tumor primario aunque este no se haya detectado. El diagnóstico se considera definitivo si dicho tumor es encontrado o simplemente con el hallazgo de algún anticuerpo onconeuronal bien caracterizado, incluso sin hallarse el tumor primario. Por el contrario, los no clásicos, para que el diagnóstico sea definitivo, requieren de la presencia del anticuerpo onconeuronal bien caracterizado o del tumor primario junto con una mejoría del cuadro tras el inicio del tratamiento.

La degeneración cerebelosa paraneoplásica es un síndrome paraneoplásico neurológico de los considerados clásicos, y de los mejor caracterizados, siendo más frecuente en el cáncer de ovario, mama, microcítico de pulmón y linfoma de Hodgkin, muy raro en los linfomas no Hodgkin.



Cualquier anticuerpo onconeural puede estar implicado, aunque sólo dos anticuerpos (Yo, Tr), se asocian predominantemente con la afectación cerebelosa (el resto pueden afectar a otras zonas del SNC). Es consecuencia de una grave destrucción de células de Purkinje, que provoca una disfunción cerebelosa subaguda, que provocará una clínica inicial

consistente en mareo, vértigo, náuseas y vómitos, y que progresa rápidamente apareciendo inestabilidad para la marcha, ataxia, disartria y diplopía.

Para el diagnóstico inicial las pruebas de imagen (principalmente la resonancia magnética) son muy importantes, dado que aunque inicialmente no permitirán obtener el diagnóstico (suelen ser normales), permiten descartar otras etiologías, como la afectación metastásica o vascular. Durante la evolución del cuadro se observará atrofia cerebelosa. Los estudios de LCR suelen mostrar inicialmente una pleocitosis moderada y una discreta elevación de proteínas. En cualquier caso, debería analizarse muestra tanto de LCR como de suero para la detección de los anticuerpos onconeurales.

Si el paciente no tiene el diagnóstico de neoplasia establecido, se debería hacer búsqueda de neoplasia oculta, que puede ser de muy pequeño tamaño y requerir pruebas como PET-TAC. Si pese a todo no se encontrara la neoplasia, se deberían realizar estudios seriados en el tiempo, dada la alta asociación con neoplasia, aunque esta no sea detectable.

La aparición de la degeneración cerebelosa paraneoplásica suele anteceder al diagnóstico del linfoma de Hodgkin en el 80% de los casos, y la mejor herramienta para su diagnóstico es la detección de anticuerpos Tr en suero o en LCR, dado que su aparición es muy específica de este síndrome cuando está asociado al linfoma de Hodgkin. Estos anticuerpos fueron descritos por Trotter en 1976, y su antígeno es DNER (delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor), una proteína transmembrana que se expresa fundamentalmente en las dendritas de las células de Purkinje. No se ha identificado DNER en tejido de linfoma de Hodgkin, lo cual sugiere que la respuesta inmune no es estimulada por la expresión en las células tumorales de DNER.

El hecho de que el síndrome paraneoplásico suele anteceder al diagnóstico de linfoma es un motivo más para la realización de estudios de imagen seriados si no se logra el diagnóstico del tumor primario.

El pronóstico del cuadro neurológico es malo, el tratamiento puede estabilizar la clínica pero pocas veces se experimenta una clara mejoría, principalmente si los anticuerpos implicados son Yo ó Hu, mientras que la mejoría parece ser más frecuente si el Ac implicado es Tr. A pesar de ser DNER un antígeno de superficie celular, la degeneración cerebelosa paraneoplásica responde peor que otros síndromes paraneoplásicos neurológicos producidos por Ac contra Ag de este tipo, aunque a pesar de ello el pronóstico es mejor en los pacientes con linfoma de Hodgkin que en los pacientes que presentan un tumor sólido. La evolución también se ve influenciada por edad y gravedad del cuadro antes de inicio de tratamiento. Los títulos de Tr tienden a negativizarse tras inicio de tratamiento específico contra el tumor primario.

BIBLIOGRAFÍA:

* Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7:327.

* Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2014; 123 (21): 3230-8



- * Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126:1409.
- * De Andrés C, Esquivel A, de Villoria JG, et al. Unusual magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid findings in paraneoplastic cerebellar degeneration: a sequential study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:562.
- * Greene M, Yongjie Lai Y, Baella N, Dalmau J, Lancaster E. Antibodies to Delta/Notch-like Epidermal Growth Factor-Related Receptor in Patients with Anti-Tr, Paraneoplastic Cerebellar Degeneration, and Hodgkin Lymphoma. *JAMA Neurol.* 2014 71(8): 1003–1008.



HEMORRAGIA MAYOR EN PACIENTE CON FENOTIPO ERITROCITARIO INFRECUENTE PREVIAMENTE NO CONOCIDO Y MEMORIA INMUNOLÓGICA FRENTE ANTÍGENO PÚBLICO: RESPUESTA INMUNE SECUNDARIA ANTI-RH 17

L. García¹; N. Arratibel¹; M. Baile¹; S. Bodelón¹; M. López¹;
E. Alzola²; A. Uribarri²; M. González³; M^a C. Del Cañizo¹; O. López¹

¹. S. de Hematología y Hemoterapia HUS; ²S. de Cardiología HUS;

³Centro Regional de Trasfusión de Castilla y León (Chemcyl).

ANTECEDENTES PERSONALES

Se describe el caso de un varón de 66 años, con antecedentes de cardiopatía isquémica revascularizada mediante doble bypass: arteria mamaria interna a descendente anterior y safena a obtusa marginal (AMI-DA y S-OM), en el año 1992 en Madrid. Debido a aquella intervención se derivó un episodio transfusional que se desarrolló sin complicaciones. En 2001 episodio de angina inestable con obstrucción crónica del bypass S-OM. En 2011 debut de fibrilación auricular tratado con anticoagulación crónica. En 2013, precisó revascularización percutánea mediante stent en anastomosis AMI-DA y circunfleja nativa por infarto agudo de miocardio (IAM) no Q inferior. No otros antecedentes relevantes.

HISTORIA CLÍNICA ACTUAL

El 7 de noviembre el paciente ingresó en servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca (HUS) por angina crónica de esfuerzo limitante con episodio sincopal al esfuerzo. Se programó revascularización percutánea de coronaria derecha nativa el 15/11/2016. Durante el procedimiento presentó disección de bypass AMI-DA con IAM, shock cardiogénico y disociación electromecánica que no respondió a maniobras de RCP. Requirió implantación de oxigenación por membrana extracorpórea veno-arterial (ECMO) para proceder a revascularización de la DA nativa. Presentó buena evolución inicial por lo que se pudo retirar ECMO a los tres días. Durante este periodo, entre los días 15 a 18 de Noviembre de 2016, requirió transfusión urgente de 5 concentrados de hematíes (CH).

Para describir los eventos subsiguiente tomaremos el día de la primera transfusión (15-11-17) como día 0.

Estudio inmunohematológico día 0:

Grupo ABO: O

Fenotipo Rh: D pos, C neg, E neg, c neg, e neg. (D--).

Fenotipo Kell: K neg.

Escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) positivo débil (1+) en antiglobulina y medio enzimático

Panel de identificación de anticuerpos irregulares (AI): aglutinación débil (1+) en todas las células del panel.

Test de Coombs directo (TCD): negativo. Prueba cruzada negativa.

Se confirmó en tubo y en tarjeta el fenotipo D--, en varias muestras. Debido a la urgencia de la transfusión y a la compatibilidad de los concentrados de hematíes, se transfundieron los 5 concentrados de hematíes solicitados. Ante la ausencia de hematíes con el fenotipo del paciente, se tras-



fundieron CH con fenotipo RhCe, siendo previsible aloinmunización para los antígenos derivados del gen RHCE. Se llevó a cabo seguimiento clínico y analítico estrecho.

La evolución de las pruebas de laboratorio junto con las medidas terapéuticas que se tomaron se recogen en la tabla siguiente:

| | Trasfusión 5CH ^ | | Fe iv ^ | Inmunosupresores ^ | Trasfusión 1CH ^ |
|----------------|-------------------------------|---|--|-----------------------|---------------------|
| Fecha / Prueba | 15/11 | 17/11 Día +2 | 25/11 Día +10 | 28/11 Día +13 | 13/12 Día +28 |
| Hb (g/dl) | 9,1 | 10,5 | 8,2 | 6,7 | 10,6 |
| LDH (U/L) | 357 | 373 | 510 | 974 | 447 |
| Bi (mg/dl) | 1,2 | 1,7 | 1,9 | 2,3 | 1,8 |
| AI en plasma | PAN débil en AG y ficina (1+) | Positivo débil en ficina, compatible con anti-E | PAN en AG y ficina (4+) | PAN en AG (4+) | PAN en AG (4+) |
| TCD | Negativo | Negativo | Positivo 3+ | Positivo 2+ | Pos débil |
| AI en eluido | No procede | No procede | PAN Más intensa para E pos | PAN | - |
| Prueba cruzada | Negativo | Negativa | Positiva (incluyendo los trasfundidos entre el 15 y el 18/11/16) | Positiva | Positiva |

(Leyenda: PAN: panaglutinina; AG: antiglobulina).

Tras los episodios trasfusionales el paciente sufrió anemia progresiva, con datos de hemólisis y presencia de test de Coombs directo positivo. Se detecta la aparición en pocos días de panaglutinina con reactividad ante antígeno de alta frecuencia, que correspondía con la presencia de aloanticuerpo anti-Rh17 sérico (reactivo frente a todas las células del panel). Posteriormente, conforme la hemoglobina del paciente desciende hasta un mínimo el día +13, el TCD comienza a perder intensidad; y paulatinamente el paciente recupera la cifra de hemoglobina. Finalmente, en el día +64 (18/01/17), el TCD es negativo y se sigue detectando panaglutinina en suero con fuerte avidéz (4+) ante todas las células testadas (no mostrado en la tabla).

Dada la rapidez de instauración del cuadro y teniendo en cuenta los antecedentes de trasfusión previa, se concluye que se trata de una reacción hemolítica retardada contra los hematíes trasfundidos.

El día +13 alcanzó el nivel más bajo de hemoglobina (6,7 g/dl), por lo que se decidió administrar tratamiento con corticoide, inmunoglobulinas poliespecíficas y rituximab, para tratar de frenar la hemólisis que se estaba desencadenando sobre los hematíes alogénicos trasfundidos.

Asimismo, se buscaron donantes compatibles, primero entre los hermanos del paciente (dos de ellos O y el otro B), en los que se detectó el mismo fenotipo eritrocitario: Rh D pos, C pos, c neg, E neg, e pos.

Debido a la situación clínica de riesgo se inició búsqueda en el registro internacional de CH de fenotipo raro. Se localizó un CH congelado proveniente de un donante Rh D-- que se encontraba criopreservado en el Centro de Transfusión de Barcelona (BST). La unidad llegó al HUS y se transfundió el día +16. Debido al estímulo que ocasionó la anemia por hemorragia derivada de la



intervención, se produjo una respuesta reticulocitaria con elevación temprana de la hemoglobina los días posteriores, lo cual se benefició mediante el tratamiento de soporte con hierro intravenoso (Fe iv) y ácido fólico que se habían administrado previamente (no se llegó a administrar tratamiento con eritropoyetina exógena dada la inestabilidad cardiovascular). En el día +35 (20/12/17) la hemoglobina del paciente se había recuperado hasta 12,7 g/dl y la función ventricular se había normalizado.

Se solicitó estudio de anticuerpos contra antígenos de alta incidencia al BST:

Anti-Rh17 tipo IgG en suero, título de 1/64; y anti-E (estudio de adsorciones diferenciales con PEG).

Estudio de genotipo extendido solicitado al CHEMCYL realizado por SSD-PCR (RBC-Ready-Gene vERIfY):

C- Cw- c- E- e- K- k+ JKa+ JKb+ Fya+ Fyb- M+ N+ S- s+ Doa+ Dob+ Vel+.

DISCUSIÓN:

El sistema Rh consiste en un conjunto de más de 40 antígenos eritrocitarios que están codificados por dos genes principales: RHD y RHCE, ambos adyacentes en el cromosoma 1; que se encuentran emparentados con el gen RHAG (forma glicosilada, que al igual otras proteínas porta el sistema ABH) en el cromosoma 6.

Los genes RHD y RHCE poseen 10 exones y una homología en la secuencia de bases mayor del 95%. El gen RHCE presenta dos aminoácidos críticos que determinan los fenotipos C/c (Ser-103Pro) y E/e (Pro226Ala) en los exones 2 y 5 respectivamente (que codifican para el segundo y cuarto dominios extracelulares de la proteína). La falta total o parcial de la proteína RhCcEe en la superficie de los hematíes es excepcional. Se han descrito en la literatura un escaso número de casos de diversa etiología a nivel genético. El gen RHCE puede encontrarse deletado, silenciado o sustituido parcial o totalmente por recombinación homóloga con el gen RHD.

Se ha descrito el silenciamiento del gen por varios mecanismos. Uno de ellos consiste en la génesis de un codón de stop prematuro por la presencia de una mutación sin sentido en la línea germinal (p. ej delC907).

Otro mecanismo descrito para la pérdida de los antígenos del gen RHCE es la recombinación homóloga entre regiones próximas del genoma entre el gen RHD y el gen RHCE, con la sustitución de los exones que portan los antígenos CcEe por los homólogos del gen RHD (p. ej. RHCE-D(5-7)-CE, con pérdida de expresión del Ee en exón 5)

Los individuos con falta de los antígenos del RHCE están predispuestos a sensibilizarse mediante la exposición al antígeno Rh17o Hr0, presente en todos los fenotipos Rh excepto en aquellos con delección parcial o total. Aunque su caracterización no es completa, este antígeno estaría compuesto por epítomos múltiples.

En nuestro caso, el paciente, que carece de los antígenos RhCcEe, se había sensibilizado tras el episodio transfusional de 1992. En ese momento, las pruebas pretransfusionales no habrían arrojado ningún resultado anómalo, dado que el paciente no tenía anticuerpos irregulares al no estar inmunizado; y la transfusión se habría realizado sin complicaciones. Quince años después, en esta ocasión, la memoria inmunológica se ha encargado de la generación rápida de grandes cantidades de anticuerpos IgG contra el antígeno Rh17 de los hematíes trasfundidos. Ello produjo su destrucción fundamentalmente extravascular y puso al paciente en una situación de riesgo vital que, gracias a los cuidados intensivos y a la respuesta compensadora de su hematopoyesis sana, pudo superar.



Queda para la discusión el porqué de la detección de anticuerpos en plasma y eluido con especificidad anti-E, al no haber sido el paciente trasfundido con hematíes E positivos. Una posible hipótesis es que la especificidad en la detección sea relativa, por presentar mayor afinidad el aloanticuerpo ante hematíes E positivos.





P Ó S T E R S

XXXV CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA 2017

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA EN PACIENTES CON DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA VENTRICULAR DE TERCERA GENERACIÓN.

C. Bombin Canal¹, M.J. Cebeira Moro¹, A. Gonzalez Gonzalez¹, M. Castellanos Alonso¹, T. Lado Cives¹, C. De Ramón Sánchez¹, D. Dobarro Pérez², I. Sayago Silva², L. Varela², M.J. Peñarrubia Ponce¹.
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, ²Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

INTRODUCCIÓN:

La insuficiencia cardiaca (ICC) es una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo. A pesar de los avances farmacológicos la mortalidad sigue siendo muy elevada y en situación avanzada las únicas terapias que han demostrado eficacia para aumentarla supervivencia son el trasplante cardiaco y los dispositivos de asistencia ventricular (VAD). Estos últimos han experimentado un gran desarrollo tecnológico en la última década.

Inicialmente, la utilización del dispositivo de tipo HeartMate II, dispositivo axial de flujo continuo, consiguió la aprobación de la FDA para la terapia puente a trasplante en 2008 tras observarse mejoría en la clase funcional de pacientes en lista de trasplante cardiaco. En el año 2010 consiguió su aprobación como terapia definitiva. Este dispositivo aumenta la supervivencia en torno al 80% tras la mejora en el tratamiento y control de estos pacientes.

Recientemente disponemos de dispositivos de tercera generación de flujo continuo de bomba centrífuga en los que la bomba levita en un campo magnético creado por dos imanes que producen un flujo continuo. Estos dispositivos son de menor tamaño por lo que permiten su implante intrapericárdico. Las principales asistencias VAD de este tipo son el HeartWare y el HeartMate III. La característica de estos dispositivos es el cambio de flujo sanguíneo pulsátil por un flujo continuo con un aumento significativo de la fuerza de cizallamiento o "shear stress" en el dispositivo y a nivel sistémico.

Las complicaciones más frecuentes de los VD son la infección, la hemorragia y la trombosis del dispositivo. La incidencia de eventos tromboticos neurológicos post-implante de VAD es baja, mientras que la incidencia de trombosis del dispositivo varía en torno al 6%-8% en los primeros 6 meses, estando relacionado con el inadecuado de la anticoagulación.

La hemorragia asociada al VAD está relacionada con la presencia de la enfermedad de von Willebrand adquirida o Síndrome von Willebrand (SvW) siendo una de las complicaciones más frecuentes de estos dispositivos, con incidencia de casi el 40% de los pacientes con la asistencia tipo HeartMate2, principalmente hemorragia gastrointestinales y epistaxis.

El SvW es un trastorno hemorrágico asociado a procesos autoinmunes, síndromes linfoproliferativos y alteraciones cardiovasculares principalmente. La enfermedad de von Willebrand clínicamente desarrolla hemorragia a nivel de arteriolas muco-cutáneas característicamente con epistaxis, hemorragia gastrointestinal e hipermenorrea.

El Factor von Willebrand (FvW) circula como una serie de multímeros en plasma. En condiciones de altas fuerzas de cizallamiento (en arterias y microvasos) los multímeros de mayor peso molecular del VWF median la adhesión de plaquetas a través de la unión a colágeno y a plaquetas no activadas a través de la glicoproteína (GP) plaquetaria Ib-IX-V.

El VWF al ser sometido a las fuerzas de cizallamiento o shear stress, como sucede con los VAD,



sufre un cambio conformacional y se despliega, exponiendo sitios activos, como el puente peptídico en el dominio A2 para la proteólisis mediada por ADAMTS13.

Según las revisiones publicadas los niveles del Antígeno del FvW están significativamente aumentados en todos los pacientes con VAD, sugiriendo la posibilidad de que la pérdida de los multímeros de alto peso del FvW sería compensada por un aumento del nivel Antígeno FvW. El patrón multimérico sería similar al observado en la EvW tipo 2A en el que los niveles antigénicos del FvW estarían disminuidos. La pérdida de los multímeros de alto peso molecular se observa en prácticamente el 100% de los pacientes con VAD, sin embargo solo una pequeña proporción de estos presentará clínica hemorrágica. Paradojicamente ni la reducción de los multímeros de alto peso molecular ni la actividad del CoFvW se asocia de forma significativa con el sangrado.

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de las hemorragias incluyen el manejo con anti-fibrinolíticos en caso de hemorragia mucocutánea y los concentrados con FvW con unos datos muy variables de eficacia. La desmopresina presenta unas tasas muy bajas de respuesta en estos pacientes para el control hemorrágico (<10%). El manejo de estos pacientes se basa en la retirada de los antiagregantes plaquetarios en los procesos hemorrágicos, valorando el beneficio- riesgo de trombosis ante la suspensión de los mismos, ya que el riesgo de ictus isquémico aumenta al 5-10% sin antiagregantes plaquetarios.

En modelos in vitro de alto shear stress, la inhibición de la interacción ADAMTS13-VWF con moléculas o anticuerpos, logró preservar parcialmente la composición del VWF, siendo otro blanco a evaluar para disminuir el riesgo hemorrágico.

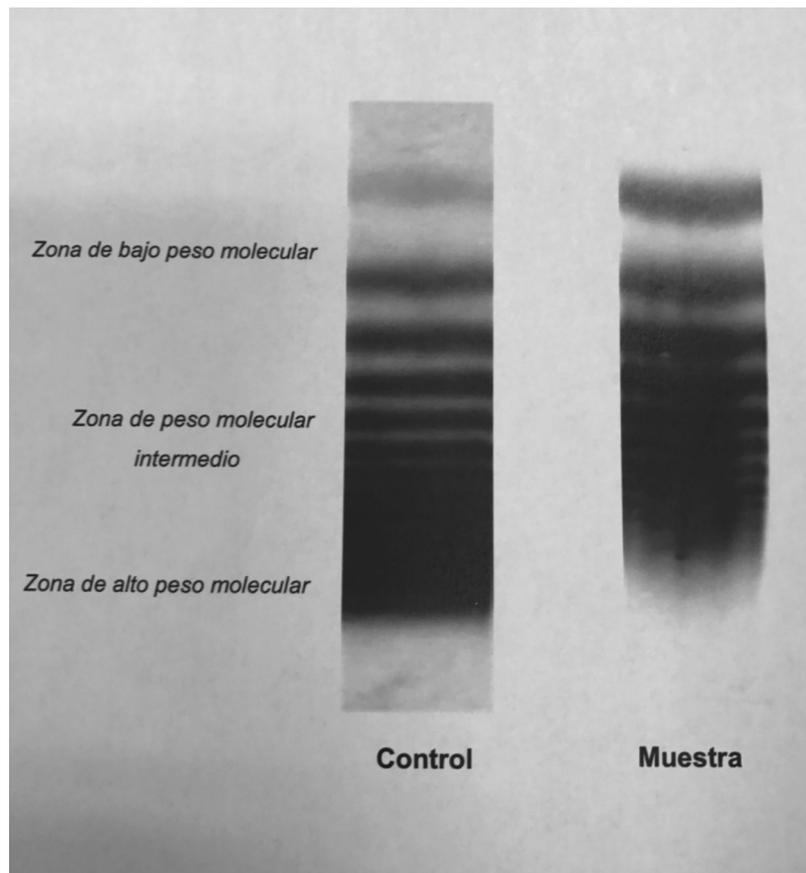
RESULTADOS:

Se analizan los datos de cuatro pacientes portadores de asistencia ventricular de tercera generación tipo HeartWare con seguimiento en el Servicio de Cardiología de nuestro centro. La indicación para el implante del dispositivo fue como puente al trasplante cardiaco en tres pacientes y en un paciente en candidatura a trasplante. Los pacientes recibían pauta anticoagulante oral con warfarina en el 50% de los casos y acenocumarol en el otro 50%. El tratamiento antiagregante recibido por tres de los pacientes era Adiro 300 más Clopidogrel 75mg, mientras que un paciente precisó la retirada del tratamiento antiagregante por hematuria persistente. El estudio de agregación plaquetaria realizado con PFA-100 mostraba prolongación de ambas vías COL/EPI y COL/ADP en todos los pacientes. Los niveles de Antígeno Von Willebrand y el FVIII estaban elevados en todos ellos, objetivándose alteración del ratio AgvW/CoFvW, mientras que la actividad del CoFvW se hallaba disminuido solo en un paciente. La determinación de los multímeros del von Willebrand mostraba disminución de los multímeros de alto peso molecular. Ningún paciente presentó trombosis de la inserción del dispositivo. Un paciente presentó como complicación hemorrágica una hematuria persistente que precisó la retirada de la doble antiagregación en relación con probable cistitis rádica. No han presentado datos de hemorragia digestiva ni epistaxis en ningún paciente

CONCLUSIONES

Es importante tener documentada la situación basal de los pacientes candidatos a la implantación de un VAD para valorar los cambios hemostáticos que presentan con el shear stress. Debido al aumento de la supervivencia de estos pacientes y la potencial necesidad de precisar una terapéutica adecuada en caso de hemorragia significativa tenemos que tener catalogados los niveles/ actividad del FvW. En ciertos pacientes no candidatos a trasplante cardiaco el VAD es una terapia definitiva que aumenta la supervivencia siendo una opción de amplio requerimiento en los próximos años por lo que debemos conocer las repercusiones hemostáticas de estos dispositivos.





Análisis de los multímeros de Factor de von Willebrand mediante electroforesis en muestra de paciente con VAD que presenta disminución de los Multimeros de alto peso molecular (5500-10000 KDa)



ESTUDIO DESCRIPTIVO DE INDICACIÓN DE TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATIES SEGÚN LA AABB EN EL HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA.

Navarro García de la Galana C., Valencia Castillo S.L., Castillo Rosas J.C.,
García Mateo A., Olivier Cornacchia C., Queizán Hernández J.A., Hernández Martín J.M.
Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario de Segovia.

INTRODUCCIÓN:

La terapia transfusional ha sido uno de los mayores logros de la medicina moderna que ha permitido disminuir la mortalidad, prolongar y mejorar la calidad de vida de muchas personas con diferentes trastornos. Sin embargo, su práctica sigue siendo un problema, ya que no existe un verdadero consenso sobre sus indicaciones. Se ha demostrado que el uso de guías en la práctica transfusional disminuye el número de unidades transfundidas, favorece la transfusión del componente más apropiado y mejora el servicio al paciente.

La única indicación de transfusión de glóbulos rojos es la de mantener y restaurar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.

Según las guías de transfusión sanguínea de la AABB en un enfermo adulto previamente sano, pérdidas de hasta un 25% de la volemia son toleradas y no precisan de transfusión. Hemoglobina entre 7-9 g/dl son suficientes para mantener a un adulto con una buena oxigenación, y solamente se transfundirá si existen síntomas de hipoxia tisular, aunque generalmente es necesaria por debajo de 7 g/dl de hemoglobina o 21% de hematocrito. Sin embargo, debido a antecedentes del enfermo, o cuando haya riesgo añadido de isquemia cerebral o miocárdica, enfermedad cardio-respiratoria, etc., incluso estando el enfermo asintomático puede ser recomendable alcanzar una cifra entre 9 y 10 g/dl. Entre 7 y 10 g/dl de hemoglobina (21 a 30 % de hematocrito) la indicación se hará con criterio clínico, evaluando síntomas y signos de hipoxia tisular.

En cuanto a la anemia preoperatoria, hay que señalar que no existe una cifra de hemoglobina determinada por debajo de la cual no se pueda practicar una anestesia general o regional. Entre los factores que presentan mayor fuerza de asociación de necesidad transfusional se encuentra: la cifra de hemoglobina preoperatoria inferior a 10 g/dl y la duración previsible del acto quirúrgico superior a 120 minutos (1). Los hemoderivados son productos imprescindibles en la medicina actual, pero son escasos ante la demanda creciente, caros y no están exentos de efectos secundarios (1,2). Puesto que el principal factor predictivo de la necesidad de hemoderivados en estas intervenciones quirúrgicas es la anemia preoperatoria, su estudio y tratamiento debe ser un objetivo prioritario ya desde la consulta preanestésica. Además, la anemia y las transfusiones por se aumentan la morbilidad perioperatoria, especialmente en cirugía oncológica (2).

Así pues, presentamos un estudio descriptivo observacional de una cohorte de 179 pacientes del Hospital General de Segovia que fueron transfundidos concentrados de hematíes durante el mes de Octubre del 2016, para determinar si dicha indicación cumplía los criterios establecidos por la AABB.

ANÁLISIS:

Se analizaron 179 pacientes del Hospital General de Segovia a los que se les transfundieron hematíes durante el mes de Octubre del 2016. De ellos 42 pacientes (23.5%) tenían < 65 años y 137



pacientes (76.5 %) > 65 años, de los cuales 100 pacientes (55.9%) eran hombres y 79 pacientes (44.1%) mujeres.

Tras analizar las comorbilidades de los pacientes transfundidos 56 pacientes (31.3%) eran cardiopatas, 64 (35.7%) oncohematológicos, 59 pacientes (33%) sanos y 15 pacientes (8.4%) fueron intervenidos.

La mediana de hemoglobina con la que se transfundieron los pacientes sanos fue de 8.24g/dl, los pacientes cardiopatas 7.94g/dl, los pacientes oncohematológicos 7.94g/dl y los pacientes intervenidos 8.73g/dl.

La mediana de hematocrito con el que se transfundieron los pacientes sanos fue de 25.61%, los pacientes cardiopatas 25.28% y los pacientes oncohematológicos 24.44% y los pacientes intervenidos 27.16%.

Analizando todas las indicaciones de dichas transfusiones, observamos que sólo 106 casos (59.3%) cumplían los criterios de la AABB para la indicación de la transfusión de concentrado de hematíes y en 73 casos (40.7%) no se cumplían dichos criterios, con un IC del 95% del (48.8%-63.8%) y (36.2%-51.2%) respectivamente.

DISCUSIÓN:

Es importante tener en cuenta que la única indicación de transfusión de glóbulos rojos es el incremento de la capacidad de transporte de oxígeno por la hemoglobina.

Todas las publicaciones recientes insisten en la necesidad de una individualización de la estrategia transfusional para cada paciente, ya que aunque la concentración de la hemoglobina es el indicador más usado para valorar la transfusión, también existen otros factores como los mecanismos de compensación del propio paciente o las enfermedades de base, es decir, su adaptación en el contexto clínico y comorbilidades que influyen en la decisión, con una correcta valoración pretransfusional riesgo-beneficio.

Otro aspecto fundamental que nos ha llevado a racionalizar la práctica transfusional ha sido que la sangre es un bien escaso debido a la disminución del número de donantes, el aumento de las necesidades de la medicina actual y por no disponer de un producto "efectivo" alternativo, ya que todo ello nos ha llevado a una baja disponibilidad de la sangre y sus hemoderivados, por lo que sólo se debe utilizar cuando sea estrictamente necesario. Además no hay que olvidar que no está exento de riesgos, porque a pesar de seleccionar minuciosamente a los donantes, ser la donación un acto no retribuido y la mejora de las técnicas de detección de agentes infecciosos, todavía persiste la posibilidad de transmitir infecciones y producir otros efectos indeseables.

Antes de indicar una transfusión los médicos deben considerar otras alternativas más seguras.

CONCLUSIÓN:

Concluimos que en nuestro hospital durante este mes de octubre de 2016, el 43.6 % de las transfusiones de hematíes no estaban indicadas, por lo que serían necesarios programas de información para concienciar a los médicos de que sólo se debe transfundir cuando sea estrictamente necesario.

Por ello, el médico debe hacer un tratamiento personalizado según la edad, la enfermedad de base, la sintomatología, los datos analíticos y la reversibilidad del cuadro, seleccionando el producto idóneo y la dosis mínima (valorar transfundir un único concentrado de hematíes, en lugar de dos) para corregir los síntomas del receptor, realizando una correcta racionalización de la misma y transfundiendo sólo en las situaciones que sean necesarias.



BIBLIOGRAFÍA:

1. Olmedilla L, Garutti I, Pérez-Díaz D. Blood transfusion: a valuable resource to reserve for critical situations. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2011;58:469-71.
2. Theusinger OM, Felix C, Spahn DR. Strategies to reduce the use of blood products: a European perspective. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:59-65.
3. Leal R, Alberca I, Asuero MS, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E, et al. Documento «Sevilla» de Consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. *Med Clin (Barc).* 2006;127:3-20.
4. Bisbe E, García-Erce JA, Díez Lobo AI, Muñoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth.* 2011;107:477-8.
5. American Association of Blood Banks. Standards for blood banks and transfusions services. 18th edition. Bethesda, Maryland: AABB; 2014.



EVALUACIÓN DE LA ESCALA SAME-TT2R2 PARA LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN NUESTRO ENTORNO.

González-Carmona P., Martínez-Robles V., Cerdá S., Pérez B., Rodríguez-García J.A.
Sección de Hemostasia. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción

Al inicio de la anticoagulación de los pacientes con fibrilación auricular (ACXFA) plantea se debe elegir entre alguno de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) o los fármacos anti-vitamina K (AVK), recomendándose en este caso que el tiempo en rango terapéutico (TRT) sea >65% para lograr una anticoagulación adecuada. La escala de decisión terapéutica SAME-TT2R2 ha demostrado su utilidad¹⁻⁴ para discriminar entre los pacientes que podrían estar bien o mal controlados con los AVK, recomendado la anticoagulación con ACOD desde el inicio en aquellos que tengan ≥ 2 puntos⁵. La sensibilidad de la misma para los pacientes con score de 0-1 puntos es >80% en la mayoría de los estudios⁶, pero su especificidad no es tan elevada.

Objetivos

Analizar la validez de la escala SAME-TT2R2 en nuestra población y valorar la conveniencia de realizar alguna modificación que pueda incrementar su especificidad.

Material y métodos

Se ha seleccionado al azar a 100 pacientes con ACXFA tratados con AVK y controlados en nuestro centro durante un mínimo de 6 meses. Retrospectivamente se ha analizado la puntuación que se les hubiese asignado en la escala SAME-TT2R2, el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta alcanzar por primera vez un INR ≥ 2 , el tiempo en rango terapéutico (TRT) a partir de ese momento y la correlación entre ellos.

A la vista de la capacidad de discriminación de la escala, se analizaron diversas propuestas de modificación que pudieran mejorar sus resultados.

Resultados

La mediana de edad fue de 79,5 años, rango: 52-94; un 51% de sexo masculino. Un 75% de los pacientes alcanzaron un TRT $\geq 65\%$, con una media del 84,3%. Un 47% de los que tuvieron TRT <65% tardaron >3 semanas en alcanzar niveles iniciales de anticoagulación correctos, algo que sucedió únicamente en el 17,3% de los que posteriormente mantuvieron TRT $\geq 65\%$ ($p < 0,05$).

Un 84% de los pacientes con TRT <65% tenían un score ≥ 2 por lo que, en base a los criterios de la escala, no deberían haberse tratado inicialmente con AVK (sensibilidad: 84%). Por el contrario, un 45,3% de los que tenían un score ≥ 2 y que deberían haber sido rechazados para tratamiento con AVK tuvieron un TRT $\geq 65\%$ -especificidad: 55%- (tabla 1).

Un 56% del grupo con TRT <65%, todos ellos con un score ≥ 2 , presentaban potenciales interacciones con los AVK por estar en tratamiento con al menos 6 fármacos. Este hecho se observó en sólo un 37,3% de los que alcanzaron TRT $\geq 65\%$.



| SAMe-TT2R2 score | Nº pacientes | |
|------------------|--------------|-----------|
| | TRT <65% | TRT ≥65%. |
| 0 puntos | 1 | 15 |
| 1 punto | 3 | 26 |
| 2 puntos | 14 | 20 |
| 3 puntos | 6 | 12 |
| 4 puntos | 1 | 2 |

Tabla 1

Si bien la escala SAMe-TT2R2 permitió identificar correctamente al 91,1% de los pacientes con score 0-1 puntos, ese porcentaje disminuyó al 61,8% en los de score ≥ 2 . La escala discriminó adecuadamente al 68,4% de los varones <75 años, al 75% de los varones ≥ 75 años y al 80% de las mujeres <75 años, pero únicamente al 43,6% de las mujeres ≥ 75 años ($p < 0,05$), lo que parece un punto débil de la misma.

En un intento de mejorar su especificidad analizamos el efecto de aplicar diversas modificaciones en la escala, resultando la no asignación de ningún punto a las mujeres ≥ 75 años como la de mayor interés. Con ese ajuste, y a cambio de disminuir la sensibilidad del 84% al 72%, se logró un aumento de la especificidad del 55% al 68%, permitiendo que la escala SAMe-TT2R2 pase de clasificar correctamente al 62% de todos de los pacientes al 69% (tabla 2).

| | Escala SAMe-TT2R2 | Escala SAMe-TT2R2 modificada |
|---------------------------|-------------------|------------------------------|
| Sensibilidad | 84% | 72% |
| Especificidad | 55% | 68% |
| Valor predictivo positivo | 38% | 43% |
| Valor predictivo negativo | 91% | 88% |
| Clasificación correcta | 62% | 69% |

Tabla 2

Conclusiones

1.- La elección del tipo de tratamiento anticoagulante para los pacientes con fibrilación auricular debe hacerse en base a criterios objetivos que permitan predecir los resultados, siendo la escala SAMe-TT2R2 la de mayor interés y consenso.

2.- Esta escala permite una adecuada evaluación de los pacientes con score ≤ 1 , pero es significativamente inferior en aquellos con score ≥ 2 . Si bien las interacciones medicamentosas pueden tener un papel relevante, en el grupo de pacientes de sexo femenino ≥ 75 años es donde se obtienen los peores resultados.

3.- La no asignación de puntuación a las mujeres ≥ 75 años permite una significativa mejora de la especificidad de la misma, elevando la correcta clasificación de los pacientes del 62% al 69%. No obstante, será preciso estudiar un grupo más amplio de pacientes para confirmar la validez de esta propuesta.



BIBLIOGRAFÍA

1. Roldán V, Cancio S, D+Gálvez J, Vicente V, Marín F, Lip GY. The SAmE-TT2R2 Score Predicts Poor Anticoagulation Control in AF Patients: A Prospective 'Real-world' Inception Cohort Study. *Am J Med.* 2015 Nov;128(11):1237-1243.
2. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Lip GY, Marín F. The SAmE-TT2R2 score and decision-making between a vitamin K antagonist or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(2):177-187.
3. Palareti G, Antonucci E, Lip GY, Testa S, Guazzaloca G, Falanga A, et al. The SAmE-TT2R2 score predicts the quality of anticoagulation control in patients with acute VTE. A real-life inception cohort study. *Thromb Haemost.* 2016 Jun 2;115(6):1101- 1108.
4. Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo- Diéguez A, Álvarez-Iglesias D et al. Evaluation of SAmE-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace.* 2015 May;17(5):711- 717.
5. Escobar C, Barrios V, Lobos JM, Prieto L. SAmE-TT2R2 Score: Useful in All Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation?. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016 Aug;69(8):798.
6. Ruíz-Ortíz M, Bertomeu V, Cequier A, Marín F, Anguita M. Validation of the SAmE- TT2R2 score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost.* 2015 Oct;114(4):695-701.



REVISIÓN DE LOS LINFOMAS CEREBRALES PRIMARIOS DIAGNOSTICADOS EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS (2001-2015) EN UN ÚNICO HOSPITAL.

T. Lado Cives¹, C. de Ramón Sánchez¹, C.A. Rodríguez Arias², R. Cuello García¹, A. García de Coca¹, M. Bourgeois García¹, F.J Díaz Gálvez¹, M. Castellanos Alonso¹, G. Martínez García³, M.J. Peñarrubia Ponce¹.

¹Servicio de Hematología y hemoterapia. ²Servicio de Neurocirugía.

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

INTRODUCCIÓN:

El linfoma cerebral primario (LCP) es una variante poco común del Linfoma no Hodgkin (LNH) extranodal. Es una enfermedad hematológica maligna que afecta exclusivamente al Sistema Nervioso Central (SNC) e incluye la afectación de cerebro, leptomeninges, ojos y médula espinal, sin evidenciarse enfermedad sistémica. Representa alrededor del 1% de todos los linfomas, un 2-4% de las neoplasias cerebrales y un 4-6% de todos los LNH extranodales. Presenta una tasa estimada de incidencia de un 0.4 casos por cada 100000 habitantes por año¹. El mayor riesgo para desarrollar LCP viene dado por la situación de inmunodeficiencia del paciente, pero por razones actualmente no bien conocidas, la incidencia de LCP ha aumentado en la última década en personas inmunocompetentes, sobre todo en el subgrupo de edad avanzada².

Los pacientes pueden debutar con cualquier síntoma de lesión ocupante de espacio, siendo la clínica más frecuente la focalidad neurológica, los síntomas neuropsiquiátricos, la hipertensión intracraneal y las crisis epilépticas. La mayoría se presentan como lesiones intraparenquimatosas, y a nivel supratentorial sobre todo. La prueba de imagen ideal es la resonancia magnética, donde se muestran lesiones hiperdensas que captan contraste. El diagnóstico se realiza por biopsia estereotáctica normalmente. La mayoría presentan histología de linfoma difuso de célula grande B. El tratamiento de este tipo de tumores se basa en quimioterapia y radioterapia en algunos casos seleccionados. Se está instaurando además en los últimos años el papel del trasplante autólogo como terapia de consolidación³. Aunque el pronóstico de los LCP es pobre y peor que los LNH sistémicos, en las últimas décadas se han desarrollado esquemas de tratamiento que han permitido aumentar la supervivencia global de estos pacientes. Por otra parte, en cuanto a factores pronósticos, se ha visto en algunos estudios que los pacientes que expresan antígeno BCL-6 presentan una mayor supervivencia⁴.

El objetivo del estudio ha sido revisar la incidencia de LCP en nuestra área durante los años 2001-2015 y caracterizar a dichos pacientes, especialmente el grupo de pacientes inmunocompetentes, valorando las supervivencias globales con los tratamientos actuales.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de LCP en los últimos 15 años en nuestro centro. Para ello se han revisado las bases de datos del Servicio de Hematología y de Anatomía Patológica y las historias clínicas durante el período 2001-2015, seleccionando a todos los pacientes con histología de "Linfoma cerebral primario". Las variables estudiadas fueron: media de edad al diagnóstico, la clínica al diagnóstico, el número y localización de las lesiones, el método diagnóstico, la histología del linfoma, la afectación de líquido cefalorraquídeo y/o humor vítreo, los tratamientos recibidos y la respuesta al mismo, y las



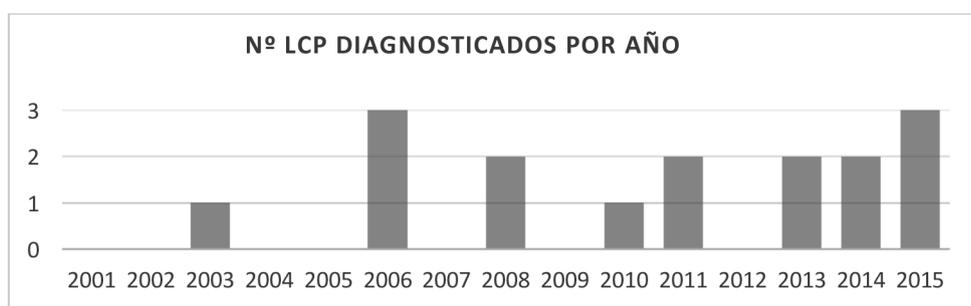
complicaciones neurológicas posteriores. Se realizó análisis estadístico mediante SPSS, calculando la mediana de seguimiento de los pacientes estudiados y las supervivencias tanto globales como las supervivencias libres de enfermedad previas a recaída.

Fue calculada también la tasa media de aparición de LNH cerebral en los últimos 15 años (y en los últimos 5 años) según el área de referencia de nuestro hospital (435000 habitantes aproximadamente).

RESULTADOS:

Durante los últimos 15 años se han diagnosticado 16 pacientes de linfoma cerebral primario en nuestro centro con una incidencia estimada de 0.25 casos cada 100000 habitantes/año. En los últimos 5 años se diagnosticaron 9 de ellos (0.41 casos cada 100000 habitantes/año). Todos inmunocompetentes, salvo un VIH+ (año 2008).

Tabla 1. Incidencia de LCP en nuestra área por año.



Se caracterizaron a los pacientes inmunocompetentes diagnosticados de LCP. La mediana de edad al diagnóstico fue de 69 años (30-75). El 66.7% fueron varones (10/15) y el 33.3% mujeres (5/15). La clínica más frecuente de presentación al diagnóstico fue la cefalea en el 40% (6/15), seguida de la inestabilidad de la marcha en el 33.3% (5/15). Otros síntomas observados fueron crisis convulsivas, disartria o hemiparesia. El método diagnóstico fue la craneotomía abierta con exéresis en el 60% (9/15) y la biopsia guiada por estereotaxis en el 40% (6/15), sin observarse ninguna tendencia significativa según el año. En el estudio de neuroimagen por resonancia, el 40% (6/15) presentaba lesión única y el 60% (9/15) dos o más lesiones. La localización de las lesiones era supratentorial en el 73.3% (11/15), infratentorial en el 13.3% (2/15) y en ambas localizaciones en el 13.3% (2/15). En todos los casos la histología fue de LNH de células grandes B. De los LNH de células grandes B, en 5 de los casos se demostró positividad para BCL-6 y negatividad en otros dos, del resto no existen datos en este aspecto. Aunque no se observó clara correlación con una mayor supervivencia en nuestra serie, el 50% de los pacientes que siguen vivos en la actualidad presenta positividad para BCL-6. En 4 casos se observó infiltración vítrea, y sólo uno presentaba infiltración de líquido cefalorraquídeo al diagnóstico. El 80% (12/15) recibieron tratamiento con quimioterapia (QT) y el 20% no recibieron QT por fallecimiento prematuro. Los esquemas de QT utilizados fueron en el 33.3% de los pacientes tratados (4/12) metotrexate (MTX) y citarabina a altas dosis, en el 25% (3/12) R-BAM, en el 25% (3/12) BAM sin rituximab, y en el 16.7% (2/12) protocolo de Angelis (MTX, vincristina y procarbina). Recibieron como segunda línea R-topotecan el 33.3% (4/12). Ninguno de los pacientes tratados alcanzó RC tras QT (una o dos líneas). El 33.3% (4/12) alcanzaron RC tras QT y radioterapia y el 25% (3/12) tras QT y trasplante autólogo. El 43% (3/7) presentó recaída a posteriori.

Tras una mediana de seguimiento, de los pacientes que recibieron tratamiento, de 10 meses (1-114), 4 pacientes siguen vivos (33.3%) en RC (2 de ellos los pacientes trasplantados) y 8 pa-



cientes han fallecido (el 75% por progresión del linfoma y el 25% por complicaciones infecciosas). La supervivencia libre de evento y la supervivencia global estimadas a los 5 años fueron del 44% y el 32%, respectivamente.

DISCUSIÓN:

El LCP es un tipo de LNH poco frecuente. Históricamente se ha relacionado con pacientes VIH, por su situación de inmunosupresión, pero actualmente, probablemente debido al uso de anti-retrovirales, la incidencia en este grupo de pacientes ha disminuido considerablemente. Por otra parte, por razones no bien conocidas, ha aumentado su incidencia en los pacientes inmunocompetentes en las últimas décadas, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Nuestra población de referencia del estudio, es una de las más envejecidas del país, con gran porcentaje de habitantes mayor de 65 años, este hecho podría favorecer la mayor incidencia de este tipo de linfomas en nuestra área.

Con respecto al diagnóstico todavía quedan por definir nuevos métodos relacionados con la neuroimagen que permitan definir mejor este tipo de neoplasia, evitando en algunas ocasiones la cirugía abierta con exéresis, ya que en este tipo de tumores conllevaría al retraso en el inicio de quimioterapia intensiva, único método curativo en la actualidad.

El LCP tiene peor respuesta al tratamiento que los LNH sistémicos, por el difícil acceso de la quimioterapia al sistema nervioso central. Los nuevos esquemas de tratamiento y los nuevos métodos diagnósticos han permitido aumentar la supervivencia global y la calidad de vida de estos pacientes, consiguiendo disminuir la aparición secuelas neurológicas en los últimos años. La realización de trasplante autólogo parece ser una terapia de consolidación con un futuro prometedor, aumentando las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, evitando en la medida de lo posible el uso de radioterapia holocraneal, con gran neurotoxicidad en el subgrupo de pacientes de edad avanzada.

Esta revisión muestra la necesidad de más estudios que ahonden en la causa del aumento de la incidencia del LCP en el subgrupo de pacientes inmunocompetentes en las últimas décadas. Por otra parte, surge la necesidad también de que se continúe estudiando y mejorando tanto los métodos diagnósticos para que sean lo menos cruentos posibles, evitando aparición de secuelas posteriores, y el uso de nuevos esquemas de tratamiento que consigan remisiones más duraderas de esta enfermedad.

CONCLUSIONES:

La incidencia de LCP ha aumentado considerablemente en los pacientes inmunocompetentes en nuestro medio, casi duplicándose su incidencia en los últimos 5 años. Los resultados del tratamiento del LCP siguen siendo insatisfactorios.

BIBLIOGRAFIA:

1. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011; 105:1414.
2. Olson JE et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer*. 2002;95(7):1504-10.
3. Schorb et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma-a randomized phase III trial (MATRix). *BMC Cancer* (2016) 16:282.



PRESENTACIÓN POCO FRECUENTE DE LNH DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B.

T. Lado Cives, R. Cuello García, M. Castellanos Alonso, C. de Ramón Sánchez, M.J. Peñarrubia Ponce.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

CASO CLÍNICO:

Paciente varón de 43 años de edad sin alergias conocidas. Fumador de 30 cigarrillos/día. Bebedor de fin de semana. Trabajador de la construcción. Como antecedentes personales presenta cardiopatía isquémica (SCACEST en agosto de 2012 que requirió angioplastia primaria con colocación de stent recubierto a nivel de coronaria derecha con oclusión trombótica), HTA, Dislipemia. Bronquitis crónica. Ha sido intervenido de carcinoma de labio inferior en el año 2010 y se realizó una amigdalectomía por flemón amigdalino en el 2012. Tratamiento habitual: Adiro 100, Omeprazol 20mg, Simvastatina 40mg, enalapril 5 mg, bisoprolol 5 mg, ezetrol 10 mg.

Es valorado en consulta rápida de Medicina Interna en febrero 2014 por cefalea intensa frontoparietal de dos semanas de evolución, bilateral, a veces pulsátil, y posteriormente, fija. Presentaba sensación de mareo acompañante sin giro de objetos, sin asociarse náuseas. El dolor no interrumpía el sueño. Refería además haberse notado unos días antes del inicio de la cefalea, un bulto en región cervical. Presentaba disfonía desde hacía años, que había empeorado en las semanas previas. Por lo demás el estado general era bueno.

A la exploración física destacaba la presencia de una **adenopatía pétreo de 3-4 cm**, adherida, laterocervical izquierda, sin adenopatías a otro nivel palpables. El resto de exploración, incluida la exploración neurológica fue normal.

En el estudio analítico (23/3/14) destacaba una leucocitosis a expensas de neutrófilos y un aumento de LDH y de GPT y GGT.

- Hemograma: Hb 15.7 gr/dl, Hto 46.1%, VCM 88.3 fl, **Leucocitos 23.79 x103/ μ l (fórmula S 84%, L 11%, Mo 5%, E 0%, B 0%)**, Plaquetas 237 x103/ μ l. VSG 10 mm.
- Bioquímica: función renal, iones, y proteínas totales normales. GPT 51 U/l, GGT 68 U/l, **LDH 341 U/l**. Resto de función hepática normal.
- β 2 Microglobulina: 1.4 mg/l.

Como estudio de imagen inicial, se realizó un TAC cerebral urgente (Imagen 1) donde se encontraron **dos áreas hipodensas**: una en **hemisferio cerebeloso izquierdo**, con **efecto de masa** sobre el cuarto ventrículo y otra afectando a la **región parieto-occipital izquierda**, con edema periférico y compresión de asta occipital correspondiente. Ambas captan contraste con una captación periférica anular con centro hipodenso.

Con la sospecha diagnóstica de metástasis cerebrales sugerentes de extensión de tumor primario el paciente fue ingresado en el Servicio de Medicina interna para completar estudio, tomar muestras de las lesiones para histología e iniciar tratamiento urgente con dexametasona.

En el estudio de extensión, se confirmaron las masas cerebrales mediante RMN cerebral (Imagen 2a), observándose varias lesiones nodulares periféricas, iso/hiperintensas respecto al tejido cerebral adyacente (en hemisferio cerebeloso izquierdo y en región parietooccipital izquierda), que adoptaban morfología de **conglomerado con diámetro máximo de 5.1cm**. Con captación



de contraste de forma heterogénea e intralesional e hiperrealce periférico; con además **captación meníngea** (Imagen 2b) que sugiere afectación por contigüidad. Todo ello produciendo efecto masa de compresión de ventrículos y astas adyacentes.

En el TAC body se encontraron **adenopatías laterocervicales bilaterales** (en 1 cm), y adenopatías a nivel del hueso **supraclavicular izquierdo** (una de 2,5 cm) sospechosas de patológicas. En el **tórax varias adenopatías las más llamativas prevasculares** de hasta 12 mm. **En parénquima pulmonar se observó una lesión seudonodular de localización periférica** (Imagen 3) adyacente a la pared torácica anterior izquierda (de 17 x 12 mm de diámetro aprox.). Se observaron además **varias adenopatías retroperitoneales**.

En la gammagrafía ósea se confirmaron la captación de las lesiones encontradas en el TAC body de extensión (Imagen 4), así como en el estudio con PET/TAC en el que se muestra importante actividad metabólica compatible con afectación neoplásica maligna.

Biopsias y resultados de Anatomía patológica

Con estos datos se decidió realizar biopsias de masa cerebral y adenopatía cervical, cuyos resultados fueron los siguientes:

- **El conglomerado adenopático:** (Imagen 5) distorsión casi completa de la arquitectura ganglionar de la mayoría de las adenopatías con amplia invasión de la grasa periganglionar, por una neoplasia linfoide constituida por una amplia población de grandes blastos de núcleos redondeados o lobulados en diferente grado, vesiculosos, con nucleolos grandes e irregulares. En algunos ganglios incluidos en la muestra, al igual que en el ganglio enviado en fresco, la arquitectura general está preservada, encontrándose blastos aislados sólo a nivel interfolicular. Existe una amplia población de linfocitos reactivos T (CD3 +) acompañantes. Las células neoplásicas expresan CD20, CD79a, CD30, CD45, BCL-6, BCL-2, y PAX-5. No se observa expresión de CD15, ALK-1, CD10, CD5, Ciclina- D1, EMA, CD23, EBER pb ni Epstein-Barr Vir. El índice proliferativo es del 50-60 % (Ki-67). Compatible con LNH difuso de células grandes B, de tipo centro germinal.
- **Masa cerebral compatible con LNH de células grandes B** con mismas características que histología ganglionar.
- **Estudio de MO:** aspirado y BO sin infiltración por LNH. Inmunofenotipo y citogenética sin hallazgos.

Otras pruebas complementarias

Posteriormente ante clínica respiratoria de nueva aparición se realizó una Rx tórax (Imagen 6) en la cual se observaba una masa cavitada en el pulmón izquierdo. Se repitió un estudio mediante TACAR pulmonar, el cual mostró en **parénquima pulmonar una gran masa con cavitación anfractuosa, localizada en LSI** de 86x83 mm. **También pequeños nódulos, algunos cavitados, otros con densidad en vidrio distribuidos por el resto del pulmón.** Junto con una zona de condensación que afectaba en mayor medida a LS derecho. Se realizó una broncoscopia para toma de BAL, en la cuál se descartó una causa neoplásica mediante citología de esputo negativa para células malignas; y la microbiología fue positiva para Stp Pneumoniae en BAL.

DIAGNÓSTICO

- LNH DIFUSO DE CELULAS GRANDES B estadio IV-A CON AFECTACIÓN DE SNC AL DIAGNÓSTICO.
- Neumonía cavitada por Sp. Pneumoniae.



TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

En marzo de 2014 se confirma el diagnóstico histológico definitivo de LNH CGB estadio IV A, con afectación de SNC. Se inicia tratamiento quimioterápico (QT) y antibioterapia con Levofloxacino por neumonía cavitada concomitante por *Sp. Pneumoniae*. Recibe como protocolo de QT Metotrexate e Ifosmamáida x 2 ciclos, reevaluándose posteriormente la enfermedad mediante RMN cerebral confirmándose una buena respuesta con disminución de la masa inicial en el 50% (Respuesta parcial). El 26/05/14 recibió el 3er ciclo de QT con Citarabina, tiotepa y dexametasona, previo a recogida de progenitores para TASPE. Tras los 3 ciclos referidos de QT se alcanzó RC. Se realizó trasplante autólogo como consolidación en Julio de 2014, con acondicionamiento con BCNU, tiotepa y etopósido. El paciente mantiene en la actualidad la RC sistémica y de SNC tras más de 2 años de seguimiento.

COMENTARIO FINAL

Dados los antecedentes del paciente (fumador y edad) y la forma de presentación clínica del caso, se sospecha inicialmente una neoplasia sólida con metástasis cerebrales. Este hecho, hace retrasar probablemente el diagnóstico, al no biopsiarse las masas afectas en un primer momento por la razonable orientación diagnóstica. En este caso en concreto no se hallaron factores de riesgo claros de LNHCGB para afectación de SNC, salvo la elevación de LDH.

La afectación de SNC por LNHCGB sistémico al diagnóstico es poco frecuente. En estos casos, las últimas guías publicadas de Gellman recomiendan un enfoque terapéutico diferente si se trata de LNHCGB con afectación de SNC al diagnóstico o LNHCGB sistémico con recaída en SNC. En este caso, con afectación de SNC al diagnóstico, las guías recomiendan la asociación de Metotrexate a altas dosis al R-CHOP, con consolidación posterior con Etopósido y ARA-C si se alcanza RC sistémica y de SNC.

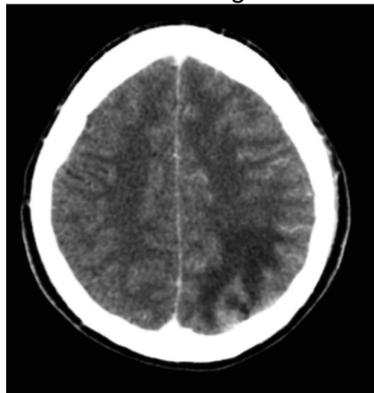
En el caso de este paciente se ha optado en el momento del diagnóstico por un tratamiento que en la actualidad es más propio de los casos de LNHCGB sistémico con recaída en SNC, pero con el cuál se ha obtenido una respuesta excelente. Se trata, por tanto, de un caso poco habitual, tanto en su forma de presentación como en el enfoque terapéutico realizado, con una buena respuesta clínica a pesar de ello, y actualmente en seguimiento manteniéndose la RC.

CASO CLÍNICO:

PRESENTACIÓN POCO FRECUENTE DE LNH DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B. Autores: T. Lado Cives, R. Cuello García, M. Castellanos Alonso, C. de Ramón Sánchez, M.J. Peñarrubia Ponce. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

IMÁGENES

TAC cerebral. Imagen 1.



RMN cerebral. Imagen 2a.

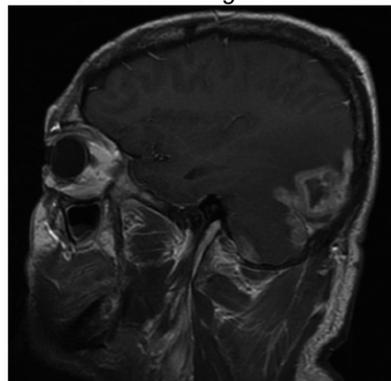
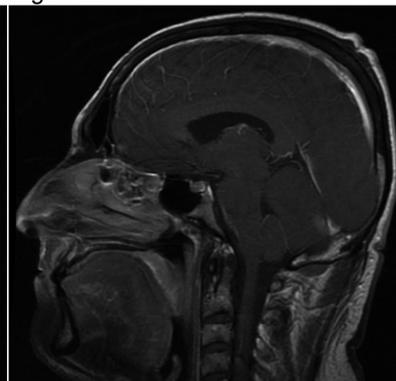
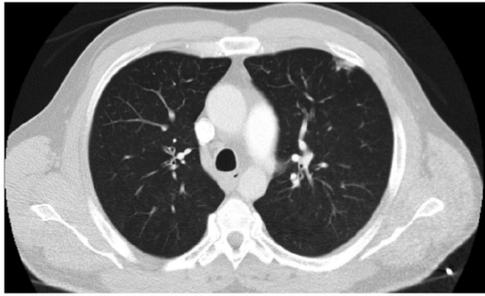


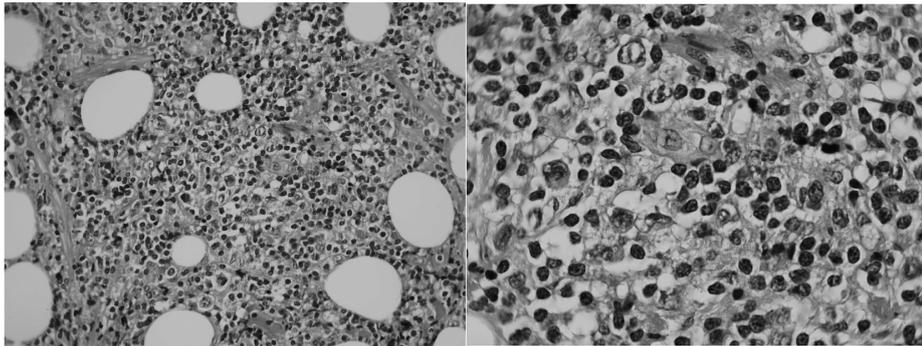
Imagen 2b.





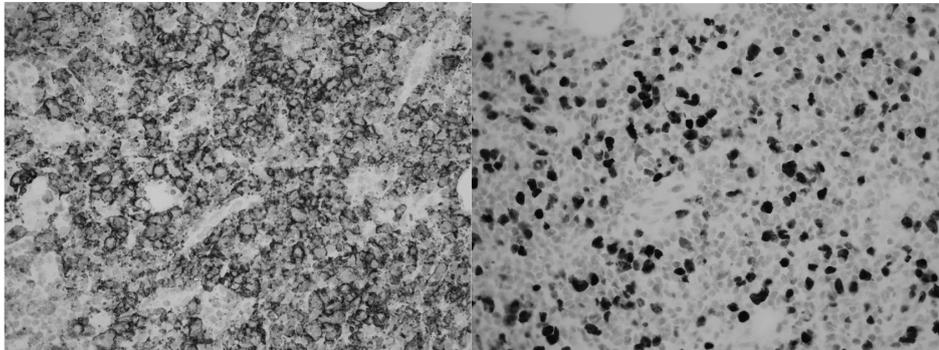
Biopsia ganglio. Imagen 5.

Tinción Hematoxilina-Eosina



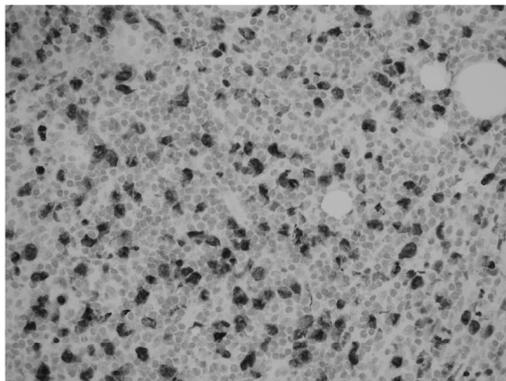
CD20

Ki67



Bcl-6

Imagen 6



TRANSFORMACIÓN POCO FRECUENTE DE UNA LLC.

Tamara Lado Cives, Francisco Javier Díaz Gálvez, Marta Castellanos Alonso,
Cristina de Ramón Sánchez, María Jesús Peñarrubia Ponce.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Se trata de una mujer de 69 años, en seguimiento en consulta de Hematología por **LLC-B estadio 0 de Rai y A de Binet** diagnosticada en abril de 2012 por estudio de linfocitosis en analítica de Atención Primaria. Como otros antecedentes personales presenta HTA en tratamiento con diurético, antagonista del calcio y ARA II; y cólicos nefríticos de repetición.

En marzo 2016, en una consulta rutinaria, refiere deterioro del estado general, astenia y pérdida de peso, que relaciona con el reciente fallecimiento de su esposo. No presenta otra sintomatología asociada. En la exploración física destaca crecimiento de adenopatías y en la analítica aumento de la cifra de linfocitos (leucocitos $179.6 \times 10^3/uL$ con un 91% de linfocitos), sin anemia ni plaquetopenia. En la bioquímica llama la atención un aumento de LDH y ácido úrico con discreta alteración de la función renal.

Se realiza reevaluación para valorar progresión:

A la exploración física presenta adenopatías retroauriculares, preauriculares, laterocervicales bilaterales, supraclaviculares (las mayores de 2 cm). Adenopatías axilares bilaterales. Adenopatías inguinales bilaterales de 2 cms. Y esplenomegalia de 6 traveses de dedo bajo reborde costal. Resto sin hallazgos.

En el estudio analítico presenta: Hemograma: Hb 7.6gr/dl, Hto 26%, VCM 109fl, reticulocitos normales, Leucocitos $551.46 \times 10^3/uL$ (L 32%, S 9%, Mo 59%, Eo 0%, B 0%), Plaquetas $70 \times 10^3/uL$. Bioquímica: 85mg/dl, creatinina 1.6 mg/dl, ácido úrico 14.9mg/dl, triglicéridos 175mg/dl, LDH 1503 U/l, K 7.1mEq/l. Resto de iones, proteínas y función hepática normales.

En el frotis sangre periférica se objetiva un 68% de prolinfocitos y se confirma la trombocitopenia. (Imagen 1 y 2). Se confirma por inmunofenotipo la presencia de una población clonal del 94.4%: CD19+, CD5-/+, CD20+, K-, L+, CD10-, CD45+, CD38+, CD22-, CD79B-/+, CD43+, CD23+, CD200+het. Por biología molecular se demuestra un reordenamiento en la cadena pesada (VH4-30-4*01) compatible con LLC mutada. En el estudio HIS se observa una ganancia del cromosoma 12, sin presentar mutación/delección de p53.

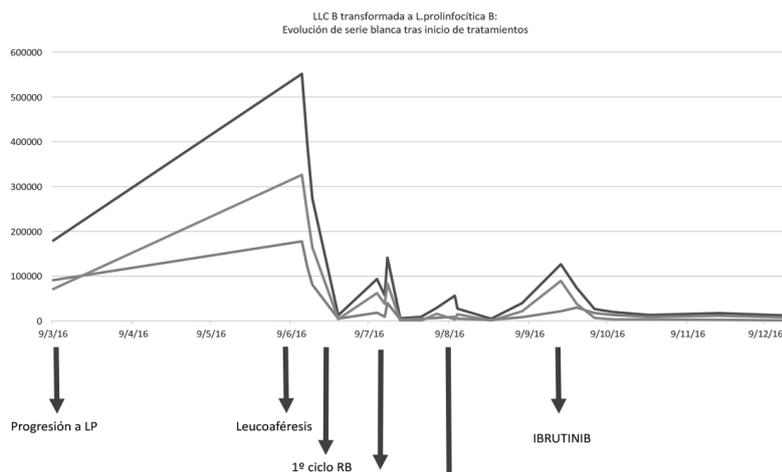
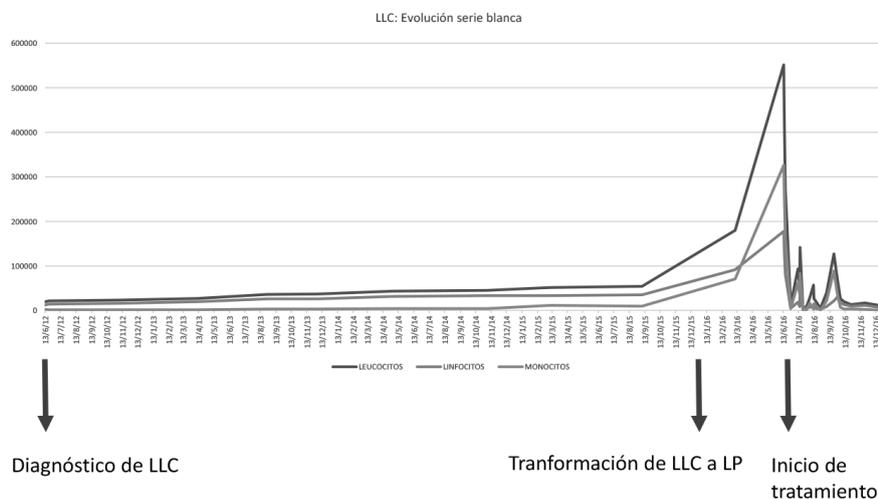
Las pruebas de imagen y metabólicas muestran adenopatías multinivel (supra e infradiaphragmáticas) siendo las mayores las de hilio hepático que forman conglomerado, así como esplenomegalia de 17 cm, compatibles con enfermedad de bajo grado.

Por tanto, todos los hallazgos son compatibles con diagnóstico de **Leucemia prolinfocítica B transformada desde una LLC-B**.

La paciente requiere ingreso de forma urgente por cuadro de lisis tumoral asociada a alta proliferación tumoral que precisa leucoféresis, diálisis y tratamiento farmacológico intensivo por hiperpotasemia grave. Tras control inicial del cuadro en las primeras 48h, se inicia tratamiento quimioterápico de 1ª línea con esquema Rituximab-Bendamustina. Recibe un total de 3 ciclos, presentando progresión de linfocitosis y aumento de adenopatías entre ciclos. En ese momento (septiembre 2016) se plantea cambio de esquema de tratamiento ante la falta de respuesta a inhibidores de



receptor de célula B (inhibidores de TK de Bruton), Ibrutinib. Desde su introducción se observa un descenso progresivo de la cifra de leucocitos en los meses sucesivos y desaparición de adenopatías en las primeras semanas, mejorando también el estado general de la paciente, que se había deteriorado en las semanas previas a este último tratamiento.



COMENTARIOS

La leucemia prolinfocítica (LP) es un síndrome linfoproliferativo B muy poco frecuente y agresivo, que se estima entorno al 1% de todas las leucemias linfoides, y presenta un pronóstico adverso. Su diagnóstico requiere la presencia de al menos un 55% de prolinfocitos en sangre periférica. La leucemia prolinfocítica transformada desde una LLC es excepcional (1). El caso de la paciente presentada es muy poco habitual, más si cabe, por tratarse de una LP transformada desde una LLC sin factores pronósticos adversos aparentes (LLC mutada y ausencia de mutación/del p53), que se ha mantenido sin criterios de tratamiento durante 4 años.

En cuanto al tratamiento las últimas guías revisadas (2), proponen esquemas de tratamiento quimioterápico tipo LLC (sin delección de 17p/mutación p53) como FCR, BR o alemtuzumab, pasando por la esplenectomía o el trasplante de progenitores hematopoyéticos reservado para los pacientes más jóvenes. En la recaída pueden utilizarse esquemas no utilizados en primera línea, aunque no suelen obtener grandes respuestas.



Recientemente se han publicado dos casos de leucemia prolinfocítica (3) con respuesta favorable y mantenida a Ibrutinib (12 y 15 meses), sin embargo, no existen datos en la bibliografía revisada de tratamiento con Ibrutinib en el caso de leucemia prolinfocítica secundaria a LLC, lo que hace este caso más excepcional.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática, sin adenopatías, con progresiva normalización de Hb y plaquetas y con escasa linfocitosis. Ha presentado una excelente tolerancia, y no experimentó aumento de la linfocitosis secundaria en las primeras semanas de tratamiento.

En el caso de que la paciente presente respuesta mantenida, se podría proponer como candidata a trasplante alogénico de PH.

CONCLUSIONES

- La leucemia prolinfocítica B es una entidad muy poco frecuente, y son pocos los casos que provienen de una transformación tan agresiva de una LLC, que precisan tratamiento urgente, como en el caso presentado.
- Se trata de una enfermedad con muy mal pronóstico, cuyos tratamientos hasta el momento son poco eficaces.
- Es importante estudiar nuevos fármacos que puedan tener un papel en la LP para mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. How I treat prolymphocytic leukemia. Dearden. Blood 2012.
2. Management of prolymphocytic leukemia. Dearden. Hematology Am SOc Hematol Educ Program 2015.
3. Ibrutinib is an effective regimen for B- cell prolymphocytic leukaemia. Gordon MJ et al. Br J Hematol. 2016.

IMÁGENES

Imagen 1.

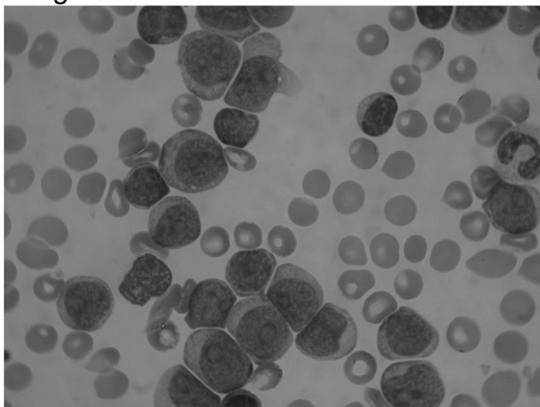
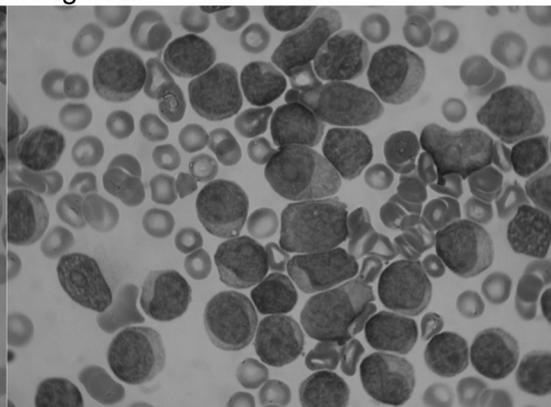


Imagen 2.



Células linfoides de tamaño intermedio, núcleo de contorno regular con cromatina condensada y nucleolo prominente en posición central. Se observan además otros linfocitos, de tamaño más pequeño, con cromatina grumeele. Aumento x100 (HE).



UN HALLAZGO INUSUAL EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO

Violeta Martínez-Robles, Paola González, Filomeno Rondón, Belén Ballina, Seila Cerdá, Fernando Escalante, José Antonio Rodríguez-García. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción

Estamos muy familiarizados con el abordaje diagnóstico de un paciente adulto que presenta una banda monoclonal en el proteinograma. La prevalencia de la gammopatía monoclonal de significado incierto es considerable en la población de edad avanzada, un 1% de las personas mayores de 60 años la presentan y más de un 5% de los mayores de 80 años. En la mayoría (60-70%) constituye un hallazgo casual en el proteinograma.

No obstante... ¿Tendríamos claro cómo actuar ante un niño con la misma alteración analítica? La presencia de una banda monoclonal en un paciente pediátrico no es común, debido por una parte a su baja prevalencia y por la otra a la menor frecuencia con la que se solicitan proteinogramas en este grupo de edad. Nos gustaría presentar un caso y revisar la literatura existente ya que su abordaje puede ser interesante desde el punto de vista práctico.

CASO

Niña de 6 años que acude a nuestra consulta derivada desde otro hospital para continuar con estudio de fallo de medro. Sus padres son consanguíneos. El embarazo fue normal, parto instrumental con ventosa. La niña está bien vacunada, sus antecedentes personales relevantes son escasos: otitis de repetición que motivaron la colocación de drenajes timpánicos, faringoamigalitis unos meses antes que motivó ingreso. Tiene dos hermanos más pequeños con asma, además como antecedentes familiares cabe destacar una tía y un primo de su madre con antecedente de leucemia aguda en la edad adulta y un primo por vía paterna que tuvo una leucemia aguda linfoblástica en la infancia.

Los pediatras nos informan de que la cifra de leucocitos es normal, lo único llamativo en la fórmula leucocitaria es una eosinofilia leve ($0,58 \times 10^3/\mu\text{L}$, N 0-0,5). Presenta una hemoglobina de 14,3 gr/dL con índices eritrocitarios normales y una trombocitosis de $476 \times 10^3/\mu\text{L}$ (N 159-363). En el frotis algunos linfocitos tenían aspecto estimulado y había alguna célula rota. La bioquímica básica no detectó anomalías, salvo hiperbilirrubinemia leve, la cuantificación de inmunoglobulinas fue normal. El perfil férrico y los niveles de B12 y ácido fólico también lo fueron.

Ante el hallazgo de la hiperbilirrubinemia se repitió nueva analítica, con intención de completar el estudio fue solicitado un proteinograma. La nueva determinación de bilirrubina fue rigurosamente normal. En el proteinograma, además de una elevación ligera de la alfa 2 propia de la edad se detectó una doble banda monoclonal IgG kappa en gamma por lo que la niña es derivada a nuestra consulta.

Al rehistoriarla, no presenta síntomas B, el PS según la escala de Lansky fue de 100%, la niña come poco debido a que no le gustan la mayoría de las comidas. No tiene dolores óseos, el hábito deposicional es normal. No presenta sangrados ni infecciones frecuentes. A la exploración existen algunas microadenias laterocervicales bilaterales rodaderas menores de 5 mm, la auscultación es normal y en el abdomen no se palpan masas ni hepatoesplenomegalia. La exploración neurológica está dentro de la normalidad. Debido a los antecedentes familiares sus padres se muestran muy ansiosos.



Tras revisión de la literatura se amplía estudio; las serologías son compatibles con vacunación de Virus Hepatitis B e infección pasada por CMV, la batería de autoinmunidad básica es normal (ANA, anti-DNA, anti-microsomales y anti-tiroglobulina, C3, C4, FR). El sistemático y sedimento de orina fue normal, sin existir proteinuria. Los anticuerpos antitransglutaminasa y antigliadina fueron negativos. En la ecografía abdominal no se encontraron anomalías.

La cuantificación de cadenas ligeras libres en suero fue normal, así como el cociente kappa/Lambda.

Se realizó citometría de flujo en sangre periférica como despistaje de Síndrome linfoproliferativo y fue normal. No se realizaron estudios radiológicos adicionales dada la edad de la paciente y la ausencia de clínica.

El pico se mantuvo estable en controles sucesivos. No aparecieron síntomas añadidos, pero se mantenía la escasa ganancia ponderal encontrándose en el percentil 10 en cuanto a la talla y el peso. Dada la demanda por parte de sus padres y lo poco habitual del caso se decide realizar estudio medular bajo sedación en la UCI pediátrica de nuestro centro.

En el medulograma no había plasmocitosis (CP 1.2%) y mediante CMF el 100% de las células fueron fenotípicamente normales. La serie mieloide era ligeramente hipogranular y existían dismorfias leves en serie roja. El hierro de depósitos y eritroblástico estaba ausente según la tinción de PERLS.

El diagnóstico final fue de Gammapatía monoclonal de significado incierto, sigue en estudio por parte de Pediatría y controles en nuestra consulta externa.

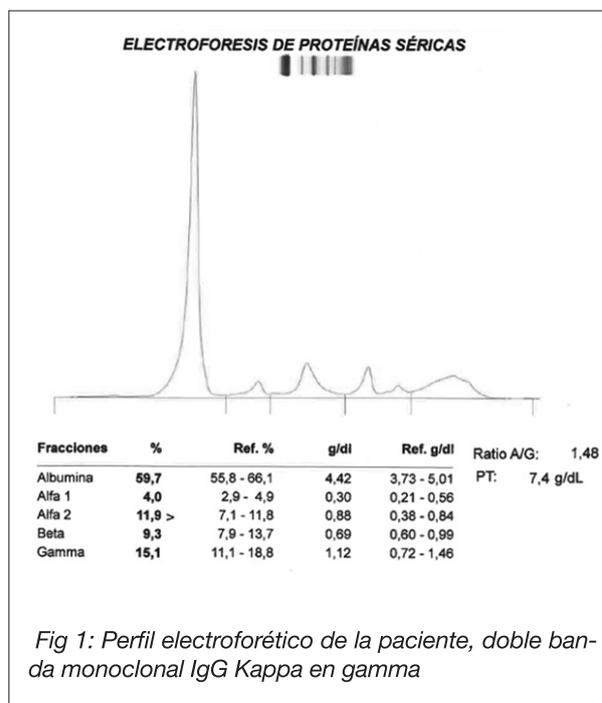
Revisión de la literatura

Pocos son los trabajos dedicados a las Gammopatías monoclonales (GM) en niños y adolescentes. Por ello y con motivo del caso que presentamos, nos gustaría resumir las características de las mismas.

Las GM son muy infrecuentes en pacientes en edad pediátrica, además los desórdenes malignos de células plasmáticas son extremadamente raros en pacientes jóvenes (menos del 1% de estos casos son diagnosticados en menores de 30 años). En el grupo pediátrico sólo han sido descritos 13 casos desde 1973.

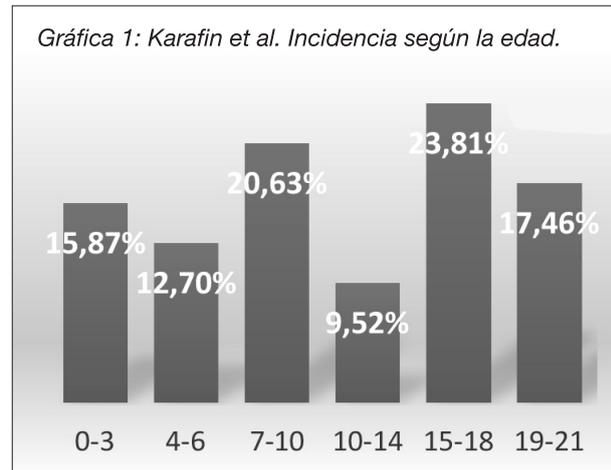
La serie más larga de gammopatías en población pediátrica es un estudio retrospectivo (Karafin et al, Am J Clin Pathol 20141) en el que se realizaron 695 electroforesis con inmunofijación en sujetos con edades comprendidas entre 0 y 21 años. En 95 estudios se vieron anomalías electroforéticas, sólo 63 pacientes presentaron una banda monoclonal. Ninguno de ellos fue diagnosticado de Mieloma Múltiple, Amiloidosis o Macroglobulinemia de Waldenström.

IgG fue la cadena pesada implicada más frecuente (como en el caso de nuestra paciente), seguida de la IgM. Los diagnósticos asociados a las GM observadas fueron numerosos (tabla 1). El Síndrome Ataxia-Telangiectasia fue el diagnóstico de base más frecuente (en un 22% de los casos) ganando por ello peso el grupo de las GM secundarias a enfermedades congénitas.



Gerritsen et al² en un estudio realizado en 1989 concluyeron que las GM en edad pediátrica no secundarias a deficiencias inmunes son normalmente transitorias, desapareciendo en menos de un año y no suponiendo un riesgo incrementado de malignidad.

No está claro cuál es la estrategia diagnóstica ni de seguimiento de estos pacientes.



| Condición de base | Edad 0-3 años | Edad 3-9 años | Edad 10-15 años | Edad >15 años |
|-------------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| Enf. Congénita | 6 | 10 | 3 | 3 |
| Enf. Autoinmune | 1 | 0 | 3 | 4 |
| Infección | 1 | 3 | 1 | 2 |
| Enf. Hematológica | 1 | 4 | 0 | 12 |
| Neo. Sólida | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Otros | 0 | 1 | 0 | 4 |

Tabla 1. Distribución por edad de la patología de base encontrada. Karafin et al.

Conclusiones

- Las GM en pacientes pediátricos suelen estar relacionadas con un amplio rango de patologías subyacentes, muchos de ellos presentan inmunodeficiencias congénitas, enfermedades autoinmunes o hematológicas o neoplasias de base, así como procesos más benévolos y/o transitorios (Síndrome de colon irritable, procesos infecciosos).
- La presencia de una GM en un niño debe de hacernos descartar los procesos citados anteriormente más que hacernos pensar en una neoplasia derivada de células plasmáticas y así tendremos que encaminar nuestra actitud terapéutica.
- Se requieren de más estudios para saber cuál es la evolución real de este tipo de pacientes con el paso del tiempo, para así planificar el seguimiento óptimo a largo plazo.
- Siempre evitar la petición de pruebas innecesarias (proteínograma) en todos los grupos de edad, pero todavía de forma más específica en población pediátrica ya que muchas de las alteraciones analíticas en los niños son transitorias y no tienen importancia, pero una vez halladas pueden requerir más pruebas para el despistaje casi obligado de otros procesos infrecuentes, pero más graves, así como contribuir a la ansiedad de los padres.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Evaluation of Monoclonal and Oligoclonal Gammopathies in a Pediatric Population in a Major Urban Center. Matthew S. Karafin, MD,^{1,2} Richard L. Humphrey, MD,² and Barbara Detrick, PhD². Am J Clin Pathol 2014; 141 482-487
2. Gerritsen E, Vossen J, Van Toll M, et al. Monoclonal gammopathies in children. J Clin Immunol. 1989;9:296-305.
3. Geetha N, Jayaprakash M, Rekhanair A, et al. Plasma cell neoplasms of the young. Br J Radiol. 1999;72:1012-1015.
4. Blade J, Kyle RA, Greipp PR. Multiple myeloma in patients younger than 30 years: report of cases and review of the literature. Arch Intern Med. 1996;156:1463-1468.



LINFOMA PLASMABLÁSTICO CEREBRAL PRIMARIO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

A. González González¹, F.J. Díaz Gálvez¹, M. Castellanos Alonso¹, C. Bombín Canal¹, R. Cuello García¹,
T. Lado Cives¹, C. De Ramón Sánchez¹, G. Martínez García², M.J. Peñarrubia Ponce¹.

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

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de un paciente varón de 48 años, con antecedentes personales de necrosis de cóndilo femoral externo, que acude al Servicio de Urgencias por cuadro de pérdida de fuerza hemicuerpo izquierdo, desviación de comisura bucal izquierda y disartria. En la exploración física llama la atención la presencia de lesiones nodulares cutáneas, algunas de ellas sobreelevadas, no pruriginosas, diseminadas por tronco y extremidades, de coloración rojoviolácea, de 30 días de evolución. En la exploración neurológica se objetiva un nistagmus horizontal a la mirada lateral forzada, pares craneales y sensibilidad conservada. Fuerza 5/5 en EDS y 4/5 en ESI. Marcha sin alteraciones. Se realiza TAC cerebral donde se observa una lesión ocupante de espacio, con realce de predominio periférico, que afecta a la región frontotemporal, que provoca efecto de masa comprimiendo VL derecho y desplazando línea media. Posteriormente se realiza RMN cerebral donde se visualiza una masa intraaxial irregular, localizada en territorio de ganglios basales, que asocia un importante edema vasogénico frontoparietotemporal ipsilateral que se extiende también a través de pedúnculo cerebral hasta mesencéfalo, con importante realce tras administración de contraste intravenoso. Dichas lesiones son sugestivas de glioma de alto grado. El paciente ingresa en el Servicio de Neurocirugía que desestima en un primer momento la realización de biopsia cerebral ante la evidencia radiológica.

Se biopsian las lesiones cutáneas, siendo estas compatibles con Sarcoma de Kaposi. Se solicita serología para VIH que resulta positiva, PCR VIH 51930 Cop/ARN/ml, CD4 6 (2%). Se inicia tratamiento con TARGA.

Ante estos nuevos hallazgos y debido a la probabilidad de que la lesión a nivel de ganglios basales pueda deberse a un Linfoma Cerebral asociado a VIH, se decide la realización de una biopsia cerebral. La anatomía patológica muestra fragmentos de tejido nervioso con gliosis reactiva, focos de necrosis de aspecto tumoral y acúmulos de células grandes, de aspecto linfoide que presentan morfología plasmablástica y que son positivas para CD45, CD138 y cadenas Lambda. CD20, CD79 y GFAP resultaron negativos. Siendo todos estos hallazgos compatibles con Linfoma Plasmablástico Cerebral se realiza estudio de extensión. En el estudio medular no se objetiva infiltración por proceso linfoproliferativo y en el Body-TAC no se observan hallazgos significativos. Se inicia tratamiento quimioterápico con esquema IELSG que incluye altas dosis de Metotrexato y Citarabina. No se administra Metotrexato intratecal en primer ciclo por edema relacionado con masa tumoral.

DISCUSIÓN:

El Linfoma Plasmablástico (LPB), descrito por primera vez en 1997, es un linfoma que se asocia principalmente a la infección por VIH (entidad definitoria de SIDA), aunque también se ha descrito en otros estados de inmunosupresión y en pacientes inmunocompetentes. Se trata de un linfoma



de alto grado histológico, las células neoplásicas característicamente dejan de expresar marcadores de linfocito B como CD20, CD45 y adquieren marcadores asociados a células plasmáticas como CD38 y CD138.

En cuanto a la epidemiología, no es posible determinar su incidencia debido a los escasos casos descritos. El 80% de los pacientes diagnosticados de LPB presentan positividad para Virus de Epstein-Barr, siendo esta proporción mayor en los pacientes VIH positivos.

La localización más frecuente del LPB es la cavidad oral (masas en encía, paladar y mucosa alveolar es lo más característico). También se han descrito afectaciones a nivel de tubo digestivo, ganglios linfáticos, cavidad nasal, hueso y sistema nervioso central. El 30% de los pacientes con diagnóstico de LPB presentan infiltración de médula ósea.

Aproximadamente el 95% de los Linfomas primarios del SNC corresponden a Linfomas Difusos de Células Grandes B. El linfoma plasmablástico cerebral primario es una entidad muy poco frecuente (5 casos descritos en la literatura, de los cuales 3 eran VIH+). El principal factor de riesgo para su desarrollo es la inmunodeficiencia.



Imagen 1: Lesiones cutáneas rojo-viojláceas en extremidades inferiores correspondientes a Sarcoma de Kaposi.

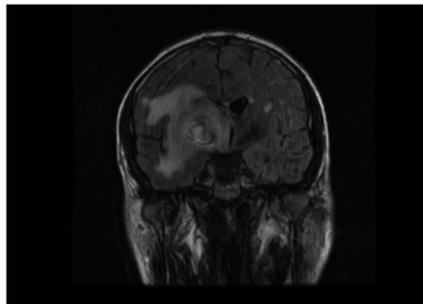


Imagen 2: RMN cerebral donde se puede observar masa con localización en ganglios basales y edema frontoparietar ipsilateral.

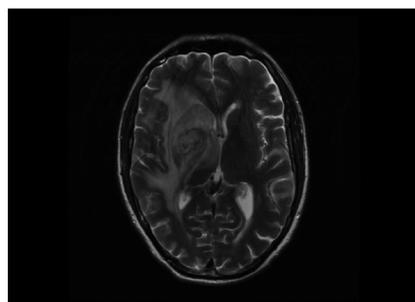


Imagen 3: RMN cerebral: Edema vasogénico acompañante a lesión en ganglios basales que colapsa VD y desplaza línea media.



Se debe realizar el diagnóstico diferencial con neoplasias de células plasmáticas y con linfomas con diferenciación plasmablástica (Mieloma múltiple, Linfoma B de células grandes ALK+ etc.).

El LPB presenta un curso clínico muy agresivo y su pronóstico es malo, con medianas de supervivencia que no superan los 5-15 meses a pesar del tratamiento quimioterápico.

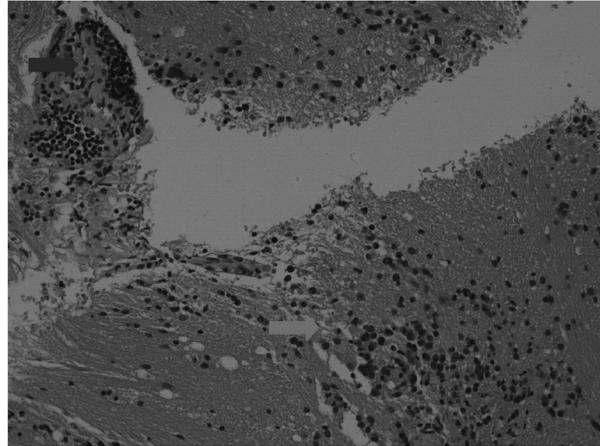


Imagen 4: Análisis histológico de lesión cerebral donde se muestra 1) Tejidos nervioso con cambios reactivos y acúmulo linfocitario. 2) Acúmulos de células grandes, atípicas y de aspecto plasmablástico.

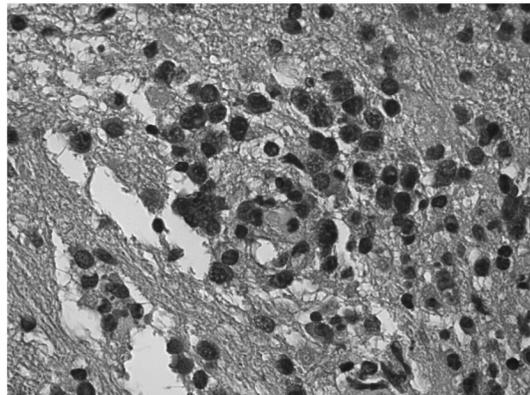


Imagen 5: Detalle de acúmulo de células plasmablásticas. Destaca el gran tamaño celular, cromatina densa y excentricidad nuclear.

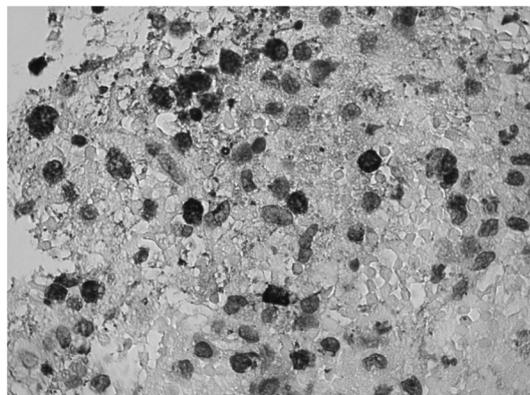


Imagen 6: Positividad de las células plasmablásticas para CD138.



INFILTRACIÓN CUTÁNEA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE UNA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA.

A. González González¹, C. Bombín Canal¹, M. Castellanos Alonso¹, F.J. Díaz Gálvez¹, T. Lado Cives¹, C. De Ramón Sánchez¹, G. Martínez García², M.J. Peñarrubia Ponce¹.

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

CASO CLÍNICO:

Se presenta el caso clínico de un paciente varón de 67 años sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés que consulta por cuadro de dolor en hipocondrio derecho con irradiación a región lumbar. En la analítica se objetiva pancitopenia progresiva por lo que se realiza estudio medular, donde se observa una infiltración del 86% de blastos de hábito linfoide. Mediante citometría de flujo se observa la presencia de un 55.7% de células blásticas de perfil antigénico CD34 +d, TdT+, CD19 +, CD10+, clg -, slg-, siendo el paciente diagnosticado de Leucemia Linfoblástica Aguda B-común. El cariotipo resultó normal y no presentó alteraciones moleculares. Se le realiza un Body-Tac donde se observa la presencia de múltiples adenopatías mayores de 2 centímetros a nivel axilar, retroperitoneal e inguinal y una hepatoesplenomegalia homogénea difusa. El estudio inmunofenotípico del líquido cefalorraquídeo confirma la infiltración por un 44% de blastos (CD34+d, CD19+, CD10+).

El paciente recibe tratamiento según esquema Pethema-LAL-2008 para pacientes mayores de 55 años que incluye Dexametasona, Vincristina, Idarubicina, Ciclofosfamida, Citarabina y triple terapia intratecal, alcanzando remisión completa tras la primer inducción. Posteriormente el paciente inicia el tratamiento de consolidación con Metotrexate, L-Asparaginasa y Citarabina. En el día + 45 del tratamiento de consolidación el paciente acude a consulta refiriendo la aparición de múltiples lesiones cutáneas induradas y pruriginosas de 4 días de evolución. En la exploración física se objetivan lesiones nodulares diseminadas por tórax, espalda, abdomen y extremidades inferiores, de aproximadamente 1,5 cm de diámetro, de consistencia pétreas y de coloración rojo-violácea. Se realiza biopsia cutánea de una lesión y se encuentra una densa infiltración de patrón perivascular dominante por células linfoides blásticas, con un alto índice mitótico y apoptótico que expresan CD19, CD20, CD10 y Tdt compatible con infiltración extensa por Leucemia Aguda Linfoblástica B.

Se repite estudio medular donde se objetiva una infiltración de células blásticas linfoides del 20% y mediante citometría de flujo se detecta un 10% de células blásticas con características fenotípicas similares al diagnóstico. El estudio de líquido cefalorraquídeo confirma nuevamente infiltración por un 13% de células blásticas. Se inicia tratamiento de refractariedad con esquema FLAG-IDA, tras el cual se observa una rápida involución de las lesiones cutáneas, sin embargo, el paciente presenta una mala evolución clínica debido a un shock séptico que precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos con posterior éxito.

DISCUSIÓN:

La Leucemia Linfoblástica Aguda representa el 20% de las leucemias agudas de los adultos. Tiene una incidencia de 3/100.000 individuos sanos. La sintomatología puede ser muy variable. El 50% de los pacientes al diagnóstico presentan adenopatías, el 30-40% hepato-esplenomegalia,



el 1-3% infiltración del SNC y menos del 1% infiltración de otros órganos como mucosas, mamas o piel.

La afectación cutánea por células leucémicas, también denominada leucemia cutis (LC), es una manifestación rara, más frecuente en la Leucemia Mieloblástica Aguda donde puede aparecer hasta en el 10% de los pacientes y muy infrecuente en la Leucemia Linfoblástica Aguda (<1%). Generalmente la LC aparece en los pacientes ya diagnosticados de leucemia por su afectación sanguínea o medular, pero también puede aparecer como único síntoma de la enfermedad, es la denominada LC aleucémica.

La presentación clínica de la LC es muy variable, siendo las lesiones más características los nódulos, pápulas o placas. También puede presentarse como una erupción maculopapular generalizada o como múltiples lesiones de coloración rojo-violácea. Deben diferenciarse de las lesiones inespecíficas tales como las dermatosis paraneoplasias, equimosis, púrpura etc.

El tratamiento de la LC es el mismo que el de la leucemia subyacente.

La infiltración cutánea por las células leucémicas en un signo de mal pronóstico, con un curso más agresivo de la enfermedad, menor supervivencia y que habitualmente se relaciona con algún otro tipo de afectación extramedular.



Imagen 1: Lesiones nodulares previas al inicio del tratamiento quimioterápico de rescate.



Imagen 2: Lesiones nodulares rojo-violáceas en espalda del paciente.



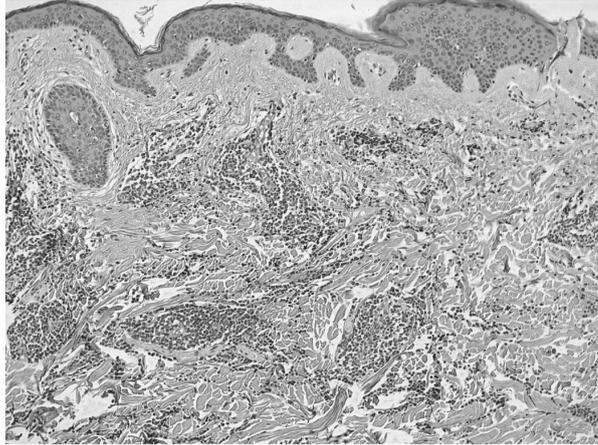


Imagen 3: Análisis histológico de las lesiones cutáneas donde se puede observar un denso infiltrado en dermis por blastos linfoides.

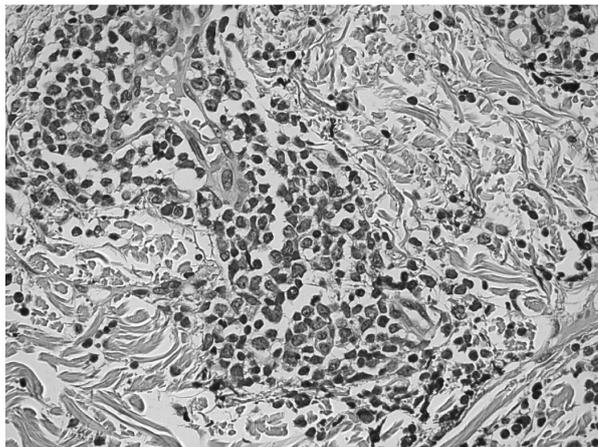


Imagen 4: Detalle en el que se identifican las células leucémicas que infiltran dermis.

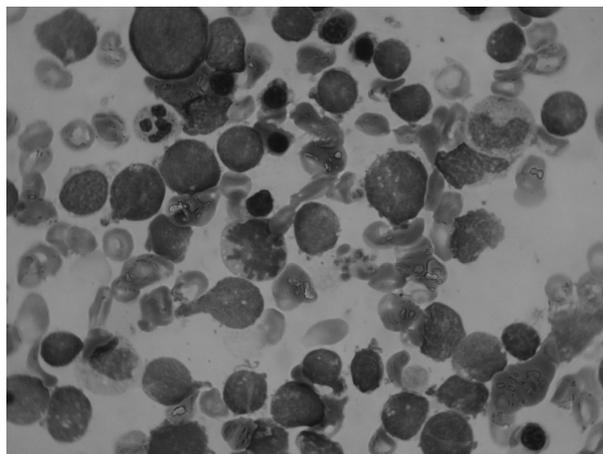


Imagen 5: Imagen del aspirado medular donde se observan los blastos de hábito linfoide que desplazan hematopoyesis normal.



AFECTACIÓN DEL SNC EN LINFOMA B DIFUSO DE CELULA GRANDE

Alejandro Avendaño, Javier Carrillo, Daniel Rivera, Alejandro Martín, M^ªDolores Caballero.
Hospital Universitario de Salamanca.

MOTIVO DE CONSULTA

Mujer de 52 años remitida desde Medicina Interna con sospecha de LNH a raíz de cuadro clínico de 3 semanas de evolución consistente en dolor abdominal a nivel de flanco y FID, constante, sin relación con ingesta y sudoración profusa nocturna. Niega fiebre ni sensación distérmica. No anorexia ni pérdida de peso. No otra clínica acompañante.

Como antecedentes patológicos únicamente presentaba cefalea tipo migraña, litiasis renal derecha y cirugía por neumotórax espontáneo en adolescencia. No presentaba alergias medicamentosas conocidas. Como hábitos tóxicos era fumadora. A la exploración física destacaba un abdomen blando, doloroso a la palpación en flanco derecho, con palpación de masa pétreo, dolorosa en región flanco-hipocondrio derecho siendo el resto de la exploración incluida la neurológica normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (parámetros alterados)

HEMOGRAMA: Hemoglobina 11.0 g/dl, Hematocrito 33.7 %, VCM 73.7 fl, HCM 24.1 pg, CHCM 32.7 g/dl, ADE 16.5 %. Resto normal // BIOLOGÍA: GGT 94 U/l, LDH 967 U/l, Hierro 36 µg/dl, IST 12.04 %, Proteína C reactiva 5.51 mg/dl, β2 Microglobulina 5.91 mg/l. Resto normal // SEROLOGÍAS: Ac anti-citomegalovirus IgM: normal. Epstein-Barr anti-VCA IgG Positivo, Epstein-Barr anti-VCA IgM Negativo, Ac anti-citomegalovirus IgG Negativo, Ac anti-toxoplasma IgG Negativo, Ac anti-toxoplasma IgM Negativo. VIH neg

TC TORACOABDOMINOPÉLVICO (07/02/2013): Gran masa de 13 x 12,5 x 19 cm (T x AP x CC) centrado en flanco derecho que presenta una densidad heterogénea de predominio partes blandas, con algún área más hipodensa. La masa rodea al riñón derecho con probable infiltración del mismo en el polo inferior y condicionando discreta dilatación pielocalicial secundaria. Rodea sin infiltrar los vasos renales y vasos ilíacos derechos. Se objetiva otra masa de las mismas características rodeando el polo inferior del riñón izquierdo, que presenta un tamaño menor que el contralateral, con unos diámetros aproximados de 7,5 x 5 x 9 cm (T x AP x CC). Se objetivan varias adenopatías retroperitoneales de localización paraaórtica, la mayor de ellas de 25 cm de eje menor. Aumento de densidad de la grasa mesentérica con múltiples ganglios acompañantes, todos ellos subcentimétricos. Probable mioma de 6 cm de diámetro en pared lateral izquierda del útero. Estructuras óseas sin signos de afectación secundaria. Resto sin alteraciones. **CONCLUSIÓN**: Hallazgos sugestivos de LINFOMA NO HODGKIN CON IMPORTANTE AFECTACIÓN PERIRRENAL Y ADENOPATÍAS PARAAÓRTICAS, según descripción previa. Trabeculación de la grasa mesentérica con adenopatías subcentimétricas, también en probable relación con el linfoma.

TC CRANEAL (07/02/2013): sin alteraciones significativas

Ante los hallazgos objetivados en la TC se decide realización de BAG de masa renal bajo control topográfico al no ser ninguna de las adenopatías accesibles para biopsia excisional (12/03/2017)



con diagnóstico de Linfoma B de alto grado (no clasificación según OMS, IHQ intensa positividad con CD45 y CD20. Negatividad con CD3, Pancitoqueratinas, Sinaptofisina y Cromogranina, Ki67 del 80%).

Tras la confirmación anatomopatológica de Linfoma B difuso de célula grande, se procede a completar el estudio de extensión con:

ASPIRADO MÉDULA ÓSEA (19/03/2013):

MORFOLOGÍA: Discretamente hipocelular, sin evidencia de infiltración linfomatosa. Hiperplasia linfoide madura. Hipoplasia de serie granulocítica.

CITOMETRIA DE FLUJO: porcentaje de células tumorales 0.62%. Fenotipo inmunológico compatible con LNH-B DE CÉLULA GRANDE.

CITOGENÉTICA: En las metafases analizadas no se han encontrado alteraciones cromosómicas

BIOPSIA MÉDULA ÓSEA (19/03/2013): Sin signos histológicos concluyentes de infiltración por SLP

Finalmente, se llega al diagnóstico de Linfoma B Difuso de Célula Grande, estadio II-E (afectación extranodal en riñón por contigüidad y de MO solamente por CMF, no por histología). Presenta los siguientes índices pronósticos: AA- IPI de 2, IPI de 2, NCCN-IPI de 5. Se decide inmunopoliquimioterapia según esquema R-CHOP (19/03/2013) y Terapia Triple Intratecal profiláctica por presentar factores de riesgo para el desarrollo de infiltración del SNC como son LDH sérica aumentada y mas de una localización extraganglionar (masa renal y pequeña infiltración MO) y afectación extraganglionar renal.

SEGUIMIENTO

Se realiza reevaluación tras 5 ciclos de R-CHOP mediante TC toracoabdominopélvico (10/06/2013) que revela Respuesta Completa según criterios de Cheson (de manera comparativa con estudio previo del 07/03/2013 se objetiva desaparición de las masas situadas en el flanco abdominal derecho y el polo inferior del riñón izquierdo). Se completa hasta un total de 8 ciclos de R-CHOP y 5 TIT profilácticas (13/08/13).

La paciente acude a urgencias el 11/10/2013 (2 meses tras finalizar tratamiento) por cuadro clínico consistente en aparición espontanea mientras deambulaba de cefalea frontal, opresiva, de moderada intensidad, acompañada de mareo y náuseas (no vómitos), torpeza y parestesias tipo hormigueo en miembro inferior izquierdo, con impotencia funcional. Ante la sospecha de infiltración del SNC procede a estudio:

- Exploración física y neurológica dentro de la normalidad
- Hemograma y bioquímica (incluida LDH de 196 U/L) normales
- TC craneal (11/10/2013): múltiples imágenes de realce lineal en surcos de la convexidad frontoparietal bilateral adyacentes a línea media con ligero edema en el parénquima cerebral adyacente. Línea media centrada con adecuado tamaño del sistema ventricular. Compatible con infiltración meníngea.
- Punción Lumbar (11/10/2013):

BIOQUIMICA: Glucosa LCR 36 mg/dl, Proteinas Totales LCR 0.59 g/l, LDH en LCR 86, ADA LCR 4.24 U/l, Leucocitos en líquido cefalorraquídeo 270 cel/mm³, % mononucleares en L.C.R. 100



ANATOMÍA PATOLÓGICA: con técnicas de inmunocitoquímica las células son positivas frente a CD20 de forma intensa y difusa. Compatible con proceso linfoproliferativo tipo LNH

CMF: infiltración importante por LBDCG con el mismo fenotipo que al diagnóstico (CD19+, CD20+, CD38+, CD5+d, CD10-/d, CD45+, LAMBDA+).

FISH: amplio panel de sondas, revelando LA PRESENCIA DE t(8;14) - MYC/IGH POSITIVO, con Ki67 del 80% en un 78% de las células analizadas.

- Aspirado Médula Ósea (14/10/2013): negativo para infiltración por LNH

- TC toracoabdominopélvico (14/10/2013): No se objetivan signos radiológicos que sugieran recidiva de su enfermedad en el estudio toracoabdominopélvico. Sin grandes cambios significativos respecto previo

Se confirma recaída exclusivamente a nivel del SNC a los 7 meses del diagnóstico y 2 meses después de finalizar el tratamiento QT con el que alcanzó RC. Se decide administración de:

Quimioterapia triple intratecal (MTX, AraC, hidrocortisona) y posteriormente Depocyte intratecal (1ª 04/11/2013 y 5ª 20/01/2013)

QT sistémica a altas dosis con 4 ciclos de MTX (3.5 g/m²) y AraC (2g/m²/12h) (C1 15 y 16/10/2013 y C4 21/12/2013)

Presenta en las punciones lumbares sucesivas, aclaramiento (14/10/13) y negativización precoz (21/10/13) de la infiltración por CMF. Se realiza movilización y recogida de CPSP (18/12/13) para realización de Trasplante Autólogo. Ingresa para realización del mismo con acondicionamiento tipo BEAM y fecha de reinfusión el 04/02/2014 en situación de 2º RC metabólica (PET-TC 07/01/2014 y TC toracoabdominopélvico 22/01/2014)

En la reevaluación del +100 post TASPE presenta exploración física y analítica normal así como negatividad para infiltración del SNC por CMF en LCR. En la PET-TC 08/05/2014 se obtienen los siguientes hallazgos: imagen mal definida de contorno irregular de 19 mm en grasa mesentérica, en situación anterior a rama de arteria cólica izquierda a la altura aproximada de L3, que presenta actividad metabólica (SUV max. 4.8 en estudio basal y 7 en estudio tardío). Teniendo en cuenta el patrón de captación, debe valorarse la posibilidad de recidiva por lo que se solicita TAC toracoabdominopélvico (31/05/2014) que refiere que a pesar de ser una lesión de pequeño tamaño, comparativamente con estudios previos, se ve un ligero aumento de tamaño, ya que en Junio 2013 no se apreciaba, en Enero

2014 es muy sutil, y en el actual es más evidente lo cual implica que hay un crecimiento progresivo de la lesión.

Ante las dudas surgidas en la respuesta por PET-TC en el +100 (RC incierta vs Recaída precoz) se decide control estrecho mediante valoración clínica y analítica mensual y realización de nueva PET-TC en dos meses (17/07/2014) donde se objetiva clara PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN RELACIÓN A ESTUDIO PREVIO con aparición de nuevos implantes, además del pequeño implante leve mesentérico descrito en estudio previo.

Al confirmarse recaída precoz y con el antecedente de infiltración del SNC se realiza PL (24/07/2014) que descarta infiltración. Se decide siguiente esquema según R- GemOx + TIT recibiendo un total de 4 ciclos (último 22/09/2014) con intención de someter a aloTPH DE si alcanza respuesta adecuada.

En la reevaluación pre trasplante se descarta infiltración en MO (20/10/2014) y en LCR. La PET-TC del 29/09/2014 es informada como Respuesta Parcial situación en la que se realiza aloTPH



DE con AIR (Ofatumumab, código GELTAMO-O-CRT-2011 y TIT en el -5) con fecha de infusión el 12/11/2014.

En consulta de control a los 3 meses post trasplante refiere cuadro de 24-36h de evolución consistente en aparición de lesiones eritematosas sobreelevadas en cara interna de brazo derecho, pruriginosas, sin aparente relación con fármacos. Sin datos previos de EICH se decide valoración por dermatología y biopsia cutánea (11/02/2015) siendo la AP compatible con infiltración por LB-DCG (fenotipo células atípicas: positivo para CD-79A, BCL-2 y MUM-1, índice proliferativo (Ki-67) es muy elevado). A nivel de biología molecular, se detecta reordenamiento clonal linfoide B. Con todos estos hallazgos, se confirma recaída a nivel cutáneo (+3 meses post aloTPH) por lo que se decide descenso rápido de inmunosupresión alcanzando nuevamente RC.

En la actualidad, la paciente permanece en situación de RC. Sus principales problemas hoy en día son reinfecciones por *Klebsiella BLEE* en relación con prolapso vesical pendiente de intervención así como EICH crónico tipo esclerodermiforme a nivel de antebrazo.

CONCLUSIONES

La paciente presenta factores de riesgo para infiltración del SNC al diagnóstico. Es importante evitar diagnósticos por BAG siempre que sea posible y hacer biopsia incisional o excisional. Esto permite obtener suficiente material para hacer un correcto estudio histológico y fenotípico y, si es necesario, estudios genéticos. En los casos de LBDCG, es conveniente realizar FISH del gen MYC en la muestra tumoral, ya que el reordenamiento de dicho gen puede conllevar cambios en la actitud terapéutica y en la profilaxis del SNC. En el presente caso se realizó en la recaída en LCR y hubiera sido conveniente realizarlo al diagnóstico. Actualmente, algunos autores consideran que la profilaxis IT puede ser ineficaz ya que es posible que la mayor parte de las células malignas que tienden a colonizar el SNC no residan en contigüidad con el espacio donde circula el LCR y se encuentren en las profundidades del parénquima cerebral lo cual podría explicar la escasa probabilidad de que sean identificables por CFM del LCR al diagnóstico y de que el tratamiento IT en algunos casos no sea efectivo.

En el presente caso se muestra la eficacia de la quimioterapia sistémica con altas dosis de metotrexato, citarabina liposomal intratecal y TASPE para el tratamiento de la recaída en el SNC. Aunque la paciente presentó recaída post TASPE, esta fue sin infiltración del SNC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Peñalver FJ, Sancho JM, de la Fuente A, et al; Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica* 2017; 102: 235-245.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-68.



RECHAZO DE TRASPLANTE CARDIACO MEDIADO POR ANTICUERPOS: CÓMO ACTUAR.

C. De Ramón Sánchez¹, J. Díaz Galvez¹, T. Lado Cives¹, S. Llerena Butron², M.J. Peñarrubia Ponce¹.
¹Servicio Hematología, ² Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

ANAMNESIS

Varón de 63 años, alérgico al ácido acetilsalicílico, con antecedentes de hiperuricemia, ictus isquémico hace 15 años con hemianopsia izquierda como secuela y diabetes mellitus. Como antecedentes cardiológicos presenta miocardiopatía hipertrófica, fibrilación auricular persistente que evoluciona a disfunción ventricular izquierda por lo que se realiza estudio pretrasplante cardíaco; dos meses más tarde presenta shock cardiogénico con requerimiento de inotrópicos y de colocación de balón de contrapulsación intraaórtico con empeoramiento clínico que requiere trasplante urgente. Presenta como complicaciones insuficiencia renal aguda, polineuropatía del paciente crítico, neumonía nosocomial, derrame pleural izquierdo que precisa drenaje, primoinfección de CMV con sintomatología gástrica a los 4 meses del trasplante. Se realizan biopsias endomiocárdicas mensuales de control sin signos de rechazo hasta que en el 4º mes postrasplante presenta rechazo celular agudo.

EXPLORACIÓN FÍSICA. Presión arterial 120/80 mmHg, frecuencia cardiaca 90 lpm. Auscultación cardiaca: rítmico, soplo suave en foco pulmonar. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado, sin ruidos patológicos sobreañadidos. Extremidades sin edemas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- ECG: Ritmo sinusal, trazado dentro de la normalidad. QRS 80 mseg.
- ANALÍTICA: Hemograma: Hb 11.0 gr/dl, Hto 32.1%, VCM 97 fl, HCM 33.2 pg, Leucocitos 4.47 x10⁹/L (N 85%, L 11%, M 3%, E 1%), plaquetas 189 x10⁹/L. Bioquímica: urea 74 mg/dl, creatinina 0.8 mg/dl, colesterol total 168 mg/dl, perfil hepático e iones normales. Hb A1C 7.5%. Niveles de tacrolimus 5.6 (5-20) y sirolimus 4.0.
- Anticuerpos donante específicos positivos.
- PCR Citomegalovirus (CMV) <60 copias.
- BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA. Los fragmentos endomiocárdicos no presentan incremento significativo de celularidad inflamatoria, ni alteraciones arquitecturales relevantes. Se realiza estudio inmunohistoquímico con C4d, observándose depósitos endoteliales en algunos capilares. Sin signos de rechazo celular agudo. Marcación C4D positiva, diagnóstico de rechazo humoral.
- ECOCARDIOGRAMA (11/02/16): Estudio en ritmo sinusal. Ventrículo izquierdo no dilatado, moderadamente hipertrófico (SIV 14 mm), con función sistólica global ligeramente reducida con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 47% según técnica de Simpson. Función diastólica con alteración de la relajación. Aurícula izquierda dilatada en relación a técnica quirúrgica. Ventrículo derecho levemente dilatado (diámetro basal 45 mm) con función longitudinal deprimida (TAPSE 10). Válvula aórtica trivalva de velos finos con insuficiencia ligera. Válvula mitral



de velos finos con insuficiencia ligera. Insuficiencia tricuspídea moderada que permite estimar una PSAP de 35 mmHg. Vena cava dilatada con mínimos cambios respirofásicos.

DIAGNOSTICOS.

1. Rechazo humoral grado pAMR 1 I+, con anticuerpos del donante circulantes, sintomático por insuficiencia cardíaca y deterioro de la función biventricular del injerto del trasplante cardíaco urgente realizado hace 5 meses como tratamiento de miocardiopatía dilatada en shock cardiogénico.
2. Primoinfección por CMV sintomático por astenia, desnutrición calórica severa y bicitopenia que precisa de ajuste de tratamiento inmunosupresor.
3. Ictus isquémico en 2005 con hemianopsia izquierda residual.
4. Diabetes mellitus.

TRATAMIENTO.

Ante el diagnóstico de rechazo humoral grado p AMR 1 sintomático se inicia tratamiento con corticoides a altas dosis, gammaglobulinas 200 mg/kg 3 dosis, Rituximab 375 mg/m² en dosis única, y un ciclo de 6 recambios plasmáticos terapéuticos (RPT). Los RPT se realizan según el protocolo estándar de nuestro centro, se intercambia un volumen plasmático (3000 ml) utilizando como anticoagulante citrato con una tasa 1:10 y empleando albúmina 5% como solución de reposición añadiendo suero bicarbonatado para evitar acidosis metabólica. En alguna ocasión se intercala plasma fresco congelado por alteración de la coagulación con fibrinógeno <100 mg/dl sin clínica hemorrágica. Todos los procedimientos se realizan sin complicaciones asociadas. Precisa transfusión de un concentrado de hematíes por anemia dilucional sin incidencias.

EVOLUCIÓN.

Al finalizar este tratamiento presenta recuperación de la función del injerto objetivado por ecocardiograma alcanzando una FEVI de 60%. Al mes siguiente acude para nueva biopsia endomiocárdica y refiere empeoramiento del estado general, astenia, hiporexia, dolor pleurítico en hemitórax derecho, tos no productiva, y episodios aislados de febrícula. En el ecocardiograma se objetiva de nuevo empeoramiento de la FEVI (38%), y una aspergiolosis invasiva probable por criterios clínicos, radiológicos (TACAR) y microbiológicos en el contexto de inmunodepresión. Ante la recurrencia del rechazo humoral, se administra nuevo ciclo de RPT, gammaglobulinas a mayor dosis y Rituximab, así como voriconazol para el proceso fúngico, añadiendo piperacilina-tazobactam y linezolid por sospecha de sobreinfección bacteriana. Se inicia también ventilación mecánica no invasiva, diuréticos intravenosos y hemodiafiltración veno-venosa continua por fracaso respiratorio y renal. A pesar de las medidas empleadas presenta una evolución desfavorable con requerimiento de soporte vasopresor sin respuesta hasta el exitus.

DISCUSIÓN.

El rechazo de trasplante cardíaco mediado por anticuerpos afecta hasta a un 20% de pacientes trasplantados y es una entidad que se asocia con vasculopatía del injerto y disminución de la supervivencia (1). Para el diagnóstico se valoran criterios basados en hallazgos histológicos e inmunopatológicos (pAMR 0-3) estandarizados por la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) en 2011, la presencia de anticuerpos específicos de donante en sangre y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (2).



Los factores de riesgo para desarrollar rechazo humoral agudo son el sexo femenino, enfermedad congénita cardíaca, títulos altos de HLA, pruebas cruzadas positivas previas al trasplante, sensibilización a OKT3 e infección previa por citomegalovirus como es el caso de nuestro paciente. El pronóstico es peor que en el rechazo celular agudo.

Además los pacientes que reciben trasplante cardíaco tienen un elevado riesgo de desarrollar infecciones que son la principal causa de muerte en el primer año postrasplante (3), en muchos casos por gérmenes oportunistas como *Aspergillus fumigatus*. En el caso de presentar un rechazo humoral agudo, es necesario administrar tratamiento inmunosupresor específico además del ya recibido para evitar el rechazo celular, lo cual empeora el pronóstico de la infección fúngica intercurrente.

El descenso de la fracción de eyección junto con la presencia de anticuerpos de donante circulantes son criterio de tratamiento independientemente del grado p AMR. Las guías clínicas de la American Society For Apheresis (ASFA) establecen un grado de recomendación 2C para el tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos, no habiendo evidencia científica suficiente que permita establecer un protocolo de tratamiento. Sin embargo en nuestro centro realizamos un tratamiento basado en recambio plasmático terapéutico, Rituximab y gammaglobulinas que ha demostrado en algunos estudios ser capaz de recuperar la funcionalidad cardíaca (FEV) como ocurre inicialmente en nuestro paciente. Así consideramos indispensable para mejorar el pronóstico de estos pacientes el diagnóstico precoz y el correspondiente tratamiento desde un abordaje multidisciplinar, así como la elaboración de guías terapéuticas de consenso.

CONCLUSIONES.

- El rechazo cardíaco mediado por anticuerpos es una entidad clínica grave que requiere un diagnóstico precoz para recibir tratamiento lo antes posible.
- Los pacientes con trasplante cardíaco que presentan un rechazo humoral tienen alto riesgo de padecer infecciones por gérmenes oportunistas debido a los tratamientos administrados.
- El triple abordaje terapéutico con Recambios plasmáticos terapéuticos, Rituximab y gammaglobulinas es un tratamiento eficaz para recuperar el corazón rechazado.
- Es necesario establecer protocolos de actuación consensuados para optimizar el tratamiento y así evitar recaídas del rechazo humoral; así como para prevenir infecciones fúngicas que disminuyen drásticamente el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA.

- 1 Singh N, Vanlandingham S, Halverson C et al. Therapeutic plasma exchange rapidly improves cardiac allograft function in patients with presumed antibody-mediated rejection. *Journal of Clinical Apheresis* 2014; 29: 316-321.
2. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, Burke M, Czer L, Hiemann N, Kfoury AG, Mancini D, Mohacsi P, Patel J, Pereira N, Platt JL, Reed EF, Reinsmoen N, Rodriguez ER, Rose ML, Russel SD, Starling R, Suci-Foca N, Tallaj J, Taylor DO, VanBakel A, West L, Zeevi A, Zuckermann A. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:252-269.
3. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A et al. Guidelines on the use of Therapeutic apheresis in clinical practice. Evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: The sixth special issue. *Journal of Clinical Apheresis* 2013; 28:145-284.
4. Chih S, Tinckman KJ and Ross HJ. A survey of current practice for antibody-mediated rejection in heart transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 1069-1074.



SER MADRE CON SAF: COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS.

C. De Ramón Sánchez¹, T. Lado Cives¹, M.J. Cebeira Moro¹, C. Bombin Canal¹, M.J. Peñarrubia Ponce¹.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

INTRODUCCIÓN.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza clínicamente por la aparición de fenómenos trombóticos recurrentes o complicaciones obstétricas, e inmunológicamente por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

Estos pacientes tienen una situación protrombótica basal que se ve intensificada en situaciones de riesgo como la inmovilidad prologada o el embarazo. Además las mujeres con SAF tienen muchas dificultades para la gestación a pesar de los tratamientos profilácticos empleados; y en caso de conseguirlo tienen especial riesgo de presentar complicaciones obstétricas como preeclampsia, eclampsia o síndrome de HELLP. Además el manejo de la anticoagulación a veces resulta muy complicado por asociación de trombopenia o sangrados. Sin embargo la decisión última es de la paciente, siempre y cuando conozca los riesgos asociados para su vida y la del feto.

EXPOSICIÓN DEL CASO CLÍNICO.

Mujer de 34 años, con antecedentes de SAF primario diagnosticado en otro hospital en el estudio de trombofilia realizado tras sufrir con 28 años un infarto isquémico de la arteria cerebral media derecha que fue fibrinolizado y que tuvo como secuelas hemiparesia izquierda residual de predominio en miembro superior, con triple positividad para los anticuerpos antifosfolípido (Anticoagulante lúpico, Anticuerpo antiB2 glicoproteína y anticardiolipina), en tratamiento con acenocumarol y ácido acetil salicílico desde entonces. Tiene anticuerpos antinucleares positivos 1/80 sin criterios clínicos de LES u otra conectivopatía, no presenta factores de riesgo cardiovascular asociados. Fue vista en consulta por primera vez, embarazada tras haberse realizado un procedimiento de fecundación in vitro, momento en el que cambió el acenocumarol por enoxaparina 60mg/24h. En la anamnesis informa de algunos episodios de **hemianopsia homónima autolimitadas** sin otros incidentes. Se realiza seguimiento estrecho en consulta con control de plaquetas, dímero D, así como ajuste de dosis de anticoagulación (enoxaparina 60mg/24h) según niveles del factor X.

Acudió a urgencias en la 33 semana de gestación gemelar bicorial biamniótica presentando cianosis y dolor en zona acra de las cuatro extremidades (Raynaud), junto con episodios de hemianopsia homónima los días previos, epigastralgia y edemas bimaletales. En la exploración física presentó hipertensión arterial de 185/95 con cianosis en región distal de extremidades superiores e inferiores así como edemas maleolares y pretibiales, sin otros hallazgos patológicos. En el estudio de coagulación presentaba: TP 13 seg, IP 107%, TTPA 91.7 seg, T de trombina 27.5 seg, fibrinógeno 531 mg/dl, Dímero D 4000 ng/ml; en el hemograma: 65.000 plaquetas; y en la muestra de orina de 24 horas proteinuria de 496 mg/l. Ante la sospecha clínica de **preeclampsia**, se decidió maduración pulmonar con ciclo de esteroides, programándose cesárea electiva que se realizó 72 horas después sin incidencias.

Durante su estancia en reanimación presentó desorientación fluctuante y agitación psicomotora seguida en las 12 horas siguientes de cuadro compatible con **crisis epiléptica tónico-clónica generalizada**. Se realizó TC sin contraste que mostró infarto antiguo en lenticular y caudado de-



recho, lesión compatible con **isquemia subaguda** en territorio de arteria cerebral media derecha y pequeño foco de **hemorragia subaracnoidea frontal derecha**. A lo largo de las siguientes 24 horas presentó nuevas crisis de similares características, que precisaron tratamiento con diazepam e inicio de levetiracetam. Además asoció un descenso progresivo del **recuento plaquetar de hasta 9.000** plaquetas por lo que se realizó un frotis en el que se descartó la presencia de esquistocitos, que junto con leve elevación de enzimas hepáticas sin signos claros de hemólisis y haptoglobina normal se concluyó de baja probabilidad de **síndrome de HELLP**. Tras esto se inició tratamiento con Inmunoglobulinas inespecíficas a 0.4mg/kg/día durante 5 días y corticoides, con muy buena respuesta alcanzando una cifra normal de plaquetas en 72 horas. En este contexto se valoró el riesgo beneficio de mantener la anticoagulación con enoxaparina, decidiéndose finalmente continuar a menor dosis (40mg/24h) a pesar de la hemorragia subaracnoidea con manifestaciones clínicas, por el alto riesgo trombótico biológico (síndrome antifosfolípido) y ambiental (puerperio) asociados. Se fue ajustando la heparina en función de la cifra plaquetar y el riesgo de (re)sangrado que fue controlado con pruebas de imagen (TAC) y evolución clínica.

En las horas siguientes la paciente requirió valoración por neurología por episodios de agitación psicomotriz que alternaba con hipoactividad, desorientación, alucinaciones visuales, fluctuaciones del estado anímico y trastorno del lenguaje. Se completó el estudio con RM cerebral con secuencias T2-FLAIR y difusión que mostraron múltiples lesiones hiperintensas en sustancia blanca subcortical de ambos hemisferios cerebrales y cerebelosos que no restringían a la difusión, sugerentes de **leucoencefalopatía posterior reversible (LPR)**. Se decidió incrementar el tratamiento antiepiléptico con lacosamida endovenosa e iniciar perfusión de sulfato magnésico, así como control exhaustivo de las cifras tensionales. Tras estas medidas presentó mejoría radiológica y clínica progresiva encontrándose asintomática salvo por leve inestabilidad en la marcha; manteniendo cifras tensionales y recuento plaquetar en rango adecuado. Con lo que se pudo disminuir la dosis de antiepilépticos, sin reaparición de nuevas crisis comiciales y se dio el alta con enoxaparina 40mg/24h y Adiro 100mg/24h.

DISCUSIÓN.

El **SAF catastrófico** puede desencadenarse en situaciones de estrés como el embarazo y supone la afectación de 3 órganos, el desarrollo de manifestaciones simultáneas en una semana, la confirmación anatómo-patológica de oclusión de pequeños vasos y la confirmación de la presencia de AAF. En nuestro caso la paciente presentó insuficiencia renal, complicaciones neurológicas y manifestaciones cutáneas (acrocianosis digital), sin embargo no se realizó análisis anatómo-patológico por lo que se trata de un SAF catastrófico probable.

Hay poca evidencia científica respecto a las complicaciones obstétricas relacionadas con el síndrome antifosfolípido, sin embargo en los últimos años se han realizado estudios prospectivos con el fin de establecer posibles predictores de pérdida fetal como haber presentado trombosis previa, triple positividad a los AAF y edad >30 años (1). En un estudio retrospectivo con mayor número de pacientes se asocia la presencia de anticoagulante lúpico con pre-eclampsia y crecimiento intrauterino retardado no encontrando relación estadísticamente significativa con el Síndrome de HELLP (2), habiendo discrepancia entre diferentes estudios (3, 4).

La **preeclampsia** es un estado de vasoconstricción generalizado secundario a una disfunción en el epitelio vascular, lo cual podría justificar la acrocianosis en las 4 extremidades que la paciente presentaba (5). Por otra parte, las crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas podrían estar en el contexto de **eclampsia** ya que esta puede ocurrir antes durante o posterior al parto. Sin embargo en una paciente con alto riesgo trombótico por el SAF y con la hipercoagulabilidad



característica de la preeclampsia es conveniente descartar eventos trombóticos/isquémicos por lo que se solicitó un TAC cerebral donde se objetivó una hemorragia subaracnoidea como hallazgo inesperado, además de lesiones isquémicas subagudas como correspondía. En este momento se presentó una compleja situación clínica en la que fue importante establecer un balance riesgo-beneficio de anticoagulación.

Además la paciente presentó como complicación asociada a la eclampsia una **LPR** que se trata de un síndrome clínico-radiológico, caracterizado por cefalea, alteración de la conciencia, convulsiones, trastornos visuales y, ocasionalmente, signos neurológicos focales (6, 7). El hallazgo radiológico característico es un incremento de la señal en las secuencias T2 y FLAIR, con leves alteraciones de la señal en la serie de difusión. Estas alteraciones traducen la presencia de edema cerebral vasogénico con predilección en lóbulos parietales y occipitales, de forma bilateral y simétrica (8).

Se han estudiado factores de riesgo clínicos de pre eclampsia siendo el que presenta mayor riesgo relativo el SAF seguido de hipertensión arterial crónica, diabetes pregestacional, IMC>30 y el uso de técnicas de reproducción asistida. Como vemos nuestra paciente presentaba dos importantes factores de riesgo. En estos casos los estudios recomiendan profilaxis con heparina de bajo peso molecular y aspirina para prevenir la pre eclampsia (9). Sería interesante tener presente esta posible complicación, establecer un seguimiento estrecho y ante la mínima manifestación clínica comenzar tratamiento.

CONCLUSIONES.

- Las pacientes con SAF tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con el embarazo, siendo fundamental informar a la paciente.
- La preeclampsia y la eclampsia son situaciones patológicas graves que hay que prevenir y tratar de forma precoz si finalmente se desarrollan.
- La leucoencefalopatía posterior es reversible si se toman las medidas terapéuticas adecuadas, por lo que hay que tener sospecha diagnóstica para administrar un tratamiento eficaz lo antes posible.
- Aunque los pacientes con SAF tienen riesgo trombótico, no debemos olvidar la posibilidad de sangrado.
- El criterio de anticoagulación en estos pacientes con alto riesgo trombótico pero que asocian trombopenia y hemorragia, es complicado siendo necesario hacer balance riesgo-beneficio.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Rezk M, Dawood R et Badr H. Maternal and fetal outcome in women with antiphospholipid syndrome: a three-year observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;29(24):4015-9.
2. Berks D, Duvekot JJ, Basalan H et al. Associations between phenotypes of preeclampsia and thrombophilia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Nov;194:199-205.
3. Chighizola CB, Andreoli L, De Jesus GR et al. The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Lupus.* 2015 Aug;24(9):980-4
4. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL et al. Clinical risk factors pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753



5. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. Cararach V et Botet F.
6. Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. Intern Med J. 2005;35:83-90.
7. Martin J, Sidman R. Late postpartum eclampsia: a common presentation of an uncommon diagnosis. J EmergMed. 2003;25: 387-90.
8. Dominguez-Fuentes B, García-Gil D, Romero-Palacios A et al. Leucoencefalopatía posterior reversible en una paciente con eclampsia posparto. Med Intensiva. 2008;32(7):361-3.
9. Van Hoorn ME, Hague WM, Van Pampus MG et al. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Feb;197:168-73.



ELECCIÓN DEL INHIBIDOR DE TIROSINA CINASA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: UNA CUESTIÓN DE POTENCIA, EFECTOS ADVERSOS, INTERACCIONES Y OTRAS SORPRESAS A PROPÓSITO DE UN CASO.

Daniel Rivera, Alejandro Avendaño, Javier Carrillo, Jesús María Hernández Rivas, Marcos González, Consuelo del Cañizo y Fermín Sánchez-Guijo
IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 74 años que como antecedentes de interés presenta hipertensión arterial en tratamiento con valsartan, asma crónico y obesidad, que acude a su médico de Atención Primaria por astenia sin otra clínica asociada, y en la analítica se objetiva una leucocitosis de $122 \times 10^9/L$ con mieleemia, por lo que es derivada a nuestro Servicio en Febrero de 2013 con la sospecha de leucemia mieloide crónica (LMC) para completar pruebas diagnósticas e iniciar tratamiento. ECOG-1. En el examen físico no presentaba signos relevantes ni esplenomegalia, y en el estudio medular se confirma el diagnóstico tras el estudio citogenético y molecular. La paciente presentaba un índice de Sokal de riesgo intermedio, con Hasford y EUTOS de bajo riesgo. Tras iniciar tratamiento citorreductor con hidroxiurea, se plantea a la paciente participar en un ensayo clínico (EPIC) que comparaba en primera línea ponatinib 45 mg/día frente a imatinib 400 mg/día. Tras firmar el consentimiento y realizar las pruebas complementarias correspondientes (Rx tórax, ecocardiograma transtorácico, etc.) se aleatoriza y le corresponde la rama de ponatinib 45mg/día, que inicia el 22 de marzo de 2013. Como dato destacado en las primeras semanas postratamiento con ponatinib, la paciente presenta un empeoramiento de su hipertensión arterial, que obliga a incrementar el tratamiento anti-hipertensivo.

A los dos meses de tratamiento, la paciente acude a Urgencias por sensación de mareo, palpitations y cefalea, presentando una tensión arterial de 185/95 mmHg y a la auscultación cardíaca un ritmo irregular y taquicárdico, por lo que se diagnostica de urgencia hipertensiva y fibrilación auricular asociada con un (CHADvasc score de alto riesgo), por lo que se suspende el tratamiento con ponatinib y requiere anticoagulación, iniciándose tratamiento con enoxaparina 80mg /día. Se descartó por Cardiología la cardioversión farmacológica.

Dada las interacciones de los ITC con los anticoagulantes orales clásicos, y no existiendo datos suficientes acerca del empleo de los nuevos fármacos orales en ese momento, y para no mantener el tratamiento con HBMP de forma indefinida, se plantea con Cardiología la posibilidad de realizar un cierre de la orejuela auricular izquierda que evitaría la necesidad de tratamiento anticoagulante y permitiría reiniciar ponatinib.

Sin embargo, previo a dicho procedimiento se realiza de forma protocolaria una ecocardiografía transesofágica. Tras 24 horas de la misma, la paciente acude a Urgencias por malestar general, dolor retroesternal, disfagia y fiebre, confirmándose la presencia de una mediastinitis secundaria a perforación esofágica por el procedimiento instrumental previo. En ese momento (11/07/2013) es ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos, donde permanece en estado crítico, con mejoría posterior y finalmente es trasladada a planta cuatro semanas después (07/08/2013). En todo momento tras el desarrollo de la crisis hipertensiva y la FA el ponatinib estuvo suspendido.



La paciente tras estar completamente recuperada (aunque con disfagia residual que precisó tratamiento rehabilitador) fue vista nuevamente en la Consulta de Hematología el 11/09/2013 y en la reevaluación de la LMC tras 3 meses sin inhibidor de tirosina cinasa (había recibido únicamente tratamiento durante 2 meses tras el diagnóstico) una respuesta molecular profunda (MR4.0). Debido a la necesidad de reiniciar tratamiento y con esta respuesta profunda, se opta por continuar con dosis bajas de ponatinib (15mg /día) y de acuerdo con Cardiología y la Unidad de Hemostasia se pauta tratamiento con rivaroxaban, el 29/10/2013.

La paciente alcanzó respuesta molecular 4.5 mantenida con esa dosis baja de ponatinib sin problemas relevantes. El tratamiento se mantuvo hasta Diciembre de 2013, fecha en que el promotor cierra el ensayo EPIC y se para temporalmente el programa de desarrollo del fármaco por la toxicidad cardiovascular.

En ese momento, dada la excelente respuesta molecular de la paciente, se opta por continuar el tratamiento con imatinib 400mg /día, con buena tolerancia, manteniendo respuesta molecular mayor 4.5 durante todo su seguimiento posterior y sin ninguna complicación reseñable.

Tras dos años de tratamiento (Diciembre de 2015) y seguimiento la paciente acude a Urgencias por con ictericia intensa de forma subaguda (1 semana), con bilirrubina directa de 16 mg/dL, confirmándose la presencia de un tumor de la vía biliar que condujo al éxitus de la paciente a finales de enero de 2016.

DISCUSIÓN y COMENTARIOS

En nuestra opinión este caso tiene un interés especial porque refleja muy bien los problemas que ha de afrontar el hematólogo clínico en el tratamiento inicial de los pacientes con LMC.

En el momento del diagnóstico de la paciente, los efectos adversos cardiovasculares de ponatinib no eran conocidos en el grado que lo fueron en diciembre de 2013 y obviamente desde entonces. Se optó por incluir a la paciente en este ensayo clínico pues reunía los criterios de inclusión y el ponatinib es el ITC con mayor potencia frente a BCR-ABL. En esta paciente obesa e hipertensa es posible que el tratamiento inicial no hubiera sido ponatinib con los conocimientos actuales y dicho riesgo cardiovascular. Sin embargo, el caso nos permite ver también cómo un tratamiento mínimo (2 meses) con un ITC potente, con una suspensión obligada del tratamiento por la mediastinitis, fue suficiente para que la paciente alcanzase y mantuviese una respuesta molecular profunda (MR4.0). También nos permite apreciar que muchas de las toxicidades tienen que ver con la intensidad de la dosis, pues la paciente a dosis bajas (15 mg/día) no presentó hipertensión ni otras complicaciones.

También este caso resalta la importancia de tener en cuenta no sólo las comorbilidades sino también las potenciales interacciones medicamentosas de los ITC, y cómo, a diferencia del acenocumarol, el tratamiento concomitante con los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con FA es potencialmente más seguro. Finalmente, el caso permite comprobar una vez más cómo imatinib sigue siendo un fármaco muy poco tóxico en pacientes de más de 70 años con comorbilidades.

En último lugar, y con la complicación no esperada de la neoplasia de vía biliar, el caso es otro ejemplo del riesgo incrementado de neoplasias secundarias descrito en pacientes con LMC, que no parece estar relacionado con el ITC sino con la inmunosupresión basal que favorece el desarrollo la propia enfermedad, de acuerdo con los últimos datos del registro sueco.



BIBLIOGRAFÍA RELACIONADA CON EL CASO CLÍNICO

- Apperley JF. Chronic Myeloid Leukaemia Seminar. *Lancet*. 2015 11; 9976:1447-1459
- Soverini S, De Benedittis C, Mancini M et al. Present and future of molecular monitoring on chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2016, 173, 337–349.
- Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood* 2015; 126:42-9.
- Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom?. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2016.
- Poch Martell M, Sibai H, Deotare U, et al. Ponatinib in the therapy of Chronic Myeloid Leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2016;10: 923
- Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, et al. Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016; 2:71.
- Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016; 8:1648-1671.
- Gunnarsson N, Stenke L, Höglund M, et al. Second malignancies following treatment of chronic myeloid leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era. *Br J Haematol*. 2015; 5: 683–688.
- Miranda MB, Lauseker M, Kraus MP, et al. Secondary malignancies in chronic myeloid leukemia patients after imatinib-based treatment- long-term observation in CML Study IV. *Leukemia*. 2016; 6:1255-62.



TRASLOCACIÓN BCR ABL EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Eusebio-Ponce E, Bonis Izquierdo E, Reyes Rodríguez V, Angomás E, Olazábal J, Fernández E, Cidoncha B, Cantalapiedra A, García-Frade J.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Mujer de 37 años es remitida en 2012 tras presentar pancitopenia, siendo diagnosticada de Síndrome Mielodisplásico (SMD) tipo Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB1) con delección 11q. Asociaba además datos de enfermedad autoinmune siendo tratada inicialmente con Ciclosporina.

En octubre de 2014 progresa a Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) de fenotipo mielomonocítico (M4). Se realiza tratamiento con quimioterapia FLAGIDA sin obtener RC. Ante falta de donante HLA idéntico, y no aparición de donante no emparentado, tras tratamiento de rescate con quimioterapia según protocolo MEC se realiza Trasplante Haploidéntico de Progenitores Hematopoyéticos (Alo-TPH) de hermana (Diciembre 2014), tras lo cual se confirmó Remisión Citológica (RC).

Durante el seguimiento en consulta post trasplante, presenta como complicación Enfermedad Injerto Contra Receptor aguda (EICR) de predominio cutáneo y digestivo grado II. Durante aproximadamente 18 meses post trasplante, mantuvo quimerismo completo y RC con EMR negativa por Biología Molecular.

En agosto de 2016 acude a urgencias por síndrome anémico de intensidad progresiva de aproximadamente 2 semanas de evolución confirmándose recaída de su LMA, objetivándose en ese momento en estudio de citogenética, cariotipo complejo con presencia de cromosoma Philadelphia (Ph) minor, que se confirma en estudio de biología molecular junto con sobreexpresión de WT1.

Se inició tratamiento de rescate con quimioterapia según protocolo MEC, presentando como complicación hemorragia alveolar grave, que requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Tras recuperación clínica y hematológica se reevalúa el caso y se evidencia un 29% de blastos Ph minor positivo. Se inicia tratamiento con Imatinib y Azacitidina manteniéndose en seguimiento en consultas.

Pruebas Diagnósticas:

- **Aspirado de médula ósea inicial (2012):** Médula ósea compatible con SMD, tipo AREB-1.
- **Citometría al diagnóstico inicial (2012)** Serie roja 14,25% (fenotipo normal CD36++, CD71++); granulocitos 74%, con moderada alteración madurativa en las curvas CD13 / CD16 / CD11b, linfocitos 6%. monocitos 2% (fenotipo maduro CD64+, CD14+, CD36+). Blastos CD117+, CD34 - / +, HLA +, CD56 - ; 2,75% Compatible con SMD tipo AREB-1.
- **Citogenética (2012):** Cariotipo 46 XX, La mayoría de las células analizadas tienen pérdida del 11q. Esta alteración, cuando es única, se asocia con buen pronóstico. No se observan otras alteraciones en HIS de mielodisplasia más habituales.



- **Citometría tras evolución a LMA (2014):** 94% son blastos, de tamaño grande, con alto FSC / SSC, se diferencian en tres poblaciones; una de diferenciación granulocítica, 70%, CD13+,CD15+, CD123+,cMPO+,CD56 -, HLA-DR -, CD34 -, CD117 -/+(33%), CD14 -/+d, CD11b -/+ (42%), CD4 -/+d, otra de diferenciación monocítica, 20%, CD13+,CD15+,CD123+,CD33+,CD56 -, CD4+,HLA-DR ++, CD34 -,CD117 -, CD14+, CD64+, CD36+, cMPO -, IREM2 -/+(30%). Por último otra población residual, 10%, de mieloblastos inmaduros CD34+,CD117+,cMPO-, CD123+,CD13+,CD33+, HLA-DR+. LMA Mielomonocítica.

- **Biología Molecular tras evolución a LMA (2014):** Casi todas las metafases analizadas tienen una pérdida en el brazo largo del cromosoma 11. Este hallazgo se asocia con buen pronóstico en los SMD y con pronóstico intermedio en las LAM. Cuantificación del gen WT1 positivo (17.087%). NPM1 No mutado. FLT3-ITD No mutado.

- **Citogenética/HIS tras evolución a LMA (2014):** 46 XX. El estudio de HIS con sondas específicas de las regiones 11q23 (MLL), t(15;17) e inv (16) revela la presencia de pérdida del gen MLL, sin que se observe traslocación de ninguna de las regiones analizadas.

- **Citometría tras recaída de LMA (08/2016):** 59% son blastos de tamaño grande, con diferenciación a granulocito, CD13+,CD11b+,CD34 -,cMPO++, y expresión aberrante de CD7+ y CD56 -/+. 10% son monocitos CD14+,CD64+,CD36+. 22% son mieloblastos más inmaduros, CD34+,CD117+, CD11b+, CD13+, cMPO -, CD7+, CD56+. LMA M4 en recaída.

- **Citogenética tras recaída de LMA (08/2016):** 46 XX (2), 45 XX, dic (2;5), p12; q31), -5,t (9;17;22)(q34; p12; q11), del (11)(q21) (6), 45, idem, del (8)(q21)(2).

La mayoría de las metafases analizadas tienen un cariotipo complejo, con algunas alteraciones ya observadas al momento del diagnóstico, pero con la presencia de otras nuevas, entre las que destaca la presencia de un cromosoma Filadelfia variante por tener una traslocación de tres vías. Además se observa un subclón con una pérdida de 8q. Estos hallazgos se asocian con mal pronóstico, pero la paciente podría responder a ITK. El estudio de HIS con sondas específicas de las regiones 5q, 7q, 8, 11q y de la t (9;22) muestra la presencia de pérdida de 11q asociada con una fusión BCR/ABL con un patrón variante, que pudiera corresponder a una traslocación de tres vías.

- **Biología Molecular tras recaída de LMA (08/2016):** Traslocación t(9;22) BCR/ABL minor positivo, RT PCR cuantitativa 10403,5 copias. Otras alteraciones: cuantificación del gen WT1 positivo (7,974%).

Se realiza a posteriori estudio de cromosoma Ph minor en muestra de 2014 y en donante, siendo positivo en 2014 y negativo en donante

Discusión:

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) BCR-ABL positiva es un subtipo poco frecuente de LMA que se ha reconocido como entidad provisional de la clasificación de la OMS revisada en 2016. La traslocación BCR ABL (t9-22) ha sido identificada en aproximadamente 2% de la LMA y 38% de las bifenotípicas, confiriendo un pronóstico desfavorable a las mismas (1).

La LMA es una neoplasia de génesis rápida, que acumula una media de 10-13 mutaciones conductoras al diagnóstico. Resulta de una mezcla compleja de alteraciones estructurales y epigenéticas con consecuencias funcionales variables, cambiantes con el tiempo y modificables con la presión clonal de la terapia antineoplásica (2), como sucede en este caso.



El pronóstico de la LMA BCR-ABL + parece depender de la citogenética y/o base molecular, más que del BCR ABL en sí. El tratamiento con Inhibidores de la Tirocin Kinasa (ITK), como Imatinib, Dasatinib o Nilotinib es razonable, pero debido a la falta de ensayos clínicos, su uso no es recomendado como terapia de primera línea, más bien, queda a criterio del clínico, en combinación con quimioterapia intensiva y/o como puente al Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos. En cada caso particular, hay que valorar riesgo-beneficio de los tratamientos (4-7).

Con respecto a la hiperexpresión WT1, estudios demuestran que la expresión de WT1 en pacientes con LMA respecto a individuos sanos, aquellos pacientes con hiperexpresión de WT1 al diagnóstico tienen mayor posibilidad de recaída (3).

Queda por demostrar que estrategias de tratamiento adaptado al riesgo puedan mejorar los resultados en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Patel J, Levine R. How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in Acute Myeloid Leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012 22; 366 (12): 28-34.
2. Patel J, Gonen M, Figueroa MF, Fernández H. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in Acute Myeloid Leukemia. *NEJM*, 2012 22; 366 (12): 1079-1089.
3. Kuhn A, Grimwade D. Molecular markers in AML. *International Journal of Hematology*. 2012 22; 96 (2): 153-163.
4. Neuendorff NR, Burmeister T, Dörken B, Westermann J, BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. *Ann Hematol*. 2016 Aug;95(8):1211-21.
5. Cilloni D, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in Acute myeloid leukemia: A European Leukemia Net study. *J Clin Oncol* 27:5195- 5201.
6. Sweet K. Lancet JE. Novel therapeutics in Acute Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014 Jun; 9 (2): 109-17.
7. König H, Levis M. Is targeted therapy feasible in Acute Myelogenous Leukemia? *Curr Hematol Malig Rep*. 2014; 9(2) 118-27.



RECIDIVA CON INFILTRACIÓN DÉRMICA POR LINFOMA NO HODGKIN T ANAPLÁSICO. EFECTO DEL RETRATAMIENTO CON BRENTUXIMAB.

Eusebio-Ponce E, Bonis Izquierdo E, Reyes Rodríguez V, Angomás E, Olazábal J, Fernández E, Cidoncha B, Cantalapiedra A, García-Frade J.
Servicio de Hematología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Paciente de 56 años diagnosticada de Linfoma No Hodgkin T Anaplásico ALK – CD30+ IIIB, se trató inicialmente con 6 ciclos de quimioterapia según protocolo CHOP, con lo que alcanzó Remisión Completa (RC). Dos meses después presentó recaída en adenopatías axilares, recibiendo tratamiento de rescate con 4 ciclos de Brentuximab alcanzando nuevamente RC. Se realizó además Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (Auto TPH), manteniendo RC tras el mismo.

Dos meses después del Auto TPH acude a consulta por presentar múltiples lesiones nodulares con marcado edema en extremidad superior derecha, objetivadas por la paciente desde hacía 10 días aproximadamente, presentando empeoramiento progresivo, con aumento de edema y aparición de nuevas lesiones.

Se realizó biopsia de una lesión, evidenciándose infiltración dérmica que afectaba a dermis superficial y profunda, sin afectación epidérmica, por neoplasia difusa de células de hábito linfoide, grandes, con frecuentes mitosis y signos de necrosis unicelular, con perfil inmunohistoquímico similar al que presentaban las células del ganglio cervical analizadas al diagnóstico, dando como resultado infiltración dérmica por Linfoma T Anaplásico ALK negativo. No se evidenció infiltración medular.

Tras valoración en sesión de Linfomas, se inicia tratamiento quimioterápico de rescate según protocolo GEMOX y búsqueda de Donante No Emparentado (DNE), ya que la paciente carecía de donante familiar HLA idéntico.

Al recibir segundo ciclo de GEMOX desarrolla reacción anafiláctica (edema faríngeo, distrés respiratorio) confirmada al Oxaliplatino, por lo cual se cambia esquema a SMILE con muy mala tolerancia y escasa respuesta. Se valora iniciar tratamiento de rescate con Brentuximab, dada respuesta previa, e intensificación con TPH haploidéntico de hermana.

Tras recibir primer ciclo de Brentuximab con excelente tolerancia se objetiva desaparición de lesiones cutáneas y PET TAC de reevaluación negativo. Ha recibido en la actualidad Brentuximab por 4 ciclos objetivándose respuesta clínica completa. Se encuentra pendiente de ingresar para intensificación con TPH haploidéntico.

Discusión:

El Linfoma No Hodgkin T Anaplásico es una variante poco frecuente, que se encuentra dentro de los Síndromes Linfoproliferativos CD30+ (SLP CD30+).

El Linfoma No Hodgkin T Anaplásico primario representa aproximadamente un 2-3% de todos los LNH en adultos. Basados en la expresión de ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) se subdivide en ALK – y ALK +. Históricamente, pacientes con LNH T Anaplásico ALK- tienen un curso de la enfermedad más agresivo y una tasa de supervivencia de aproximadamente 40% a pesar de terapias agresivas (1).



Con respecto a la afectación cutánea, los SLP CD30+ deben diferenciarse de otros procesos linfoproliferativos que pueden presentar células CD30+ en sus infiltrados tumorales, como la Micosis Fungoide o la Enfermedad de Hodgkin, y también de otras entidades inflamatorias o neoplasias no hematológicas que presenten estas células, como es el caso de la psoriasis, pitiriasis liquenoi-de y varioliforme aguda o determinados tumores mesenquimales («pseudolinfomas CD30+») (2, 3).

EL LNHT Anaplásico ALK-negativo es una enfermedad genéticamente heterogénea, con resultados muy dispares con el tratamiento estándar. Desde el punto de vista pronóstico tienen valor el Índice Pronóstico Internacional (IPI), y sobre todo la positividad del ALK, que se asocia a mejor pronóstico. Las recaídas no son infrecuentes (4-6).

En los últimos años, se ha investigado acerca de la heterogeneidad de los LNHT ALK - y se han valorado nuevas opciones de diagnóstico y tratamiento para estos pacientes. Una nueva revisión de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) promovió dicha entidad, incluyendo subgrupos citogenéticos con implicaciones pronósticas (7).

En el tratamiento en pacientes adultos la quimioterapia tipo CHOP-like es el más utilizado (CHOP, CHOEP). El uso del Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos se suele reservar para pacientes con ALK negativos y los ALK+ de alto riesgo, como se realizó en este caso.

El tratamiento con Brentuximab Vedotin y el inhibidor específico de ALK Crizotinib están cambiando el paradigma de tratamiento (ALK-positivo o negativo) y ALK positivo, respectivamente (8). Como en nuestro caso, es frecuente la recaída tras la respuesta. Con respecto al Trasplante Autólogo, no está claro que disminuya la tasa de recidivas, lo que sí parece ocurrir con el uso de TPH alogénico en casos refractarios, si bien se recomienda su uso dentro de ensayos clínicos o en dichos casos (9).

En cuanto a la recaída, las respuestas suelen ser pobres a la Quimioterapia, existiendo pocos datos al respecto. La opción que aquí ha parecido más eficaz es el retratamiento con inmunoterapia, como en nuestro caso, y su relación con el número de tratamientos y precocidad de la recaída (10).

Se requiere una comprensión adicional de la base genética de estos para dictar estrategias terapéuticas más efectivas específicamente adaptadas para cada subgrupo de pacientes (6-8).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Parrilla E, Jaffe, E, Said J, et al. ALK-negative Anaplastic Large Cell Lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014 Aug 28; 124(9): 1473-1480.
2. Calzado-Villarreal L, Polo-Rodríguez P, Ortiz-Romero L. Síndrome linfoproliferativo CD30+ cutáneo primario. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:119-28 - Vol. 101.
3. Gelfand JM1, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006 Oct;126(10):2194-201.
4. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative, *CritRev Oncol Hematol*. 2012.
5. Lobo J, Henrique R, Monteiro P, Lobo C. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with urinary bladder involvement diagnosed in urine cytology: A case report and literature review. *Diagn Cytopathol*. Enero 2017.
6. Mereu E, Pellegrino E, Scarfò I, Inghirami G, Piva R. The heterogeneous landscape of ALK negative ALCL. *Oncotarget*. Enero 2017.
7. Katchi T, Liu D. Diagnosis and treatment of CD20 negative B cell lymphomas. *Biomark Res*. 2017 Feb 7;5:5.
8. Cheson BD. Novel therapies for peripheral T-cell non-Hodgkin s lymphomas. *Curr Opin Hematol*. 2009 Jul;16(4):299-305.
9. Wang QL, Huang HW, Jin ZM, Comparison of allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant for high-risk peripheral T cell lymphomas. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016 Nov 14;37(11):952-956.
10. Bartlett NL1, Chen R, Fanale MA, et al. Retreatment with Brentuximab Vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014 Mar 19;7:24.



METRORRAGIA COMO DEBUT DE TROMBOPENIA AMEGACARIOCÍTICA ADQUIRIDA

Bonis Izquierdo, E., Cantalapiedra Diez, A., Eusebio Ponce, E., Reyes Rodríguez, V., Fernández Fernández, E., Cidoncha Morcillo, B., Conde Caballero J., García Frade, L.J.
Servicio de Hematología, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

INTRODUCCIÓN

La Púrpura trombocitopénica amegacariocítica adquirida (PTAA) es un desorden hematológico muy infrecuente del que no se conoce prevalencia exacta, en el que produce una **reducción inexplicada de los megacariocitos en la médula ósea en presencia del resto de hematopoyesis normal** (1,2,3). En cuanto a su patogénesis, las últimas tendencias abogan por un mecanismo inmune mediado por linfocitos T supresores activados (CD8+/DR+) y la presencia de niveles aumentados de anticuerpos IgG con actividad anti-TPO, respectivamente. (4)

Entre los tratamientos más utilizados se encuentra la Ciclosporina (5mg/kg/d) con o sin administración concomitante de globulina antitrombocito. En pacientes jóvenes, está indicado el Trasplante alogénico como única terapia curativa.

Existen varios trabajos en la literatura que han mostrado respuestas favorables al empleo de agonistas de la trombopoyetina (Eltrombopag y Romiplostim) con éxito, dado el porcentaje de casos en los que se ha demostrado la existencia de actividad antitrombopoyética inmunomediada. (5,6)

Se ha demostrado la existencia de un subtipo de tipo cíclico (trombocitopenia amegacariocítica cíclica), aún más infrecuente con menos de 20 casos publicados. Se caracteriza por la supresión de la megacariopoyesis de manera aislada cada 4-6 semanas con recuperación posterior ad-integrum.(7) En el período de trombocitopenia severa se ha observado respuesta al tratamiento con danazol.

El pronóstico de esta entidad es incierto. Suele progresar rápidamente hacia aplasia medular o leucemia aguda.

CASO CLINICO

Paciente de 80 años remitida por su MAP por presentar metrorragia en las últimas 48h con hallazgos de trombopenia severa (3.000/ μ L) en analítica de control. No refiere fiebre ni sensación distérmica o procesos infecciosos recientes ni otra clínica asociada. Niega caídas o traumatismos.

A la exploración física, destaca a nivel abdominal matidez generalizada y hematoma de aproximadamente dos cm de diámetro en región sacra. Presenta hematomas dispersos en distintos grados de evolución con predominio en miembros inferiores.

Exploraciones complementarias: Hemograma: Leucocitos 4.600/ μ L (fórmula normal), Hemoglobina 11,6 g/dl, plaquetas 3.000/ μ L. Frotis: se confirma cifra de plaquetas, no presencia de agregados. Serologías víricas y estudios de autoinmunidad negativos.

Evolución:

A su ingreso recibe tratamiento con corticoides (1mg/Kg) e inmunoglobulinas (1g/Kg) cada 24 horas x 3 días con buena respuesta inicial, mejorando la clínica hemorrágica. Tras objetivarse



incremento plaquetar superior a 20.000/ μ L, se decide alta hospitalaria y seguimiento en consulta con el diagnóstico de presunción inicial de trombocitopenia inmune primaria.

En las semanas posteriores se objetiva una pérdida de respuesta (trombocitopenia <20.000/ μ L.), y se decide realizar estudio medular:

Aspirado medular: Médula ósea hipercelular, con predominio de serie roja. Relación mieloeritroide: 26,5%/65%.

- Serie blanca representada en todos sus estadios madurativos, cuantitativamente disminuida por la marcada hiperplasia eritroide.
- Serie roja hiperplásica, a expensas de todos los estadios madurativos. Numerosos nidos eritroblastos y algunos macrófagos con eritroblastos en su interior.
- Serie megacariocítica muy disminuida.

Juicio clínico: Médula ósea no sugestiva de SMD. Hiperplasia eritroide regenerativa. **Probable Amegacariocitosis.**

Citogenética: Sin alteraciones en las metafases analizadas.

Recibe tratamiento con Prednisona, Ciclosporina y Revolade alcanzando respuesta buena parcial (Plaquetas 61.000/ μ L) y encontrándose actualmente estable clínicamente, en seguimiento periódico cada dos semanas.

DISCUSIÓN

Nuestro diagnóstico en esta paciente fue inicialmente de probable Trombocitopenia Inmune Primaria. Tras la pérdida de respuesta inicial y la evolución tórpida, se filia como Trombopenia Amegacariocítica Adquirida tras estudio medular.

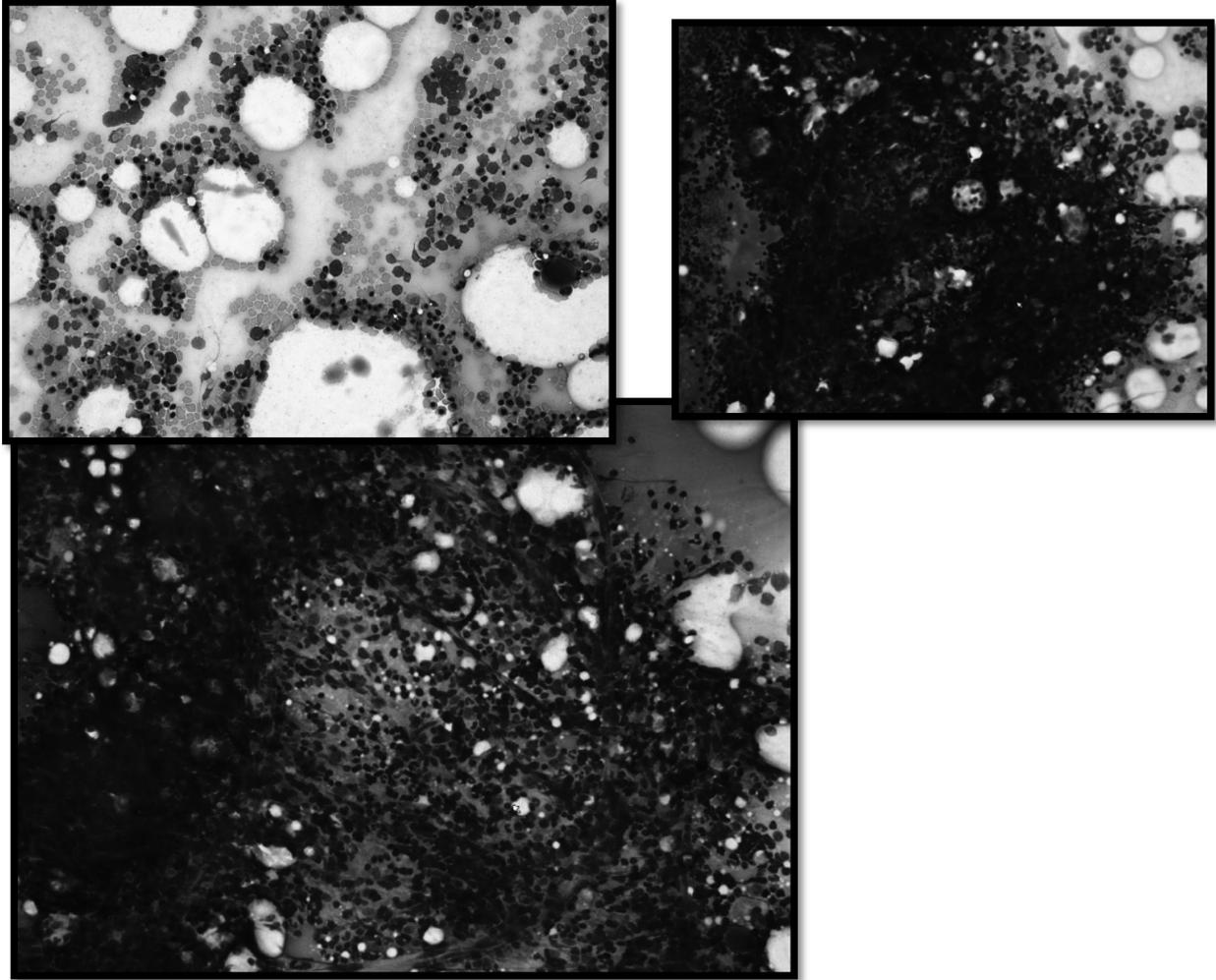
Es importante descartar esta entidad, a menudo infradiagnosticada, mediante estudios de médula ósea cuando estemos ante un probable caso de Trombocitopenia Inmune Primaria con refractariedad o mala respuesta al tratamiento de primera línea, en pacientes mayores de 60 años, o cuando existan rasgos atípicos en sangre periférica y antes de indicar la esplenectomía como recogen las indicaciones de estudio medular el Documento de Consenso sobre Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI SEHH (2011).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Agarwall N. Acquired Amegakaryocytic Thrombocytopenic Purpura. *AM J. Hematol.* 2006, 81: 132-135.
2. Hoffman R. Acquired pure amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1991;28(4):303-312.
3. Hoffman R, Bruno E, Elwell J, et al. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura: a syndrome of diverse etiologies. *Blood* 1982;60(5):1173-1178.
4. Benedetti F, de Sabata D, Perona G. T suppressor activated lymphocytes (CD8+/DR+) inhibit megakaryocyte progenitor cell differentiation in a case of acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Stem Cells* 1994;12(2):205-213
5. Shigekiyo T. Treatment of Acquired Amegakaryocytic Thrombocytopenic Purpura with Romiplostim. *Platelets* 2014; 26 (5): 504-506.
6. Cela I. Successful treatment of Amegakaryocytic Thrombocytopenic Purpura with Eltrombopag in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8(11):806-9.
7. Zent CS. Relationship between megakaryocyte mass and serum thrombopoietin levels as revealed by a case of Cyclic Amegakaryocytic Thrombocytopenic Purpura. *Br J Haematol* 1999; 105(2):452-8.



ANEXO. IMÁGENES DE ASPIRADO MEDULAR. Se aprecia la hipercelularidad y la práctica ausencia de megacariocitos.



PROCESO LINFOPROLIFERATIVO TIPO LLC B QUE DEBUTA CON AFECTACIÓN DE SNC VEB +

Bonis Izquierdo, E., Cantalapiedra Diez, A., Eusebio Ponce, E., Fernández Fontecha, E., de la Fuente Graciani, I., Conde Caballero, J., García Frade, L.J.
Servicio de Hematología, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

INTRODUCCIÓN

La infiltración del SNC en la Leucemia Linfática Crónica (LLC) es infrecuente (1%) (1,2) y existen pocos casos descritos debido a que el establecimiento de la relación causal entre LLC y la variedad de los síntomas neurológicos, continúa siendo un desafío.

La presentación clínica al diagnóstico es muy heterogénea e incluye síntomas de afectación central (cefalea, afasia, crisis epilépticas) o periférica (diplopía, neuritis óptica, polirradiculopatía). Los estudios de imagen no han mostrado sensibilidad ni especificidad en el diagnóstico de la infiltración, que suele confirmarse tras punción lumbar y estudio de LCR.

Las cohortes retrospectivas estudiadas por Wanquet et al (3) muestran la clara prevalencia de anomalías citogenéticas cuando se presenta la infiltración del SNC y en aproximadamente el 50%, el diagnóstico se demora una mediana de seis meses desde el inicio de la clínica.

CASO CLÍNICO

Paciente de 60 años sin antecedentes de interés remitido a consultas externas de Hematología por linfocitosis absoluta (6.000/ μ L) de un año de evolución. Asocia adenopatías submandibulares palpables de aproximadamente 2cm y ecográficamente numerosas adenopatías laterocervicales y submandibulares bilaterales, la de mayor tamaño de 2 cm. No síntomas B. Tratamiento crónico con hierro oral por anemia microcítica hipocrómica de larga evolución. Cefalea crónica con estudios de imagen negativos en seguimiento por Neurología desde hacía varios meses.

Analítica: Hemograma Hb 12 g/dL VCM 75fL Leucocitos 13.100/ μ L (Neu4.800 Lin 7.600) Plaquetas 206.000/ μ L BQ: Sin alteraciones. LDH Normal. B2microglobulina Normal. Serologías VHB, VHC, VIH, negativas. VEB Ig G + Ig M-. Proteinograma con perfil proteico compatible con proceso inflamatorio inespecífico.

Frotis sp: Linfocitosis madura con cromatina en grumos y manchas de Gümprrecht. Anulocitos e hipocromía de la serie roja.

CMF: 35% de linfocitos B clonales, tipo linfocito pequeño CD19+, CD5+, sIgGLambda+d, CD20+, CD22 +d, CD23+, CD11c -, CD103 -, CD25 -, CD43+d, CD79b+d, CD34 -, fmc7-, CD24+, CD10 -, CD38 +, cBCL2+d, clgM -, cZAP70 -. SLPC B tipo LLC B.

BM: IgHV mutada. CITOGENÉTICA: 46 XY [11] 48, XY +12, +19 [6]. Algunas de las metafases analizadas tienen ganancia de los cromosomas 12 y 19. FISH: ganancia del cromosoma 12 asociada a la pérdida de 13q.

Ecografía abdominal: esplenomegalia de 13 cm.

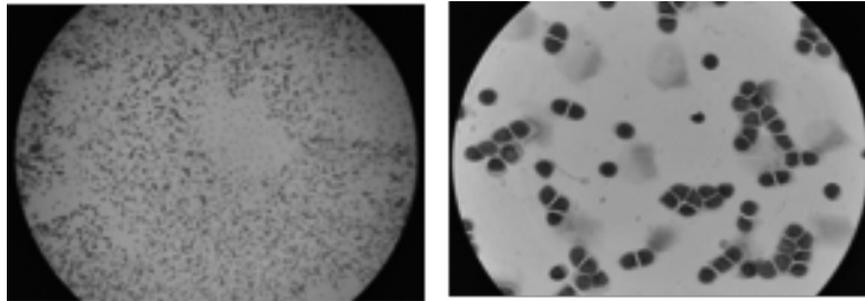
Se diagnostica de LLC estadio 0 de Rai y A de Binet y se solicitan endoscopias digestivas de forma ambulatoria para filiar anemia.

Días después, acude a urgencias por cuadro de cefalea persistente edema de papila bilateral ingresando en Neurología. Comentamos el caso y tomamos una muestra de LCR para estudio citológico.



Frotis LCR: Se observan numerosos linfocitos maduros de aspecto activado y cromatina en grumos.

CMF: 90 Leucocitos / microL. 95% linfocitos, de los cuales 60% (50 células/ microL) son de estirpe BCD19+, CD5 -/+, slgG -. JC: Infiltración del LCR por SLPC B - LLC B.



Estudio microbiológico LCR: Tinción de

Gram: predominio de linfocitos. Negativo para bacterias y hongos. Estudio vírico: PCR de familia Herpes virus (VHS 1/ VHS 2/VVZ): Negativo; PCR VEB / CMV /VHH 6: Positivo para VEB.

Se repiten **serologías:** Positivización VEB Ig M. Resto negativas. Hemocultivos negativos. Perfil hormonal y estudios de autoinmunidad negativos.

Se filia entonces el cuadro como Hipertensión intracraneal secundaria a meningitis por VEB e infiltración meníngea por proceso linfoproliferativo B. Recibe tratamiento con Aciclovir iv durante 21 días y Dexametasona (8mg/6h x 3 días) con mejoría de la clínica neurológica. En el estudio de control del LCR (día+20), persiste infiltración SNC: positividad para PCR de VEB y linfocitos en LCR: 44 Leucocitos / microL. 80% son linfocitos BCD19+, CD5+d, clgG Lambda+d.

Tras dos semanas de tratamiento iv se produce negativización de la PCR a VEB en sangre y se presenta el caso en sesión clínica para iniciar tratamiento de su proceso linfoproliferativo.

A los quince días del alta, acude de nuevo a urgencias por síndrome febril sin foco que asocia malestar general y cefalea holocraneal sin focalidad neurológica, de las mismas características que motivaron el anterior ingreso. Se realiza TC corporal y RM cerebral, descartando hipertensión intracraneal y poniendo de manifiesto un engrosamiento de la pared del recto y unión rectosigmoidea que sugiere neoplasia a este nivel con una posible infiltración esplénica.

Se realizan endoscopias digestivas que confirman la sospecha diagnóstica también por Anatomía Patológica: **Adenocarcinoma moderadamente diferenciado infiltrante a 12 cm del margen anal externo.**



La RM de pelvis realizada como estudio de extensión sugiere además infiltración ósea, que es confirmada por Biopsia Medular: infiltración focal de predominio central entremezclada con infiltración intersticial y difusa constituida por linfocitos pequeños bastante maduros con IHQ CD20 positividad débil, PAX 5 +, bcl6-, CD5+/-, CD23 +, Ciclina D1 -ki67 15, ZAP70 -.

Evolución:

Dada neoplasia de recto T2N1M0 intercurrente, se inicia tratamiento intratecal con Citrabina liposomal quincenal y Rituximab semanal a la espera de valoración onco-quirúrgica del proceso rectal. Debido a la toxicidad hematológica de grado III desarrollada de inmediato tras Rituximab, se decide continuar con monoterapia intratecal con Citarabina liposomal quincenal. Hasta la fecha, el paciente se encuentra en tratamiento radioterápico completando 28 dosis (40 Gy) precirugía rectal que presumiblemente continuará tras la misma.



DISCUSIÓN

El tratamiento óptimo de los pacientes diagnosticados de LLC con infiltración del SNC no está claro hoy día. La mayoría de los regímenes con quimioterapia sistémica convencional asociando o no tratamiento local intratecal, consigue respuestas hematológicas superiores al 80% y neurológicas del 70% en los pacientes estudiados (3). Los agentes quimioterápicos de elección por atravesar la BHE son Metotrexate a altas dosis, Citarabina y Corticoides.

Nuestro paciente era inicialmente de bajo riesgo y estadio 0 de Rai y A de Binet. En los pocos artículos referenciados no existe una relación directa entre el estado mutacional de LLC ni su estadio y la existencia o no de infiltración en el SNC, así como ocurre con las alteraciones citogenéticas.

En nuestro caso se planteó un tratamiento combinado local y sistémico. Dada la escasa tolerancia sistémica y la existencia de un proceso tumoral sólido subyacente, se ha limitado en cierta medida el tratamiento hasta control del proceso rectal, constituyendo hoy día el principal determinante también del pronóstico de supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Lopes da Silva, R. Spectrum of neurologic complications in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012; 12:164–79.
2. Hanse MC, Van'tVeer MB, van Lom K, et al. Incidence of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukemia and outcome to treatment. *J Neurol.* 2008; 255:828–30.
3. Wanquet, A. et al. Management of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective cohort of 30 patients. *BJ of Haematology*, 2016; 2017, 176,37-49.
4. Benjamini, O. et al. Chronic Lymphocytic Leukemia with Central Nervous System Involvement: A High-Risk Disease? - *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013 June; 13(3): 338–341.
5. Bojsen-Møller, M. et al (1983) CNS involvement in leukaemia. An autopsy study of 100 consecutive patients. *Acta Pathologica, Microbiologica, Et Immunologica Scandinavica. Section A, Pathology*, 91, 209–216.
6. Moazzam, AA et al. Chronic lymphocytic leukemia with central nervous system involvement: report of two cases with a comprehensive literature review. *J Neuro oncol.* 2012; 106:185–200
7. Brick, W.G. et al. (2002) Leukemic leptomeningeal involvement in stage 0 and stage 1 chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 43, 199–201.



LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO EN RECAÍDA, NUEVAS APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS.

Félix López Cadenas, Luís García Martín, Óscar Ferré Bermejo, Alejandro Avendaño Pita, Javier Carrillo Checa, Daniel Rivera, Ana A Martín, Marcos González, Alejandro Martín, MD Caballero, Norma Gutiérrez.
Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

HISTORIA CLÍNICA:

Anamnesis: Paciente mujer de 66 años que acude al servicio de urgencias por una sensación de debilidad en extremidad inferior y mano derechas desde hace 5 días junto con mareo sin giro de objetos durante las últimas 48h. Además presenta un síndrome constitucional de 3 meses de evolución con importante pérdida de peso (10 kg) relacionada con hiporexia, sin sudoración ni fiebre.

Antecedentes personales: DM tipo II, HTA en tratamiento.

Exploración física: Pérdida de fuerza en extremidad inferior derecha (IV/V) y de forma sutil en extremidad superior derecha. No disimetría ni disdiadococinesia. Sin otros hallazgos patológicos en la EF general / neurológica.

Pruebas complementarias iniciales:

- Hemograma y bioquímica básica incluida LDH: Normal.
- TC craneal con contraste: Se visualizan tres lesiones anulares con realce periférico (ambos lóbulos frontales y adyacente a atrio izquierdo) de unos 2 cm de diámetro con edema vasogénico asociado y desviación de la línea media 4mm. Radiológicamente compatibles con lesiones metastásicas como primera posibilidad diagnóstica.

Ingresa en Medicina Interna para estudio.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS. DIAGNÓSTICO:

Analítica sistematizada: Sin hallazgos relevantes.

TAC Tóraco-abdomino-pélvico: Normal.

PET-TC de cuerpo entero: Imágenes hipermetabólicas en parénquima cerebral en lóbulo parietal izquierdo (SUMmáx 21,22) y lóbulo frontal izquierdo (SUVmáx 12,11).

RMN cerebral: Se identifican 3 lesiones ocupantes de espacio de localización corticosubcortical en lóbulo frontal derecho anterior (1cm), lóbulo parietal izquierdo (1,5cm) y lóbulo temporal izquierdo posterior (7mm) todas con edema perifocal y captación de contraste.

Biopsia cerebral por estereotaxia: compatible con **infiltración por Linfoma B de célula grande**. Fenotipo: CD20+, CD79a+, CD10-, bcl6+, MUM-1+, bcl2+ (90%), C-MYC+ (50%), CD5-, CD30-, EBV-, TdT-. Índice proliferativo (Ki67)>80%. (LBDCG tipo ABC por inmunohistoquímica)

Biopsia y aspirado MO: Sin datos de infiltración.

Estudio mutacional en muestra de biopsia parafinada: MYD88 mutado (MYD88^{L265P}).



ENFOQUE TERAPÉUTICO:

Primera línea de tratamiento: R-BAM (Rituximab/BCNU/AraC/MTX): alcanzó respuesta parcial tras el 1º ciclo pero se objetivó progresión en la reevaluación tras finalizar el tratamiento (2º ciclo).

Segunda línea de tratamiento: Ensayo clínico CC-122 (modificador de vías pleiotrópicas): No se pudo evaluar la respuesta ya que debido a una fractura accidental de cadera se tuvo que suspender el tratamiento a los pocos días de su inicio. Se pautó dexametasona para controlar la progresión del linfoma.

Se trataba por tanto de una paciente con un linfoma cerebral primario refractario al tratamiento habitual, con un deterioro neurológico grave y del estado general (ECOG de 3). Puesto que se habían comunicado recientemente respuestas favorables al ibrutinib en este tipo de linfomas, se inició una tercera línea de tratamiento con ibrutinib (560mg diario).

Tras el inicio del fármaco se apreció una progresiva mejoría clínica por lo que se añade rituximab quincenal (5 dosis) y se inicia el descenso de la DXM hasta su suspensión. La evolución radiológica fue muy favorable mostrándose una clara reducción de las lesiones que afectaban al lóbulo frontal y parietal izquierdo.

A los dos meses la paciente presentó neutropenia febril y diarrea decidiéndose suspender el tratamiento durante dicho proceso (7 días de suspensión) y reintroduciéndose posteriormente. Tras esto, se observa un importante deterioro neurológico constatándose la progresión de la enfermedad y decidiéndose la actitud paliativa. La paciente finalmente fue éxitus el 7/07/2016.

DISCUSIÓN:

El linfoma cerebral primario habitualmente presenta un perfil fenotípico tipo ABC que se caracteriza por una activación constitutiva de la vía NF- κ B. La activación de esta vía se desencadena por diferentes mecanismos. Uno de los más estudiados es la señalización a través del receptor de célula B (BCR). La tirosín kinasa de Bruton (BTK) enlaza la actividad del BCR con la vía NF- κ B. El bloqueo de esta kinasa mediante el uso del ibrutinib (inhibidor selectivo BTK) frenaría la activación de la vía NF- κ B lo que explicaría la singular eficacia de este agente en los linfomas B difusos de células grandes (LBDCG) con fenotipo ABC.

Otra vía alternativa que induce la activación de NF- κ B es la señalización constitutiva de MYD88. Las mutaciones de MYD88 aumentan la señalización del receptor TOLL-like que induce la activación de diferentes factores de transcripción de la familia NF- κ B, lo cual favorece el crecimiento y supervivencia de células B normales y neoplásicas. Así mismo, MYD88 también parece aumentar la señalización a través de la BTK. Las mutaciones en MYD88 (principalmente MYD88^{L265P}) tienen un papel central en la patogénesis de la Macroglobulinemia de Waldeström (MW), enfermedad donde esta mutación fue descrita en primer lugar. Aunque esta mutación aparece en más del 90% de los pacientes, también se ha descrito en otras neoplasias linfoides.

Diferentes estudios en MW muestran que las respuestas a ibrutinib en pacientes con MYD88^{L265P} son espectaculares, pero que varían en función de la coexistencia de mutaciones en CXCR4. Así, en pacientes diagnosticados de MW con MYD88^{L265P} / CXCR4^{wyld}-tipo la tasa de respuestas global es 100%, con MYD88^{L265P} / CXCR4^{mut} es del 85,7% y en los pacientes no mutados para MYD88^{L265P} desciende al 60% (Treon SP et al. N Engl J Med. 2015 Apr 9;372(15))

El hecho de que la paciente que presentamos tuviera la mutación MYD88L265P en las células linfomatosas y que diferentes estudios hubieran demostrado que el ibrutinib atraviesa de forma eficaz la barrera hematoencefálica alcanzándose niveles adecuados del fármaco y su metabolito



en el líquido cefalorraquídeo, apoyaba la elección del ibrutinib como estrategia terapéutica. No obstante, ¿se pueden extrapolar la biología de la MW al linfoma cerebral primario y por tanto suponer que se va a producir una respuesta al ibrutinib en el caso que nos ocupa?

En un ensayo clínico fase I/II en el que participaron 80 pacientes diagnosticados de LBDCG refractarios o en recaída, el ibrutinib indujo una tasa de respuesta global del 37% (14/38) en aquellos con fenotipo ABC y sólo un 5% de respuestas globales en el subtipo GCB. Se observó que en los pacientes respondedores con fenotipo ABC las tasas de respuesta a ibrutinib no fueron estadísticamente diferentes entre los tumores con mutaciones en MYD88 (4/12; 33.3%) y los que tenían MYD88 wild-type (10/25; 40%). También se analizó la presencia de mutaciones en la subunidad del BCR CD79b, y se encontró que estaba mutado en el 23% de los casos. Entre los pacientes con mutaciones en CD79b la tasa de respuesta global al ibrutinib fue del 55.5% (5/9) bajando al 31% (9/29) en los casos CD79bwild-type. Analizando ambas mutaciones a la vez se observó que los pacientes más sensibles al ibrutinib eran aquellos que presentaban tanto MYD88 como CD79b mutados, con una tasa de respuestas del 80% (4/5), muy superior a aquellos con CD79b-mut / MYD88wild-type (tasa de respuesta del 33% [1/3]) y CD79wild-type /MYD88^{L265P} (tasa de respuestas del 0% [0/7]). Así mismo, tres pacientes que presentaban una mutación en CARD11 fueron resistentes al ibrutinib (Wilson WH et al Nat Med 2015 Aug;21(8):922-6)

Según estos datos, las mutaciones en CD79b, MYD88 y CARD11 podrían tener un papel relevante en la patogenia de los LBDCG subtipo ABC. Tanto las mutaciones MYD88^{L265P} como las mutaciones en CD79b son relativamente frecuentes (30-40% y 20% respectivamente). Estos porcentajes se incrementan de forma llamativa en los subtipos extra nodales, particularmente en el linfoma cerebral primario donde MYD88^{L265P} se ha observado en más del 90% de los casos y CD79b^{mut} en más del 60%. Teniendo en cuenta que la máxima tasa de respuestas se ha observado en los LBDCG tipo ABC que compartían ambas mutaciones y la capacidad del ibrutinib para atravesar la membrana hematoencefálica ¿sería el linfoma cerebral primario una neoplasia especialmente sensible a este fármaco?

CONCLUSIONES:

Las características biológicas del linfoma cerebral primario y la capacidad del ibrutinib para atravesar la barrera hematoencefálica hacen de éste un tratamiento atractivo en esta patología.

Podría ser interesante estudiar la presencia de mutaciones en CD79, MYD88 y CARD11 con la intención de predecir la respuesta al ibrutinib de los linfomas cerebrales primarios.

Son necesarios más estudios que definan de forma precisa la fisiopatología de esta patología así como el papel de éste fármaco y su utilidad en la práctica clínica.



ENFERMEDAD POR CRIOAGLUTININAS SECUNDARIA A INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR: UNA COMPLICACIÓN INFRECUENTE DE UNA ENFERMEDAD FRECUENTE

F. Rondón, J. Vidán, C. Fernández, S., Yacoubi, R. García¹, A. Ahmadi, J. Quiñones, J. A. Rodríguez.
Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial Universitario de León.
¹Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad de las crioaglutininas es un tipo de anemia hemolítica autoinmune caracterizada por la presencia de autoanticuerpos fríos (aquellos autoanticuerpos activos a temperaturas por debajo de los 30 °C). Representa aproximadamente un 16-32% de la AHAI. La enfermedad de las crioaglutininas puede ser primaria (idiopática) o secundaria a una infección, trastornos linfoproliferativos, autoinmunidad sistémica o neoplasia. Los síntomas durante las “crisis” hemolíticas pueden incluir dolor grave en la espalda y las piernas, dolor de cabeza, vómitos, diarrea, orina oscura y hepatoesplenomegalia. El ambiente frío o una infección coexistente pueden desencadenar o agravar la situación, y los episodios de hemólisis aguda con hemoglobinemia y hemoglobinuria son más comunes en invierno. La enfermedad puede aparecer de forma brusca con anemia y hemoglobinuria, o su inicio puede ser más gradual e insidioso.

CASO CLÍNICO:

Varón de 18 años de edad, con antecedentes de cardiopatía congénita (ventrículo único y coartación aórtica) intervenido a los 9 años de edad y medicado con AAS (200mg/d). Asintomático desde entonces hasta el 26 de febrero 2016 que inicia ictericia y orinas colúricas y dado sus antecedentes de cardiopatía acude a urgencias. No asocia fiebre, dolor abdominal ni otra sintomatología. Refiere cuadro de odinofagia hace 15 días que mejoro sin tratamiento médico.

A la exploración física no presentaba fiebre, tenía buen estado general, ictericia de piel y mucosas, no se palpaban adenopatías periféricas, pero sí una ligera hepatomegalia y se podía palpar la punta del bazo.

La analítica mostraba: Hb 14,2 g/dL, VCM93 fl, HCM31.5 pg, RDW 13%, Reticulocitos 226.4x10³/uL (7.6%), Leucocitos 6.5 x10³/uL, Neutrófilos 65%, Linfocitos 22%, Monocitos: 10%, Plaquetas 152x10³/uL, Frotis de sangre periférica: Linfocitos estimulados, células apoptóticas, monocitos vacuolados, serie roja sin alteraciones. Hemosideruria: Negativa, Haptoglobina: Indetectable, Bioquímica: Bilirrubina total 15 mg/dL, Bilirrubina indirecta 12,8 mg/dL, LDH 335 U/L, GOT 38 U/L, GPT 35 U/L, GGT 98 U/L. PCR: 54, Estudio coagulación normal. Test de Coombs Directo: Negativo.

ECG: Ritmo sinusal a 100lpm, PR<0.20, QRS estrecho con eje +60°. Test de Paul Bunnell Positivo.

DIAGNOSTICO Y EVOLUCIÓN:

Con la sospecha diagnóstica de Mononucleosis infecciosa el paciente ingresa en el Servicio de Medicina Interna para completar estudio. La ecografía abdominal mostró un hígado morfológica-



mente normal con discreto aumento en el tamaño del lóbulo caudado, su ecoestructura interna era homogénea sin nódulos ni alteración en la ecogenidad. El eje espleno-porta era permeable y de tamaño normal. En la vesícula se observaba barro biliar y cálculos. La vía biliar era normal. Gran esplenomegalia de aproximadamente 17 cm. No se observaron alteraciones en la ecogenidad del parénquima esplénico. Por su gran tamaño, el bazo, comprimía y desplazaba al riñón izquierdo. Ambos riñones eran normales. En el ecocardiograma se observaba VI único con doble cámara de entrada y transposición de los grandes vasos y comunicación sistémico pulmonar en origen de aorta y pulmonar. Fontán extracardiaco normofuncionante.

El hemocultivo y el cultivo del exudado faríngeo fueron negativos y la serología frente al virus Epstein-Barr (VEB) fue positiva confirmando así el diagnóstico (IgM positiva, IgG negativa, PCR VEB inferior a 100 copias/mL). El resto de serologías (*Mycoplasma pneumoniae*, hepatitis B y C, parvovirus B19, VIH y citomegalovirus) fueron negativas. Para ampliar el estudio de hiperbilirrubinemia y hemólisis se solicitó test de sacarosa que fue negativo y se descartaron déficit de Piruvato quinasa y de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

A las 48h, el paciente sufre un deterioro del estado general con fiebre y deterioro analítico: Hb 11,3 g/dL, VCM 93,8, HCM 32,6 pg, RDW 14%, Reticulocitos $180.44 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (5.2%), LDH 353 U/L Bilirrubina 13.79 mg/dL (B. indirecta 9.85 mg/dL). Se solicita colaboración al servicio de Hematología quien realiza estudio completo de anemia hemolítica y crioaglutininas. Se detectan crioaglutininas muy positivas con título elevado (Ig M a 4°C con Título > 1024), con especificidad anti-i (rango térmico 4-37°C).

Finalmente se diagnostica de Enfermedad por Crioaglutininas secundaria a infección por VEB.

El paciente sufre agravamiento del estado general con dolor abdominal, vómitos, diarrea y deterioro analítico con anemia importante (Hb 7,2 g/dL, VCM 100,9 fL, HCM 32.8 pg, Reticulocitos 15,6%, RDW 20.3% LDH 326 U/L BT 13.6 mg/dL(B. indirecta 4.16 mg/dL) Por inestabilidad hemodinámica necesitó de transfusión de hematíes con calentador y sin reacción transfusional.

El paciente evolucionó favorablemente y a los 15 días recuperó las cifras de hemoglobina, desapareciendo los datos de hemólisis y objetivándose también la negativización de las crioaglutininas.

DISCUSIÓN:

Las anemias hemolíticas adquiridas se producen por la destrucción prematura de hematíes circulantes, con una respuesta medular compensatoria insuficiente. A consecuencia de lo anterior, se produce reticulocitosis con aumento de LDH y bilirrubina indirecta, y consumo de haptoglobina. Las anemias hemolíticas adquiridas más frecuentes son las inmunes (mediadas por anticuerpos), dentro de las cuales se distinguen las autoinmunes (AHAI), que pueden estar mediadas por anticuerpos calientes y fríos.

En los episodios de AHAI por Crioaglutininas debidos a agentes infecciosos el anticuerpo responsable debería ir desapareciendo a medida que la infección vaya resolviéndose. En AHAI leves el tratamiento puede no ser necesario. En episodios más severos de AHAI hay ocasiones en que un único tratamiento no es satisfactorio siendo necesario un tratamiento que incluya diversas líneas como por ejemplo corticoesteroides, inmunosupresores, soporte transfusional o recambio plasmático. De ser necesaria la transfusión es recomendable que se haga con poco volumen y con el empleo de calentadores de hematíes.

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un virus herpes humano de infección frecuente en humanos. En lactantes o niños la infección es asintomática, aunque en algunos casos produce síntomas



leves. En los adolescentes y en adultos jóvenes el VEB provoca mononucleosis infecciosa en cerca del 50% de primoinfecciones.

La Mononucleosis Infecciosa es una causa infrecuente de AHAI ocurriendo en el 1% de todos estos casos. La incidencia de hemólisis significativa en las infecciones por VEB es actualmente desconocida. La crioaglutinina en la infección por VEB es policlonal y de especificidad anti-i o anti-I, con títulos, generalmente, entre 256 y 512. Los anticuerpos son de tipo IgM aunque también pueden ser de tipo IgG.

CONCLUSIÓN:

No es inusual que un paciente pediátrico desarrolle una crioaglutinina después de una infección por VEB o *M. Pneumonia*. Lo que llama la atención, por ser muy poco frecuente, es que pacientes adultos jóvenes desarrollen una Enfermedad por Crioaglutininas. En estos casos hay que tener un alto índice de sospecha dado que puede no llegar a sospechase AHAI por Crioaglutininas dado lo poco frecuentes que son. Típicamente el cuadro se desarrolla durante las 2 semanas siguientes a la infección y hasta 1 mes después. Las infecciones más comunes asociadas a AHAI por Crioaglutininas son por *M. Pneumoniae* y VEB. Mucho menos frecuentes son las asociadas con rubeola, varicela, citomegalovirus, legionella y HIV.

La presencia de crioaglutininas con especificidad anti-i se ha evidenciado en el 31,8% de casos de infección por VEB, pero solo el 2% desarrolla anemia severa, que requiere transfusión. El mecanismo por el cual se desarrolla AHAI por Crioaglutininas en la infección por VEB no está determinado. Es probable que los anticuerpos contra el VEB tengan una reactividad cruzada con algunas proteínas de la membrana eritrocitaria y también active la cascada del complemento. También se sugiere la posibilidad que la infección por VEB provoque una supresión de la eritropoyesis en la médula ósea.

En conclusión, la Enfermedad por Crioaglutininas es una entidad rara, siendo la infección por VEB una de las causas más frecuentes, seguido de *Mycoplasma pneumoniae*. Es fundamental tenerla presente en niños, adolescentes y adultos jóvenes que presentan un cuadro clínico compatible con mononucleosis infecciosa (faringoamigdalitis, adenopatías y fiebre) y en la analítica muestren datos de hemólisis, tras excluir otras causas. El interés del caso presentado radica, además de lo inusual de la entidad, la gravedad del curso clínico en nuestro paciente que precisó de transfusión de sangre por inestabilidad hemodinámica, y en la observación de una normalización de la hematimetría y negativización de las crioaglutininas a los 15 días .



MIELOMA MÚLTIPLE CON HALLAZGO INESPERADO EN MÉDULA ÓSEA

F. Rondón, B. Ballina, F. Escalante, M. Fuertes, P. González, S. Cerdá, J.A. Rodríguez, F. Ramos.
Servicio de Hematología Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN:

Durante las últimas décadas se han reportado un número importante de casos de leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD) secundarios a Mieloma Múltiple (MM). En diversos estudios transversales realizados en pacientes con enfermedades hematológicas se ha demostrado una mayor incidencia de neoplasias secundarias incluyendo leucemias. Algunos tratamientos empleados en el Mieloma como el melfalán se han considerado como responsables de elevar el riesgo de adquirir una LMA o SMD, sin embargo, otros estudios sugieren que el mayor riesgo en el Mieloma Múltiple es independiente de estos tratamientos. Se ha reportado que existe un riesgo 8 veces mayor de desarrollar LMA o SMD en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y MM.

La Leucemia Aguda Mieloide se presenta en todas las edades, pero es más frecuente en pacientes de mayor edad. La edad es un factor importante a la hora del manejo y de la decisión terapéutica. La población anciana presenta mayores comorbilidades y generalmente un pobre "performance status" al momento del diagnóstico por lo que se considera que tendrían una menor tolerancia al tratamiento intensivo.

El mieloma asintomático se define por la presencia de proteína monoclonal sérica (IgG o IgA $\geq 3\text{g/dL}$ o proteína urinaria monoclonal $\geq 500\text{ mg/24 horas}$) y/o células plasmáticas en médula ósea entre 10-60% y la ausencia de síntomas definitorios de mieloma o amiloidosis. Existen herramientas para estratificar el riesgo en estos pacientes como la presencia de banda monoclonal $>3\text{ g/dL}$, células plasmáticas $>10\%$, FLC $<0,125$ o >8 , o como la presencia de células plasmáticas patológicas $>95\%$.

CASO CLÍNICO:

Varón de 81 años de edad, diagnosticado en octubre del año 2013 de gammapatía monoclonal de significado incierto IgG kappa.

No alergias medicamentosas. Exfumador de 35 paquetes-año. Hipertensión arterial. Polimialgia reumática, Ciática, hipertrofia benigna de próstata, gastritis crónica atrófica con déficit secundario de vitamina B12, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, pterigion OD. Intervenido de herniorrafia inguinal bilateral.

Tratamiento habitual con Sintrom, Adalat oros 30, Urbason 8 mg, Deflox y Terazosina.

Sin manifestaciones de insuficiencia medular, lumbalgia crónica estable.

Crepitantes finos en base pulmonar derecha y edemas en la extremidad inferior derecha atribuidos a síndrome post-flebítico.

Peso 72,5 kg, talla 159 cm., superficie corporal 1,75 m², IMC 28,7 kg/m².

Hemograma: 2400 μL con 22% neutrófilos y 78% linfocitos, Hb 9 gr/dL, plaquetas 62000 μL .



Bioquímica: Urea 72 mg/dL, creatinina 1,29 mg/dL, fosfato sérico 2,46 mg/dL, glucemia 100 mg/dL, ácido úrico 6,3 mg/dL, calcio corregido 8,3 mg/dL, LDH 1,73 U/L, albúmina 3,8 g/dL, IgG 3,021 mg/dL, IgA 18 mg/dL, IgM 26 mg/dL, ratio de FLC 0,98, gammaglobulinas 2,65 g/dL (pico 2,24).

Frotis de sangre periférica: se aprecia rouleaux, sin observarse agregados plaquetarios.

Medulograma al diagnóstico: moderadamente hipocelular con plasmocitosis de 23,2% y blastosis del 27,2%. Células plasmáticas de tamaño pequeño e intermedio en su mayoría de aspecto morfológico maduro con inclusiones citoplasmáticas, células plasmáticas flameadas y binucleadas ocasionales. Blastos de tamaño pequeño e intermedio con relación núcleo/citoplasma intermedio-alta con contorno regular en su mayoría, núcleo de cromatina semiinmadura con frecuentes nucléolos, citoplasma basófilo con granulación muy frecuente y con mamelones citoplasmáticos aislados. No se observan bastones de Auer. Tinción de Perls: hierro de depósito muy aumentado; eritroblástico: tipo II 2%, tipo III 1%. Citoquímica: MPO: positiva, PAS negativa, ANAE negativa.

Diagnóstico: Mieloma Múltiple y Leucemia Mieloide Aguda con Maduración (M2).

EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES:

Paciente recientemente diagnosticado de Mieloma Múltiple asintomático y Leucemia Aguda mieloblástica del anciano. Tras comentar la situación con el paciente y familiares se incluye en el ensayo clínico FLUGAZA siendo asignado al esquema FLUGA. Durante la fase de selección fue transfundido con concentrados de hematíes con buena tolerancia. Se administró el 1º ciclo el día 31 de mayo del 2016.

Medulograma previo a ensayo FLUGAZA: normocelular con plasmocitosis del 12,2%. Células plasmáticas de pequeño tamaño y aspecto morfológico maduro, células plasmáticas binucleadas muy aisladas y blastos de tamaño pequeño e intermedio con relación núcleo/citoplasma intermedio-alta, con contorno nuclear irregular ocasional, núcleo de cromatina semi-inmadura con frecuentes nucléolos, citoplasma basófilo con granulación muy frecuente y con mamelones citoplasmáticos aislados, no se aprecian bastones de Auer (ambas células similares a estudio previo). Tinción de Perls: hierro de depósito muy aumentado; eritroblástico tipo III 2% y tipo IV 2%. Inmunofenotipo: en la muestra de médula ósea se detectan 77,1% de linfocitos, 9,1% de eritroblastos, <0,1% de monocitos, 10,9% de serie mieloides, 2,2% de células CD34 positivas (100% mieloides y 0% linfoides). Citogenética: Cariotipo 46, XY, sin alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales. HIS: no se muestran afectaciones de las regiones 5q, 7q, 11q23 ni del cromosoma 8.

Posteriormente tuvo un ingreso por neumonía con reagudización de insuficiencia renal. Se inició tratamiento antibiótico empírico con persistencia de la fiebre. Tuvo una evolución tórpida del cuadro respiratorio con persistencia radiológica de bronconeumonía bilateral por lo que se añadió tratamiento antifúngico, desde entonces tuvo mejoría progresiva de la clínica respiratoria.

El medulograma de control del día +28 se encuentra muy hipocelular con copos medulares y representación megacariocítica, con plasmocitosis del 20% y blastosis del 10,2%. Siendo compatible con aplasia postquimioterapia.

Por toxicidad inaceptable se decide retirada del paciente del ensayo clínico. El paciente se considera subsidiario de tratamiento sintomático paliativo falleciendo por shock séptico.



DISCUSIÓN:

Las neoplasias secundarias malignas en el Mieloma Múltiple a pesar de ser poco frecuentes deben tenerse en cuenta y ser manejadas adecuadamente dentro del esquema general de tratamiento del mieloma. Al diagnosticarse una neoplasia secundaria las consecuencias tanto clínicas como psicológicas pueden tornarse muy adversas para el paciente; por ello debería de hacerse una valoración individualizada muy cuidadosa del paciente para su posterior manejo.

Para el tratamiento de Leucemia Aguda en ancianos existen diversos estudios que han demostrado prolongar la mediana de supervivencia con tratamientos intensivos, sin embargo, son estudios en poblaciones muy seleccionadas. Por ello, no se pueden aplicar a la población general ya que la gran mayoría presenta mucha comorbilidad asociada. La gran mayoría de los nuevos diagnósticos de leucemia mieloide aguda en ancianos no serán candidatos a tratamiento con quimioterapia intensiva. Ante la escasez de datos sobre resultados en el tratamiento con quimioterapia de baja intensidad o intensiva son necesarias alternativas terapéuticas.

Actualmente se considera que los pacientes con Mieloma Múltiple asintomático no deben recibir tratamiento quimioterápico, excepto si son incluidos en un ensayo clínico. Algunos estudios basados en quimioterapia alquilante demostraron supervivencias globales similares que en pacientes que no recibieron tratamiento hasta desarrollar mieloma múltiple sintomático.

CONCLUSIÓN:

La bibliografía actualmente sobre Mieloma Múltiple y desarrollo de neoplasias secundarias es escasa y debe ser interpretada con cautela. Los pocos estudios generalmente están enfocados en el desarrollo de segundas neoplasias secundarias al tratamiento empleado en Mieloma Múltiple.

En base a los datos actuales, el desarrollo de segundas neoplasias en Mieloma puede ser atribuido principalmente a causas multifactoriales tales como el empleo de diferentes líneas de tratamientos, factores atribuidos al propio Mieloma, comorbilidades del paciente, factores ambientales o conductas de riesgo del paciente.

La bibliografía existente referida al tratamiento de LMA en poblaciones de mayor edad es escasa y no existen guías validadas para la inclusión de tratamiento intensivo en este tipo de pacientes, por ello, existen diferentes opciones a la hora de elegir el tratamiento.

En el Mieloma asintomático el curso clínico y biológico son muy variados por lo que es importante el identificar los pacientes con un alto riesgo de desarrollar la forma activa de mieloma múltiple para iniciar el tratamiento.



VARÓN CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA BAJO TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO Y ÁCIDO TRANSRETINOICO POR LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA.

Javier Carrillo Checa, Irati Ormazabal Vélez, Marcos González Díaz, Alejandro Avendaño Pita, Daniel Rivera Esteban. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un tipo de leucemia mieloblástica aguda (LMA) caracterizada por una translocación característica t(15;17) que resulta en el gen híbrido PMLRARA y coagulopatía. Dicha traslocación es diana terapéutica del Ácido Transretinoico (ATRA), que combinado con antraciclinas, es el tratamiento estándar de inducción, alcanzando respuestas completas (RC) en alrededor del 90 % y convirtiendo este tipo de LMA en la de mejor pronóstico.

Sin embargo, de estos pacientes, el 20 % presenta recaída que requiere tratamiento de segunda línea con ATRA + Trióxido de Arsénico (ATO) y posterior trasplante hematopoyético. En los últimos años, varios ensayos clínicos han demostrado la capacidad de la combinación de ATRA + Trióxido de Arsénico de alcanzar similares tasas de RC y mayor supervivencia libre de enfermedad con menos efectos secundarios como tratamiento de inducción de primera línea.

Durante el tratamiento de inducción de cualquier leucemia aguda, una de las mayores complicaciones son las infecciones por bacterias y hongos en el contexto de la neutropenia secundaria a la LMA o a la quimioterapia. Infecciones por virus suelen ser reportadas cuando el sistema linfóide se encuentra alterado.

CASO CLÍNICO

PACIENTE: Varón de 64 años, con diagnóstico reciente de **LPA t(15;17) PML/RARA bcr3 típica granular de bajo riesgo CD56 negativa**, a raíz de un cuadro de gingivorragias, epistaxis, y hematomas en extremidades, coincidiendo además con neumonía de la llingula. Como antecedentes personales de interés presentaba hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus tipo II, obesidad, cardiopatía hipertensiva, fibrilación auricular permanente anticoagulada con rivaroxaban e insuficiencia venosa periférica. Por dichos antecedentes, y por presentar infección activa al diagnóstico, se decidió tratar al paciente con un esquema de inducción y consolidación basado en ATRA + ATO, evitando el tratamiento con antraciclinas. El esquema de tratamiento propuesto fue el siguiente:

- **INDUCCIÓN:** ATRA 45 mg/m²/día + ATO 0.15 mg/kg/día, ambos hasta obtención de RC o hasta un máximo de 60 días.
- **CONSOLIDACIÓN:** 7 ciclos de ATRA 45 mg/m² 15 días descansando otros 15 días + y ATO 0.15 mg/kg/día durante 5 días/semana por 4 semanas, con intervalos de 4 semanas sin tratamiento entre ciclos.

Como complicaciones durante la inducción, presentó toxicidad hepática leve que no obligó a suspender tratamiento. En el día +36 ingresa por síndrome de diferenciación tardía, por lo que se suspendió el tratamiento con ATRA + ATO y recibió tratamiento con dexametasona 10 mg/12 horas, tratamiento diurético y antibióticos por sospecha de coinfección respiratoria. Tras la reso-



lución del cuadro clínico, y al presentar cifras hemoperiféricas recuperadas, el día +44 se realiza aspirado medular para reevaluación de la enfermedad, presentando RC con enfermedad mínima residual negativa por citometría de flujo, y una ratio de copias de PML/RARa normalizadas. El día +50, se inicia tratamiento de consolidación.

MOTIVO DE INGRESO: en la cuarta semana del primer bloque de consolidación ingresa en el Servicio de Hematología por disnea progresiva hasta convertirse de mínimo esfuerzos, con tos seca de 4 días de evolución y sin fiebre. 48 horas previas a su ingreso había consultado a su médico pautándose levofloxacino, cotrimoxazol y voriconazol sin mejoría clínica.

EXPLORACIÓN FÍSICA: las constantes vitales al ingreso fueron: T^a 37.4°C, Peso 99 Kgs, tensión arterial 108/71, frecuencia cardíaca 93 latidos por minuto, saturación de oxígeno basal de 80 % y diuresis conservada. En la exploración física, destaca una auscultación con ritmo irregular (fibrilación auricular ya conocida) e hipoventilación generalizada en ambos campos pulmonares con crepitantes en ambas bases. La exploración abdominal es normal y los miembros inferiores presenta signos de insuficiencia venosa crónica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS A SU INGRESO:

- Hemograma: hemoglobina 10.8 gr/dL, leucocitos 1730/ microL, neutrófilos 1510/microL, linfocitos 100/microL y plaquetas 184.000/microL.
- Coagulación: sin alteraciones. Dímeros D negativos.
- Bioquímica: Urato 5.4 mg/dL, Creatinina 1.24 mg/dl, LDH 472 U/L, PCR 20.54 mg/dL y Procalcitonina negativa. Perfil hepático e ionograma normales.
- Radiografía de tórax:

ACTITUD INICIAL: se inicia oxigenoterapia con FiO₂ del 50 % alcanzando 95 % de saturación.

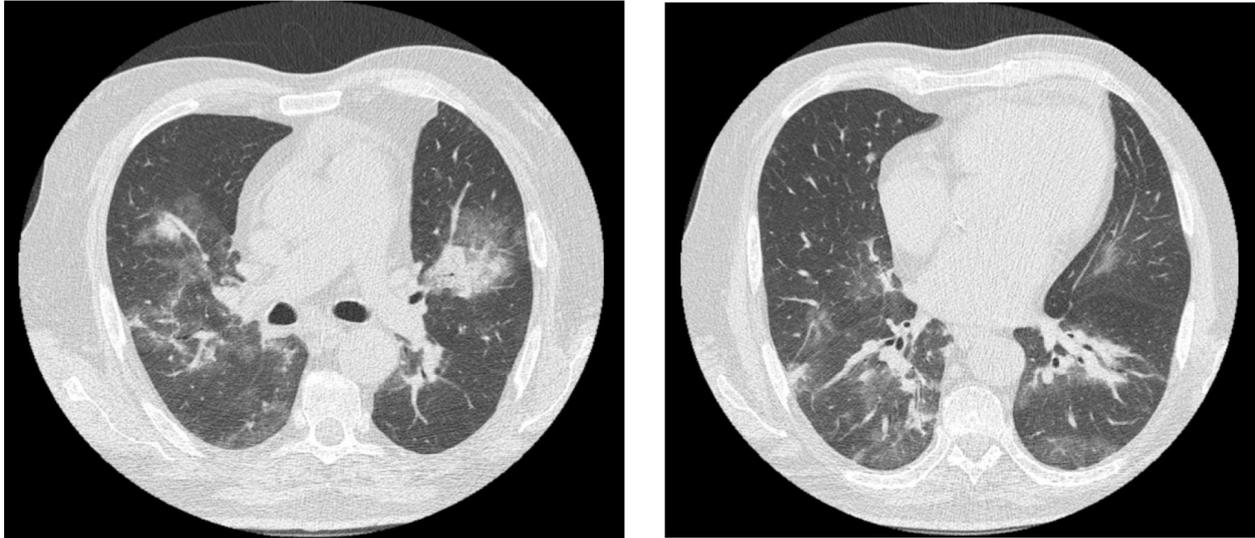


Imagen 1: radiografía de tórax al ingreso del paciente, en la que destacan las lesiones multifocales y elevación de los hemidiafragmas.



- Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR):

Imagen 2: TACAR realizado al ingreso del paciente, áreas de consolidación en ambos lóbulos inferiores asociada a zonas periféricas con atenuación en vidrio deslustrado, sin objetivarse septos interlobulares, derrame pleural ni pericárdico ni engrosamientos peribronquiales.



Presenta pico febril por lo que se recoge batería de cultivos (hemocultivos, urocultivos, antigenuria de neumococo y legionella, determinación de antígeno galactomanano). Ante resultados del TACAR se solicita fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar y se decide mantener antibioterapia con levofloxacino y voriconazol para obtener mayor rentabilidad diagnóstica de la prueba. En el lavado bronquioalveolar se solicita cultivo de bacterias y hongos, inmunofluorescencia indirecta para P. jiroveci, antígeno galactomanano, tinción de auramina, inmunocromatografía para virus influenza y PCRs virales. Tras dicho procedimiento diagnóstico, se amplía cobertura antibiótica con meropenem, vancomicina, anfotericina B y cotrimoxazol. Ese mismo día, se observa en ángulo mandibular derecho y región superior del tórax lesiones vesiculosas secas marrónáceas compatibles con herpes zóster. Dado la presencia de un cuadro sugerente de infección pulmonar concomitante con herpes zóster, se sospecha el origen variceloso de la neumonía, por lo que se añade al tratamiento aciclovir a dosis terapéuticas de 10 mg/kg.

EVOLUCIÓN: El paciente responde favorablemente, con desaparición de la fiebre y disnea, disminución de los requerimientos de oxígeno y mejoría auscultatoria. Los diferentes cultivos recogidos a su ingreso se reportan negativos excepto un hemocultivo positivo para S. epidermidis y dos hemocultivos positivos para E. coli sensible ambos a amoxicilina/clavulánico. Posteriormente, en las muestras de lavado bronquioalveolar, únicamente se documenta positividad para PCR de virus varicela-zóster (VVZ), que además es positiva en muestra obtenida de lesiones dérmicas. **Con el diagnóstico definitivo de neumonía bilateral por VVZ y reactivación de herpes zóster cutáneo a nivel de metámeros C2-C4**, se cumple tratamiento con aciclovir a dosis terapéuticas intravenoso durante 10 días con resolución total tanto clínica, sin precisar aporte de oxígeno, como radiológica. Además, las lesiones de herpes zóster se encuentran en fase de resolución.

De tal manera, se procede al alta del paciente pautando aciclovir a dosis profilácticas y amoxicilina/clavulánico para completar 14 días de antibiótico por bacteriemia por S. epidermidis y E. coli sensibles.



DISCUSIÓN

El paciente presentaba previo al diagnóstico hematológico numerosas comorbilidades cardiológicas, y al diagnóstico debutó con infección respiratoria, por lo que se decidió optar por un tratamiento de inducción y consolidación con un esquema a priori menos tóxico basado en ATRA + ATO. Esta asociación ha mostrado alcanzar tasas similares de RC que el esquema estándar ATRA + Idarubicina en LPA de bajo riesgo, evitando la cardiotoxicidad derivada de la antraciclina. Además, presenta mayor supervivencia libre de enfermedad y menor toxicidad hematológica.

Nuestro paciente presentaba una linfopenia severa, por lo que el riesgo de infección vírica era alto. Además, no había realizado profilaxis con aciclovir. El paciente era seropositivo para VVZ previo a inicio de tratamiento (IgG + e IgM -).

Revisando la ficha técnica del ATO, aparecen entre sus efectos secundarios reactivación cutánea de varicela zóster, en torno a un 10 – 13 % de incidencia. Se realiza búsqueda bibliográfica, y encontramos dos artículos donde se notifican reactivaciones herpéticas por VVZ en pacientes tratados con ATO. Sin embargo, no se encuentra reporte de neumonía por dicho virus.

CONCLUSIÓN

Nuestro paciente es el primer caso notificado de neumonía por VVZ en el contexto de tratamiento con ATRA + ATO. Dado que este esquema podría convertirse en tratamiento estándar de LPA de bajo riesgo a la luz de los resultados obtenidos en diversos ensayos clínicos, podría ser recomendable que los pacientes bajo dicho tratamiento recibieran dosis profilácticas de aciclovir no sólo para evitar herpes zóster, sino también para manifestaciones extracutáneas de VVZ.



LINFADENITIS GRANULOMATOSA NO NECROTIZANTE TRAS LA REALIZACIÓN DE UN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN UNA PACIENTE CON LINFOMA DE HODGKIN EN PRIMERA RECAÍDA

Jorge Labrador¹, Fe Serra¹, Pilar Tamayo², Luis G. Díaz-González², Norma C. Gutiérrez³, Pilar de Vicente¹, Gerardo J. Hermida¹.

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos.

²Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Salamanca.

³Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción:

La tomografía por emisión de positrones combinado con la tomografía computarizada (PET-TC) se ha convertido en el método estándar para el estudio de extensión y la evaluación de la respuesta al tratamiento de los pacientes con linfomas, sobre todo en linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma difuso de células B grandes, reemplazando a las técnicas de imagen convencionales^{1,2}. La PET-TC tiene la capacidad de diferenciar tejido tumoral viable de necrosis/fibrosis en las masas residuales tras el tratamiento inicial, especialmente en los pacientes con LH, en los que se ha comunicado un valor predictivo negativo (VPN) muy elevado (entre el 95% y el 100%) aunque menor valor predictivo positivo (VPP) (de más del 90%)^{1,3-6}. La presencia de adenopatías con captación positiva tras el tratamiento inicial son muy sospechosas de una recaída o resistencia del linfoma. Sin embargo, no está exenta de falsos positivos, por lo que la administración de un tratamiento posterior de rescate sin la realización de una biopsia previa podría tener consecuencias perjudiciales para el paciente, comenzando con la administración de un tratamiento innecesario e incluso pudiendo llegar a la realización de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, aún más tóxico. Estos falsos positivos pueden ser debidos a afecciones concomitantes, como infecciones, procesos inflamatorios o enfermedades granulomatosas⁷⁻⁹. La linfadenitis granulomatosa no necrotizante es una reacción inflamatoria similar a la sarcoidosis (RSS), asociada sobre todo a linfomas y carcinomas, y que puede ser una causa de un falso positivo en esta prueba, muy poco conocida, pero a tener en cuenta en la reevaluación del LH mediante PET-TC.¹⁰

A continuación, se muestra el caso de una paciente con LH que presentó una RSS con positividad de la PET/TC tras la realización de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Caso clínico:

Paciente mujer, diagnosticada en 1998, con 27 años, de un linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular, estadio II-A, alcanzando una primera remisión completa tras 3 ciclos de ABVD + radioterapia (RT). Presenta una primera recaída tardía, estadio II-A (afectación axilar bilateral) en Octubre de 2015, con 44 años de edad. Tras 2 ciclos de quimioterapia de rescate según esquema R-ESHAP, se realizó un TAPH en situación de respuesta completa, utilizando BEAM como régimen de acondicionamiento y con fecha de infusión el día 02/02/2016.

En la evaluación del día + 100 tras el TAPH, se realizó una PET-TC que mostraba captaciones difusas con elevado SUVmax. En concreto, se visualizaron focos hipermetabólicos a nivel



ganglionar y en hueso, que indicaban recaída de la enfermedad. Los focos hipermetabólicos ganglionares se localizaban en mediastino, a nivel paratraqueal derecho alto (SUVmax=12,85), ventanaaorto-pulmonar (SUVmax=6,77), paraesofágico (SUVmax=5,31), hilios pulmonares derecho (SUVmax=15,24) e izquierdo (SUVmax=13,63), precarinal (SUVmax=14,64) y poscarinal (SUVmax=17,35); en abdomen, a nivel retrocruval (SUVmax=5,52) e hilio hepático (SUVmax=6,81); los focos hipermetabólicos óseos se localizaban en columna cervical C5-C6 (SUVmax=5,25), en columna dorsal a nivel de D12 (SUVmax=5,64), en columna lumbar a nivel de L4 (SUVmax=6,07), en hueso iliaco izquierdo (SUVmax=7,67) y derecho (SUVmax=6,88), sacroiliaca izquierda (SUVmax=7,67), coxis (SUVmax=4,73) y en isquion derecho (SUVmax=7,3). También se visualizaba un aumento de captación de FDG en ganglio inguinal izquierdo (SUVmax=1,72), de carácter inespecífico. No se aprecian otros focos hipermetabólicos sugestivos de enfermedad en el resto de estructuras anatómicas estudiadas (Figuras 1A-B y 2A-B). A pesar del resultado de la PET-TC, la paciente se encontraba asintomática y la analítica (hemograma con VSG y bioquímica con beta-2 microglobulina y LDH) era normal.

Se realizó una mediastinoscopia para obtener una biopsia diagnóstica, cuyo diagnóstico anatomopatológico fue compatible con una linfadenitis granulomatosa no necrotizante, tanto la biopsia de las adenopatías como la de pleura visceral. Con este diagnóstico, se decidió realizar seguimiento mediante PET-TC, hasta que finalmente, una PET-TC de control realizada 9 meses después (a los 12 meses post-TAPH), mostró la ausencia de enfermedad metabólicamente activa (Figuras 1C-D y 2C-D).

Discusión:

La PET-TC es el método estándar para la estadificación y para la evaluación de la respuesta tras el fin de tratamiento de los linfomas, debido a su elevada sensibilidad (> 95%). Sin embargo, su especificidad es inferior^{1,2}. Las causas más frecuentes de falsos positivos en pacientes afectados de un linfoma son otras enfermedades malignas, sarcoidosis u otras enfermedades granulomatosas, e infecciones por *Aspergillus* y micobacterias⁷⁻⁹. Por tanto, la presencia de lesiones hipermetabólicas en la PET-TC después del tratamiento de un LH no siempre es debida a la evidencia del linfoma, por lo que debe asegurarse el diagnóstico con la obtención de la muestra mediante biopsia, especialmente si existe una disociación entre el estado clínico del enfermo y los datos de las exploraciones complementarias, como sucede en nuestro caso. A pesar de que la afectación ganglionar diseminada, y la afectación ósea focal que presentaba nuestra paciente en la PET-TC era muy sugerente de afectación por LH, ya que en casos inflamatorios y reactivos la captación suele ser intensa pero homogénea a nivel del esqueleto axial y la porción proximal del esqueleto apendicular¹¹, la recidiva temprana de la enfermedad era poco probable.

La patogenia de la linfadenitis granulomatosa todavía no se conoce. Se ha elaborado la hipótesis de que los cambios degenerativos y necrosantes de las lesiones tumorales, junto con la activación de la inmunidad humoral, de los linfocitos T y de los macrófagos, podrían ser la causa de la formación de los granulomas⁸. A diferencia de la sarcoidosis, la linfadenitis granulomatosa no se acompaña de manifestaciones sistémicas y no requiere tratamiento⁸. Se ha estimado que puede presentarse hasta en un 14% de los LH⁹, y parece ser que los pacientes que presentan estas reacciones granulomatosas podrían tener mejor pronóstico¹².

En conclusión, la PET-TC es el método estándar para la evaluación de la respuesta tras el fin de tratamiento de los linfomas. Sin embargo, la presencia de lesiones hipermetabólicas en la PET-TC después del tratamiento no siempre es debida a la evidencia del linfoma. Nuestro caso demuestra que la confirmación mediante biopsia es necesaria, puesto que hay otras causas, como la RSS, que podrían simular una recaída y llevarnos a la administración de un tratamiento incorrecto.



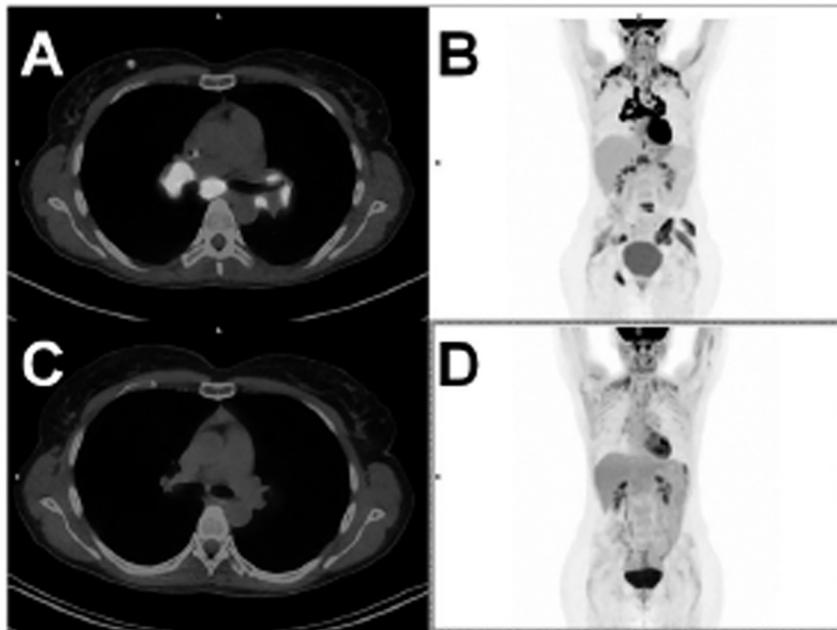


Figura 1.- PET-TC realizado en el día +100 post-TAPH (1A-B) comparada con la PETTC de seguimiento realizada a los 12 meses del TAPH (1C-D).

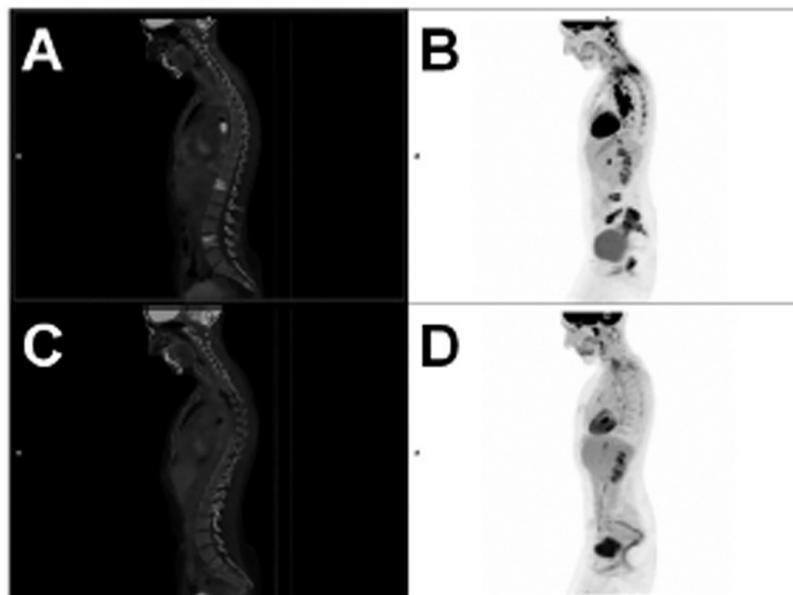


Figura 2.- PET-TC realizada en el día +100 post-TAPH (2A-B) comparada con la PETTC de seguimiento realizada a los 12 meses del TAPH (2C-D).



Referencias:

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-68.
2. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3048-58.
3. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med* 2010;51:1337-43.
4. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1791-9.
5. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001;12:29-37.
6. Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, et al. Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep* 2001;8:1393-9.
7. Paydas S, Yavuz S, Disel U, et al. Granulomatous reaction after chemotherapy for Hodgkin's disease. *Leuk Res* 2002;26:967-70.
8. Fallanca F, Picchio M, Crivellaro C, et al. Unusual presentation of sarcoid-like reaction on bone marrow level associated with mediastinal lymphadenopathy on (18)FFDG- PET/CT resembling an early recurrence of Hodgkin's Lymphoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012;31:207-9.
9. Wirk B. Sarcoid Reactions after Chemotherapy for Hodgkin's Lymphoma. *Clin Med Insights Case Rep* 2010;3:21-5.
10. Cherk MH, Pham A, Haydon A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive sarcoidosis after chemoradiotherapy for Hodgkin's disease: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:247.
11. Carr R, Barrington SF, Madan B. Detection of lymphoma in bone marrow by wholebody positron emission tomography. *Blood* 1998;91:3340-6.
12. O'Connel MJ, Schimpff SC, Kirschner RH. Epithelial granulomas in Hodgkin's disease: a favorable prognostic sign? *JAMA* 1975;233:886-9.



PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA EN EL SENO DE ESCLERODERMIA SISTÉMICA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

L. Guerrero, J. Solano, B. Albarrán, E. Golvano, M. Arefi, JM. Martín, JM. Alonso.
Servicio de Hematología. Complejo Asistencial de Palencia

INTRODUCCIÓN

La Purpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una rara enfermedad (incidencia estimada en España entre 2-10 casos por millón de habitantes¹) con alta mortalidad, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, provocada por un defecto en la metaloproteasa ADAMTS13 (“*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*”), cuya función es escindir los multímeros de factor von Willebrand, lo que provoca su acumulación, ocasionando daño intravascular y agregación plaquetar, manifestándose clínicamente con anemia hemolítica, trombocitopenia, daño renal, alteraciones neurológicas, fiebre (péntada clásica) u otros síntomas derivados del daño endotelial².

Existe una forma de PTT hereditaria, también llamada síndrome de Upshaw-Schulman, causada como resultado de mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen de ADAMTS13, que se presenta en edad pediátrica, y cuyo único tratamiento es la infusión periódica de plasma³. Sin embargo, esta entidad es muy rara. La PTT adquirida se produce por el desarrollo de anticuerpos de tipo IgG inhibidores de ADAMTS13, lo que provoca una disminución de su concentración plasmática. En la mayoría de los casos se relaciona con desórdenes autoinmunes o inflamatorios. En este caso, la edad de presentación se encuentra entre los 18 y 50 años, con predominio en la raza negra y sexo femenino². El tratamiento inicial se basa en los recambios plasmáticos que aportan ADAMTS13 a la vez que permiten retirar el inhibidor de la circulación, y corticoides. En segunda línea se han utilizado inmunosupresores, Rituximab, etc¹.

Niveles de ADAMTS13 menores del 10% han mostrado relación con el riesgo de recaída, pero no se ha demostrado relación estadísticamente significativa con la gravedad de la clínica⁴, por lo que aún nos queda mucho que comprender de la patogenia de la PTT.

Se ha descrito asociación frecuente de PTT con Lupus Sistémico Eritematoso. Sin embargo, existen muy pocos casos descritos en la literatura de PTT asociado a Esclerodermia Sistémica (ES). Os presentamos un caso de una paciente diagnosticado de PTT concomitantemente de Esclerodermia.

MÉTODO

Se trata de una mujer de 29 años sin antecedentes de interés, que acudió a Urgencia por metrorragia, astenia y cefalea de 48 horas de evolución. La paciente se encontraba afebril y con una tensión de 111/70 mmHg. En la exploración destacaba una púrpura equimótica en tronco y extremidades, por lo que se realizó un análisis de sangre con los siguientes resultados: Hemoglobina 83 g/L, VCM 90,3 fl, Reticulocitos 6,6% (174 x10⁹/L), plaquetas 5 x10⁹/L, función renal y hepática normales, LDH 776 U/L, haptoglobina descendida, coagulación normal. Se revisó el frotis de sangre periférica observando frecuentes esquistocitos (4-6/campo), trombopenia severa



y policromatofilia. También se realizó un TAC craneal por la trombopenia y cefalea, que descartó hemorragia intracraneal.

Con la sospecha de PTT, se envió muestra para determinación de ADAMTS13 e inhibidor, al laboratorio de referencia (San Carlos Clínico) y se iniciaron los recambios plasmáticos con plasma fresco congelado y prednisona 60 mg al día (1.5 mg/kg de peso/día), con buena evolución posterior, con desaparición de la clínica hemorrágica y equimosis.

El resultado del ADAMTS13 fue de 0,5%, con un inhibidor de 1,33 (0.9 unidades Bethesda/ml), lo que confirmó el diagnóstico de purpura trombótica trombocitopénica. Se solicitó un coombs directo que fue negativo, proteinograma e inmunoglobulinas con resultado normal, y estudio de autoinmunidad con resultado positivo para ANA (1/5120 con patrón centromérico) (Figura 1), Anti-Ro, Anti-SS, DNA nativo, Scl-70 negativos.

Tras este hallazgo, se reinterrogó a la paciente, descubriendo que desde hace años presentaba cambios de coloración en los dedos de las manos en relación con la exposición al frío, muy sugestivo de fenómenos de Raynaud, por lo que se comentó el caso con el Servicio de Reumatología, que realizó una capilaroscopia con resultado compatible con dilatación capilar con escasos megacapilares (Figura 2), que junto con los ANA positivo con patrón centromérico fue diagnóstico de Esclerodermia Sistémica en fase preesclodérmica.

La paciente recibió un total de 17 procesos de recambio plasmático. Tras llevar 7 procesos, la cifra de plaquetas no sobrepasó de 125 x10⁹/L, siendo dependiente del recambio plasmático, ya que en el momento que se espaciaban, la tendencia era al descenso, con persistencia de LDH elevadas, motivos por lo que se decidió iniciar Rituximab 375 mg/m² semanal como tratamiento de segunda línea, observando respuesta completa tras la 2^a dosis, pudiendo suspender definitivamente los recambios plasmáticos, con cifras de ADAMTS13 tras un mes del diagnóstico de 107% y un inhibidor negativo. Ha recibido un total de 4 dosis de Rituximab, manteniendo niveles adecuados de plaquetas, normalización de la LDH y haptoglobina. Tras 6 meses de seguimiento no se ha constatado nuevas recaídas.

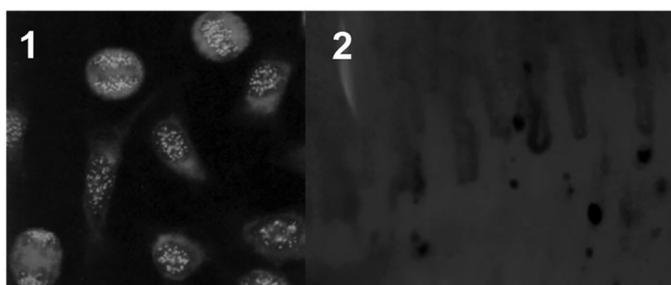
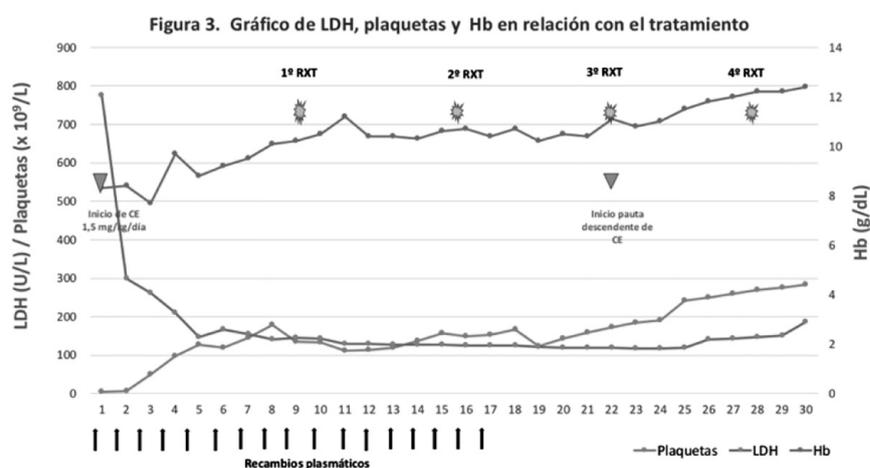


Figura 1. Patrón centromérico.
Figura 2. Capilaroscopia.



DISCUSIÓN

La PTT es una enfermedad heterogénea. En menos del 70% se manifiesta con la péntada clásica, siendo más común la aparición concomitante de anemia hemolítica, trombocitopenia y alteraciones neurológicas, aunque estas últimas pueden ser sutiles o no estar presentes en las fases iniciales de la enfermedad. Puede ser idiopática o secundaria a otros procesos, en su mayoría, enfermedades autoinmunes. Sin embargo, su asociación con la Esclerosis Sistémica es muy excepcional, y en la mayoría de los casos suele manifestarse en el seno de ES de larga evolución con afectación sistémica, debutando con fallo renal e hipertensión. El en la ES depende del compromiso visceral, en especial de la afectación renal, pulmonar y cardíaca. La mayoría de los enfermos, tiene un curso prolongado, con una supervivencia superior a los 20 años después del diagnóstico, especialmente en pacientes con ES limitada (ESL).

A diferencia de lo descrito en la literatura, nuestra paciente debutó con una crisis de microangiopatía trombótica a la vez que fue diagnosticada de ESL preescleroderémica. En una revisión de 8 casos de PTT asociado a ES en Medline, 6 ocurrieron en pacientes con ESL y 2 ESD. 4 casos desarrollaron hipertensión arterial, 7 fallo renal, y todos presentaron trombocitopenia y elevación de LDH⁵.

Nuestro caso ilustra la asociación de la PTT y la ES, así como la importancia de descartar causas secundarias de la PTT a través de una buena historia clínica y pruebas complementarias. Debemos destacar que el estudio de los anticuerpos (anticentrómero) y el patrón de la capilaroscopia periungueal fueron la clave para poder realizar el diagnóstico en este caso, ya que la paciente presentaba síntomas compatibles con fenómeno de Raynaud, siendo en muchas ocasiones un pilar fundamental para el diagnóstico de ES.

En el caso clínico que presentamos se inició por la alta sospecha de PTT, confirmándose el diagnóstico al observar actividad <5% e inhibidor de ADAMTS13. La plasmaféresis es el manejo estándar inicial en la PTT y su demora puede llevar a una mortalidad mayor de 90%. Se considera que un paciente es refractario a los recambios plasmáticos cuando el recuento de plaquetas es menor de $150 \times 10^9/L$, LDH persistentemente elevada o deterioro clínico, a la semana de su inicio. En los pacientes que no se obtiene buena respuesta, se debe tomar alguna conducta adicional. Entre las opciones de segunda línea se encuentra el Rituximab. Existen varios trabajos que han reportado que el uso de Rituximab disminuye la probabilidad de recaída con respecto al grupo control y con un incremento en la actividad de la ADAMTS13, siendo además seguro, eficaz y bien tolerado en pacientes con PTT⁶. Por esta razón, decidimos asociar Rituximab al tratamiento de nuestra paciente, obteniendo respuesta completa.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico y tratamiento de las Microangiopatías Trombóticas (MAT) ha cambiado en los últimos años, permitiendo un mejor conocimiento de su patogenia, dirigiendo el tratamiento específico para cada entidad, y en el caso de PTT iniciando tempranamente el tratamiento con recambios plasmáticos, mejorando así el pronóstico de estas enfermedades. Por ello, es importante hacer un diagnóstico preciso y oportuno en un paciente con PTT, descartando causas alternativas de MAT, entre las que se encuentran las enfermedades del tejido conectivo, ya que el manejo terapéutico puede diferir. Asimismo, se debe tener en cuenta que el tratamiento estándar de la PTT es la plasmaféresis, pero el fracaso del intercambio plasmático debe estimular la reconsideración de opciones terapéuticas como el Rituximab, sobre todo si existe asociación con otras patologías autoinmunes, cuya efectividad convierten a este medicamento en una herramienta útil para mane-



jar esta patología tan compleja y con una elevada tasa de mortalidad.

En nuestro caso clínico, vemos dos entidades asociadas que son infrecuentes, con un curso evolutivo muy variable y que afectan diferentes órganos que pueden ser determinante de la mortalidad en estos pacientes. Por ello, es primordial hacer un seguimiento estrecho en estos pacientes.

En la actualidad, a pesar del avance en el diagnóstico de esta entidad, sigue existiendo un pequeño número de pacientes con MAT en los que el pronóstico es malo; esto nos debe concienciar de la búsqueda de causas secundarias de dicha enfermedad para ofrecerle al paciente todas las opciones de tratamiento disponibles.

REFERENCIAS

1. J. De la Rubia, E. Contreras, J. del río-Garma. Púrpura trombótica trombocitopénica. *Medicina Clínica*. 2011;136(12):534-540.
2. James N et al. *N Engl J Med* 2014;371:654-66.
3. J. Evan Sadler. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008 112: 11-18.
4. Furlan M et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1997;89:3097-3103.
5. AM Manadan et al. Thrombotic Thrombocytopenic purpura in the setting of Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004. 34:683-688.
6. Foley SR et al. A Canadian phase II study evaluating the efficacy of rituximab in the management of patients with relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2009; (112): S55-8.



PRESENTACIÓN ATÍPICA DE UN PACIENTE CON SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO T CD4 +.

Bourgeois García Monique, Castellanos Alonso Marta; Lado Cives Tamara; Cuello García Rebeca ; García de Coca Alfonso; Martínez García Gerardo; Peñarrubia Ponce María Jesús. Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico de Valladolid.

Paciente de 67 años de edad asintomática que es enviada por consulta para estudio de linfocitosis. Sin antecedentes médicos ni quirúrgicos de importancia.

Tratamiento habitual con simvastatina.

Exploración clínica ECOG 0 cavidad oral normal. No adenopatías periféricas en ningún territorio. Ruidos cardiacos rítmicos, ruidos respiratorios presentes sin agregados.

Abdomen blando no doloroso no masas ni megalias, extremidades no edemas, neurológico cociente orientada.

Ante la sospecha de síndrome linfoproliferativo crónico se solicita analítica completa con serologías, cuantificación de inmunoglobulinas , fenotipo, citogenética y biología molecular.

Frotis de sangre sangre periférica: hematies normales, plaquetas normales. linfocitos de tamaño mediano a grande , con citoplasma abundante y un núcleo con cromatina condensada.

Medula ósea: infiltración de médula ósea por un 29% de linfocitos de tamaño mediano citoplasma basofilos con vacuolas , nucleo de contorno regular sin evidencia de nucleolo. resto sin alteraciones.

FENOTIPO: 67% de células linfoides: CD34 2- negativo, HLA DR 2-negativo antígenos T CD2 1-positivo, CD3 1-positivo, CD4 1-positivo, CD5 1- positivo, CD7 positivo, CD 8 2-negativo CD 16 2-Negativo, CD57 1-positivo 50%, Cd11c2-negativo, CD25 2- negativo, CD56 1-positivo 50%.

Otros antígenos CD 26-, CD28+, CD27+, CD45RA-, CD45RO+ TCL1-/(75%), perforina-, granzyma- CD94 -, CD 279-

Linfocitos T normales 5.4% (CD4 2,6 CD8 1,6)

Síndrome linfoproliferativo T CD4+

Citogenética C-12, 14q32-IGH,13q34(LLC)ATM: NORMAL

P53 82%clonales

Biología molecular: se detectan dos picos de amplificación con características monoclonales. (reordenamiento bialelico. Datos sugerentes de células linfoides clonales de origen T.

Cuantificación de inmunoglobulinas Ig G 838mg/dl, Ig A 293, IgM 29,8 mg/dl

Serología VIH, VHB,VHC negativas.

TAC TORAX-ABDOMEN: pequeños ganglios axilares subcentimetricos de aspecto inespecífico. Pequeñas adenopatías en cadenas laterocervicales del cuello la mayoría menores de 1cm. Bazo 12.5cm (límite de la normalidad).Pequeños ganglios retroperitoneales subcentimetricos de carácter inespecíficos.

Revisión del diagnóstico clínico -citológico -citogenética y fenotípico:

A favor de SLP T CD4+: LPL-T expresión de TCL 1+ en un 75% de las células, datos en con-



tra no hay sobre expresión de CD7 y además la mitad de la población patológica son CD56+ y CD57+.

Morfología en sangre periférica de linfocitos grandes granulares variante hipogranular.
CON SOBRE EXPRESIÓN DE P53.

EVOLUCIÓN ANALÍTICA:

| JUNIO (DIAGNÓSTICO) | JULIO | SEPTIEMBRE | OCTUBRE |
|---|--|---|---|
| HB 13.8 | 13.6 | 13 | 12.5 |
| LEUCOCITOS 15.480 | 24.880 | 48.990 | 60.120 |
| PLAQUETAS 226.000 | 299.000 | 169.000 | 171.000 |
| LDH 333 YTRANSAMINASAS GOT 30, GPT48, GGT 73, FA 128 | LDH 508 TRANSAMINASAS GOT 48, GPT232, GGT 164, FA 190 | TRANSAMINASAS GOT 40, GPT39, GGT 90, FA 109 | LDH 833 TRANSAMINASAS GOT 41, GPT45 GGT 92, FA 104 |

En octubre de 2013 la paciente inicia síntomas B y progresivo aumento de la LDH 833 GOT 41, GPT 45 GGT 92, duplicación de linfocitos motivos por los cuales se inicia tratamiento con alemtuzumab durante 8 ciclos sin poder terminar tratamiento por toxicidad hematológica y progresión tumoral con infiltración cutánea cambiándose el tratamiento a chop sin ninguna mejoría y finalmente siendo exitus.

La leucemia linfocítica granular (LGLL) es un trastorno linfoproliferativo de bajo grado se caracteriza por la proliferación clonal de linfocitos granulares grandes (LGL) y reconocida por la OMS. El diagnóstico y tratamiento de estos pacientes es un reto debido a la limitada información de los estudios prospectivos. No se han establecido directrices para la terapia de primera línea siendo su curso en un 60% de los casos indolente con pronóstico favorable con supervivencia global media de más de 10 años, sin embargo un número reducido de pacientes con proliferación de linfocitos CD 3+ que expresan cd 56 tienen curso agresivo como el presentado por nuestra paciente.

Estas entidades poco frecuentes son auténticos retos para el diagnóstico a pesar de tener todas las herramientas necesarias citología, fenotipo, citogenética, biología molecular.

El interés morfológico de este caso radica en la clara evidencia morfológica con imágenes claras de esta patología conocida como indolente también imágenes de la infiltración cutánea en su progresión y su diagnóstico diferencial morfológico, fenotipo, genético ante una evolución clínica tan agresiva y con pobre respuesta al tratamiento

Bibliografía

Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the National Cancer Research Institute CLL206 trial. J Clin Oncol. 2012;30(14):1647-1655.

Dan Zhang¹ and Thomas P. Loughran Jr¹. Large granular lymphocytic leukemia: molecular pathogenesis, clinical manifestations, and treatment¹Hershey Cancer Institute, Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey, PA.



DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA DURANTE EL EMBARAZO

Reyes Rodríguez V¹, Eusebio-Ponce E¹, Bonis Izquierdo E¹, Campano García A¹, Cidoncha Morcillo B¹, Cantalapiedra Díaz A¹, De la Fuente Graciani I¹, García-Frade J¹.
Departamento de Hematología Hospital Universitario Río Hortega Valladolid.

Paciente mujer de 36 años de edad embarazada de 24 semanas que ingresa para estudio de pancitopenia severa, refiriendo astenia importante de unas dos semanas de evolución y hematomas espontáneos es días previos; no fiebre ni otra sintomatología por aparatos. No antecedentes personales ni familiares de interés. La exploración física es anodina, únicamente llama la atención la presencia de petequias aisladas en ambas extremidades inferiores. En la analítica sanguínea, hemoglobina 7.4 g/dl, leucocitos 600/mm³ (neutrófilos 200, linfocitos 500, monocitos 0, eosinófilos 0, basófilos 0), plaquetas 27.000/mm³, coagulación dentro de la normalidad, bioquímica sin alteraciones, salvo LDH 123 UI/L. Se realiza un frotis de sangre periférica en el que se aprecia anisopoiquilocitosis y algunas plaquetas grandes. Posteriormente, se practica una punción con aspirado de médula ósea en la que se identifica una médula ósea hiper celular a expensas de una población de promielocitos patológicos que supone el 65% del total contabilizado, y cuyos elementos muestran tamaño mediano-grande, núcleos inmduros frecuentemente escotados e, incluso, totalmente divididos en dos segmentos, citoplasma intensamente basófilo, conteniendo una numerosa y marcada granulación azurófila, que llega a ocultar en alguna células la basofilia citoplasmática y que, a veces, se acompaña de la presencia de “astillas”; serie blanca muy disminuida; serie roja relativamente bien representada; megacariocitos disminuidos. En la citoquímica se comprueba que el 100% de los promielocitos con positivos para mieloperoxidasa. Con estas pruebas se concluye que la médula ósea es compatible con leucemia aguda promielocítica (LPA). Tras estudio citogenético, se aprecia reordenamiento PML/RAR α , confirmando el diagnóstico de leucemia mieloide aguda con traslocación t(15;17) PML/RAR α FLT3+ y NPM-1-.

Las pruebas microbiológicas (serologías de virus y herpes, hemocultivos, antígeno de *Aspergillus* y urocultivo) son negativas.

Con el diagnóstico de Leucemia mieloide aguda-M3 clásica (LPA) y revisando la bibliografía, se decide iniciar tratamiento según protocolo PETHEMA LPA 2012 riesgo intermedio. Inicialmente, la paciente presenta ligero edema y cefalea que precisa tratamiento con dexametasona a dosis bajas; además, ocasionalmente, tiene episodios de epistaxis, gingivorragia y sangrado ginecológico, manteniendo controles ecográficos obstétricos dentro de la normalidad y estando en seguimiento en consulta de alto riesgo. Durante el tratamiento presenta también síndrome febril sin clara focalidad que responde de forma favorable con antibioterapia, ligera toxicidad digestiva y mucositis grado 2 OMS. Tras mejoría progresiva de cifras, sin blastos en sangre periférica y recuperación leucocitaria y plaquetar, se remite a consultas para seguimiento a día +36 de tratamiento, siguiendo en tratamiento con ATRA a dosis terapéuticas hasta la provocación del parto en la semana 34.

La paciente alcanza la remisión completa tras la quimioterapia de inducción, con enfermedad mínima residual negativa (EMR) por biopsia de médula ósea. Posteriormente, recibe tratamiento quimioterápico de consolidación x 3 ciclos, con buena tolerancia, comprobándose EMR negativa por citometría de flujo y biopsia de médula ósea, siendo PML/RAR α negativo. Así, inicia quimioterapia de mantenimiento durante dos años, estando la paciente actualmente en esta fase y con buena tolerancia al tratamiento.



Discusión

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una variante biológica y clínicamente distinta de la leucemia mieloide aguda (LMA). Se trata de la forma más maligna, con una supervivencia media inferior a un mes si no se trata; sin embargo, con la terapia de la que se dispone en la actualidad se asocia con la mayor tasa de curación de la enfermedad. El tratamiento en inducción de remisión, consolidación y mantenimiento, y puede abarcar de uno a dos años. Así, es muy importante comenzar el tratamiento con ácido trans-retinoico (ATRA) al sospechar el diagnóstico basado en criterios citológicos, aún sin haber sido confirmado definitivamente mediante genética, pudiendo posteriormente suspenderlo en caso de que no se confirme [1].

Un caso especial es el diagnóstico durante el embarazo, pues su incidencia se ha estimado en 1 cada 75.000 a 100.000 embarazos y su coexistencia es muy rara, existiendo pocos casos publicados en la literatura médica [2]. Plantea un desafío y manejo multidisciplinar entre el hematólogo, obstetra y neonatólogo, dependiendo el tratamiento del trimestre en el que se encuentre la paciente en el momento del diagnóstico. Durante el primer trimestre están contraindicados tanto el ATRA como el trióxido de arsénico (ATO), pues son altamente teratogénicos [3, 4]. Lo más importante en la determinación del tratamiento en este primer trimestre es si, una vez la paciente se encuentre hemodinámicamente estable, el embarazo terminará o no electivamente. Si la paciente quiere interrumpir el embarazo se puede iniciar tratamiento convencional con ATRA más quimioterapia. Si quiere continuarlo, la única opción de tratamiento disponible es quimioterapia sola. En comparación con los pacientes que reciben ATRA más quimioterapia, los que se tratan únicamente con quimioterapia presentan tasas de respuesta y supervivencia libres de progresión inferiores, así como mayores tasas de recaída y mayor riesgo de hemorragia debido a coagulopatía. La antraciclina de elección para las mujeres embarazadas es la daunorrubicina, pues la naturaleza lipofílica de la idarubicina puede aumentar la transferencia placentaria y la toxicidad fetal. Si con la quimioterapia sola se consigue la remisión y el embarazo continúa, durante el segundo o tercer trimestre se puede agregar ATRA [1 – 5].

Por su parte, si el diagnóstico tiene lugar en el segundo o tercer trimestre, existen dos opciones: inducción de remisión solo con ATRA y posponer la quimioterapia hasta después del parto o administración simultánea de ATRA más quimioterapia, ofreciendo ésta última mayor probabilidad de curación, pero suponiendo mayor riesgo de aborto espontáneo, prematuridad, bajo peso al nacer, neutropenia neonatal y sepsis. Las pacientes que sólo reciben ATRA tienen tasas similares de remisión, pero mayor hiperleucocitosis durante la inducción y mayores tasas de recaída, requiriendo monitorizaciones frecuentes con RT-PCR.

Tras el parto, la lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con quimioterapia o ATO [1].

Bibliografía

1. Uptodate. [base de datos en Internet]. Sep 09, 2016 [consultado 31 de enero de 2017]. Larson R. Initial treatment of acute promyelocytic leukemia in adults. <http://www.uptodate.com>.
2. López Sánchez JM, Fernández Hinojosa E, Contreras Virves M, Bautista Lorite A. Manifestación de leucemia promielocítica aguda en el embarazo. *Prog Obstet Ginecol*. 2011; 54(8): 428 – 430.
3. Carradice D, Austin N, Bayston K, Ganly P. Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Clin Lab Haem*. 2002; 24, 307 – 311.
4. Ganzitti L, Fachechi G, Driul L, Marchesoni D. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Fertility and Sterility*. 2010; 94(6): 2330.e5-e6.
5. Consoli U, Figuera A, Milone G, Meli C, Guido G, Indelicato F et al. Acute Promyelocytic Leukemia during Pregnancy: Report of 3 Cases. *Int J Hematol*. 2004; 79: 31 – 36.



NIVOLUMAB COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN LINFOMA DE HODGKIN RECIDIVANTE

Reyes Rodríguez V¹, Eusebio-Ponce E¹, Bonis Izquierdo E¹, Campano García A¹, Cidoncha Morcillo B¹, De la Fuente Graciani I¹, Cantalapiedra Díaz A¹, García-Frade J¹.
Departamento de Hematología Hospital Universitario Río Hortega Valladolid.

Mujer de 33 años de edad con antecedentes de Artritis reumatoide diagnosticada en marzo de 2014 de Linfoma de Hodgkin (LH) tipo esclerosis nodular estadio IIIBS, con derrame pericárdico compresivo sin compromiso hemodinámico. Recibió tratamiento quimioterápico tipo ABVD x 8 ciclos y radioterapia hasta diciembre de 2014, alcanzando remisión completa. En julio de 2015 se objetivó recaída confirmada por histología, por lo que se inició tratamiento quimioterápico de rescate tipo ESHAP, movilización y recogida de progenitores hematopoyéticos tras 2º ciclo, recibiendo, posteriormente, el tercer ciclo con buena respuesta. En PET de control previo TPH, se observó respuesta parcial, por lo que se decidió la administración de Brentuximab Vedotin a dosis de 1.8 mg/m² x 3 ciclos. Tras ello, se comprobó progresión de la enfermedad, con lo que se determinó el estudio HLA familiar y se trató con IGEV x 2 ciclos, tras lo que se objetivó enfermedad estable.

Ante refractariedad de la enfermedad se realiza, por carencia de familiar HLA idéntico o donante no emparentado, trasplante haploidéntico de su hermana en junio de 2016, con acondicionamiento tipo Fludarabina-Ciclofosfamida-Busulfán y ciclofosfamida postinfusión, obteniendo quimerismo completo sin datos de EICR.

En Resonancia Magnética Nuclear (Octubre/2016): Múltiples lesiones hepáticas de nueva aparición dispersas por ambos lóbulos que sugieren afectación por linfoma. Se completa estudio por PET donde se observa aumento en intensidad, tamaño y número de los focos hipermetabólicos sugerentes de infiltración y localizados en: Cadena laterocervical izquierda; cadena axilar derecha; hilio hepático y región retropancreática; retroperitoneo en niveles paraaórtico izquierdo, interaortocavo y paracavo derecho; cadenas ilíacas primitivas, externas e internas bilaterales. Focos hipermetabólicos en esqueleto óseo y de nueva aparición en su mayor parte, localizados en columna vertebral C2, T12, L3, S1, diáfisis humeral izquierda, arcos costales bilaterales, ambas palas ilíacas, sacro, pubis y cuello femoral derecho. Focos hipermetabólicos de nueva aparición en parénquima hepático y esplénico, compatibles con infiltración. Nódulos pulmonares en campo superior derecho inespecíficos y en lóbulo inferior izquierdo. La exploración sugería enfermedad metabólica en progresión.

Dada la refractariedad de la enfermedad a todos los tratamientos previos, incluido el trasplante alogénico, se decidió iniciar tratamiento de rescate con Anti-PD1 (Nivolumab) a dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas, con un total de 4 – 6 dosis a pesar del reciente TPH alogénico. Hasta la fecha ha recibido 6 ciclos de tratamiento con buena tolerancia, aunque con ligera toxicidad hepática, pero sin complicaciones inmunes y con datos iniciales prometedores. Actualmente presenta quimerismo completo y no tiene datos de EICR; está pendiente de nuevo PET.

Discusión.

El linfoma de Hodgkin es un linfoma de células B atípicas (células de Reed-Sternberg), caracterizado por un aumento de tamaño de los ganglios de una región del organismo que puede extenderse a otras áreas ganglionares, al bazo o a la médula ósea.



Una vez diagnosticado, el tratamiento depende del estadio y los factores de riesgo. La quimioterapia de elección en estadios avanzados, como es nuestro caso, es 6 a 8 ciclos de ABVD, vigilando la respuesta de la enfermedad, siendo BEACOPP una alternativa aceptable. El seguimiento del tratamiento, incorpora los hallazgos en tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET); deben controlarse a intervalos regulares para evaluar la enfermedad recurrente y las complicaciones a largo plazo de la terapia.

La mayoría de los pacientes alcanzará remisión tras el tratamiento de primera línea con o sin radioterapia. Las tasas de recaída van del 10 al 20% en estadios precoces o favorables y del 30 al 40% en avanzados; un 10 – 15% de los pacientes experimentan progresión de la enfermedad tras una respuesta inicial parcial [1]. La terapia de rescate puede lograr respuestas en el 50% de los casos, y consiste principalmente en quimioterapia combinada con radioterapia o quimioterapia de alta dosis y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con o sin radioterapia. Los pacientes con recaída tardía (más de 12 meses) y en los que la recaída se limita a un número de sitios sin síntomas constitucionales pueden ser tratados con quimioterapia de rescate similar a la primera línea, a menudo combinada con radioterapia.

La mayoría de los pacientes jóvenes en recaída va a recibir dos o tres ciclos de quimioterapia tipo ICE, PIB, miniBEAM, ESHAP o regímenes con gemcitabina, seguido de quimioterapia de alta dosis y TPH autólogo con o sin radioterapia. El objetivo es lograr una respuesta antes del trasplante. La respuesta de la enfermedad a la terapia se evalúa mediante PET-TC después del segundo o tercer ciclo de quimioterapia; si el PET es negativo demostrando quimiosensibilidad, se puede proceder al trasplante [2]. El TPH alogénico se suele ofrecer como terapia de rescate después de la recaída o progresión tras TPH autólogo y ocasionalmente en situación de quimiorresistencia tras QT de rescate, obteniendo remisiones a largo plazo en un grupo selecto de pacientes [3].

Se han evaluado tres formas de terapia biológica en pacientes con linfoma de Hodgkin: inmunotoxinas, inmunoterapia e inmunoterapia adoptiva. Brentuximab vedotin (inmunotoxina anti CD30) se utiliza tras fracaso de TPH autólogo o de al menos dos regímenes de quimioterapia con múltiples agentes que no son candidatos a trasplante. El valor del Rituximab en el linfoma de Hodgkin clásico es incierto, bien constatado en la forma nodular no clásica, se necesitan ensayos prospectivos en otras situaciones. La inmunoterapia adoptiva, consiste en el aislamiento e infusión de células con actividad antitumoral significativa dada la exquisita especificidad de los linfocitos T citotóxicos.

Las células de Reed-Sternberg sobreexpresan ligandos de muerte programada 1 (PD-1), conduciendo a la evasión del sistema inmune, con lo que los fármacos que bloquean a PD-1 pueden permitir que las propias células T del paciente identifiquen y eliminen mejor las células tumorales. Dados los buenos resultados en los ensayos realizados con anticuerpos anti PD1 (Nivolumab y Pembrolizumab) [4-6] en enfermedad recidivante o refractaria con escasas posibilidades terapéuticas se ha estimado su uso para los pacientes con LH clásico que ha recidivado o progresado después del TPH autólogo y brentuximab vedotin tras el trasplante [2] su uso tras TPH alogénico ha conllevado problemas de reactividad inmune y exacerbación de EICR a considerar, si bien manteniendo su eficacia en la mayoría de los casos [7-8].

Con estos fármacos, como se ha visto en su uso en tumores sólidos, existe un problema para el seguimiento, pues producen respuestas atípicas caracterizadas por la progresión temprana de las lesiones existentes, seguidas posteriormente de respuesta, o por el desarrollo de nuevas lesiones, con o sin reducción del tumor en otras regiones. Así, en la actualidad, no está claro cómo identificar y distinguir estas reacciones de una verdadera progresión de la enfermedad para no



interrumpir prematuramente un tratamiento que aporta claros beneficios clínicos [9]. Existe experiencia con este tipo de respuestas en tumores sólidos, pero no en el caso de pacientes con linfoma [10]. Por esta razón, ha sido necesaria una modificación provisional de los criterios de Lugano, especialmente en lo que respecta a la progresión de la enfermedad, estableciendo unos nuevos criterios de respuesta del linfoma a la terapia inmunomoduladora (LyRIC). Ésta última introduce una nueva categoría de respuesta llamada respuesta indeterminada (IR) con tres subcategorías. El aumento de la actividad inmune en el lugar del tumor puede manifestarse por la captación de FDG, por lo que, por sí sólo, un incremento de la avidéz por FDG en una o más lesiones sugestivas de linfoma sin concomitancia de aumento de tamaño de las lesiones no constituyen progresión de la enfermedad. En cualquiera de los tres casos anteriores es obligatoria una repetición de pruebas de imagen 12 semanas después, reevaluando la respuesta y considerando una verdadera progresión de la enfermedad si el SPD de la lesión ha aumentado aún más [9].

Bibliografía

1. Uptodate. [base de datos en Internet]. Oct 19, 2016 [consultado 31 de enero de 2017]. Horwitz S, Yahalom J. Initial treatment of advanced (stage III – IV) classical Hodgkin lymphoma.
2. Uptodate. [base de datos en Internet]. Dec 13, 2016 [consultado 31 de enero de 2017]. Canellos G. Second and third line chemotherapy regimens and biologic therapy for relapsing or resistant classical Hodgkin lymphoma.
3. Uptodate. [base de datos en Internet]. May 17, 2016 [consultado 31 de enero de 2017]. Laport G. Hematopoietic cell transplantation in classical Hodgkin lymphoma.
4. Ansell et al PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or refractory Hodgkin's Lymphoma NEJM 2015; 372: 311-19
5. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, Snyder ES, Ricart AD, Balakumaran A, Rose S, Moskowitz CH. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure Journal of Clinical Oncology 2016 34:31, 3733-3739
6. Younes A et al Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial The Lancet Oncology Vol 17; 9 :1283 – 1294
7. Herbaux C et al Nivolumab Is Effective and Reasonably Safe in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Study from the Lysa and SFGM-TC. Blood 2015: 126: 3979
8. Yared et al Major clinical response to nivolumab in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation Bone Marrow Transplant. 2016;51:850-2.
9. Cheson B, Ansell S, Schwartz L, Gordon L, Advani R, Jacene H, Hoos A, Barrington S, Armand P. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood. 2016; 128(21): 2489 – 2496.
10. Chiou V, Burotto M. Pseudoprogression and Immune – Related Response in Solid Tumors. Journal of Clinical Oncology. 2015; 33(31): 3541 – 3543.



ENFERMEDAD HEMOLÍTICA GRAVE DEL RECIÉN NACIDO POR ISOINMUNIZACIÓN ANTI-D

Dueñas V.¹, Gonzalez L.², Gutierrez S.², Martín A.², Abaigar P.³, De Frutos C.⁴, Herraiz I.⁵

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos; ²Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Burgos; ³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Burgos;

⁴Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Burgos;

⁵Servicio de Ginecología y Obstetricia (Unidad de Medicina Fetal). Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción

La Enfermedad Hemolítica del Feto-Recién Nacido (EHFRN) se relaciona con una importante morbimortalidad perinatal. Por ello se hace imprescindible identificar los casos de isoinmunización materno fetal mediante un estrecho control y seguimiento de las gestantes; así como una estrategia preventiva adecuada en las gestantes de alto riesgo.

Gracias a la inmunoprofilaxis anti-D, la prevalencia de la EHFRN ha disminuido en las últimas décadas; no obstante, con el aumento de la población inmigrante, atendemos mujeres procedentes de países en vías de desarrollo donde existe una falta de atención prenatal adecuada y una insuficiente correcta administración de IgRh.

Descripción del caso clínico

Mujer de 35 años, natural de Rumanía, sin antecedentes patológicos crónicos de interés ni antecedentes transfusionales, que presenta los siguientes antecedentes obstétricos:

- 2 abortos precoces (primer trimestre) (años 2000 y 2004) y una muerte fetal a las 20 semanas de gestación (año 2006) en Rumanía, sin recibir profilaxis anti-D.
- 4ª gestación (año 2011), seguimiento en el Hospital General Yagüe de Burgos, aloinmunización severa por anti-D tratada con inmunoglobulinas iv (IGIV) y plasmaféresis. Cesárea a las 32 semanas de gestación por anemia fetal moderada (Hb 9-10 gr/dL). El RN presentó una Hb de 11 gr/dL al nacimiento y precisó exanguinotransfusión a la hora de vida.
- 5ª gestación (año 2016), seguimiento en el Hospital Universitario de Burgos. Detección en el 1º trimestre aloinmunización por anticuerpos RH de especificidad anti-D a títulos elevados (>1/4000). RN coombs directo positivo con enfermedad hemolítica del recién nacido.

Presentamos el estudio, seguimiento y tratamiento de la isoinmunización anti-D y EHRN de la 5ª gestación.

Resultados estudio y seguimiento

Estudio materno: grupo sanguíneo O; factor Rh negativo; fenotipo ccee kell negativo; escrutinio de anticuerpos irregulares positivo con identificación de anti-D en el panel de identificación anti-globulina a títulos mayores de 1/4000.

Estudio paterno: genotipo DCe/DCe.

Genotipo Rh(D) fetal en plasma materno: RHD positivo.

Tratamiento materno: dada la gravedad del caso, con el objetivo de evitar la muerte fetal evolución a hidrops, a la espera de poder realizar una cordocentesis y posible transfusión intraútero a partir de la semana 20 de gestación, se realizaron plasmaféresis por el Servicio de Nefrología y

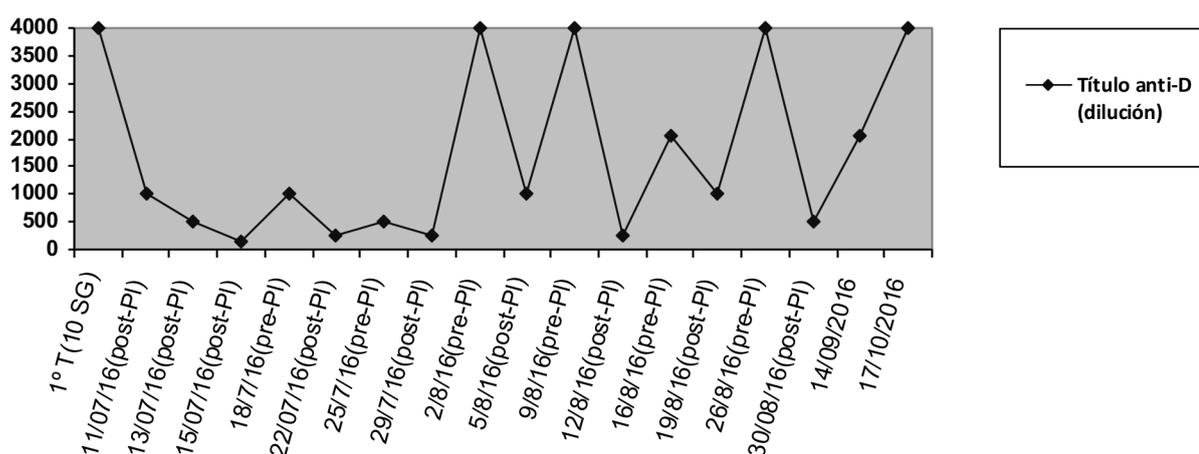


tratamiento con gammaglobulinas desde la semana 14 de gestación.

Inicialmente plasmaféresis de 3000 ml en un intervalo de 48 h (días 1,3 y 5), seguidos de la administración de IGIV a dosis de 1gr/Kg (70 gr) (día 5).

A las 16 semanas de gestación, tras plasmaféresis intensivas y estabilización de títulos pre-plasmaféresis en valores de 1/1024 pasamos a 2 sesiones de plasmaféresis semanales con 1.5 volúmenes de intercambio plasmático por sesión (4500 cc de plasma) e infusión de inmunoglobulinas a 1 gr/Kg tras la 2ª sesión, manteniendo valores medios de título de anti-D en torno a 1/600 hasta la semana 21 de gestación.

Títulos seriados de anti-D y plasmaféresis



Control de valoración fetal: a partir de las 16 semanas de gestación pasa a la consulta de FPF para control semanal del bienestar fetal mediante ecografía y medición de flujo de arteria cerebral media.

| Semanas de gestación | VPS ACM (cm/seg) | MoM |
|----------------------|------------------|------|
| 15+5 (29/7/16) | 27 | 1.27 |
| 17+2 (8/8/16) | 31 | 1.34 |
| 18+1 (16/8/16) | 30 | 1.27 |
| 19+2 (22/8/16) | 29 | 1.18 |
| 20 (29/8/16) | 29 | 1.18 |
| 21+4 (7/9/16) | 34 | 1.27 |
| 22+4 (14/9/16) | 34 | 1.19 |
| 23+4 (21/9/16) | 40.9 | 1.37 |
| 24+4 (28/9/16) | 45 | 1.44 |
| 25+4 (5/10/16) | 41.9 | 1.28 |
| 26+5 (13/10/16) | 48 | 1.39 |
| 27+5 (20/10/16) | 53.7 | |
| 28+2 (24/10/16) | 51 | 1.37 |
| 29+2 (31/10/16) | 54.5 | |
| 30+2 (7/11/16) | 57 | 1.4 |
| 31+3 (16/11/16) | 68-70 | 1.59 |
| 33+5 (1/12/16) | 126-120-118 | 2.38 |



En la semana 31+3 con VPS ACM de 68-70 cm/seg (1.54 MoM) se remite al H. Doce de Octubre para medir el grado de anemia mediante cordocentesis y valoración de transfusión sanguínea intrauterina. Se extrajeron 3 ml de vena umbilical y la concentración de hemoglobina (Hb) fetal fue de 9.4 gr/dL. Dado que la anemia fetal se encontraba en el rango de anemia leve por el momento no precisó transfusión sanguínea y se propuso control en una semana.

En la semana 32 (23/11/16) se repite el procedimiento de cordocentesis y con una Hb fetal de 9.3 gr/dL (anemia moderada para la edad gestacional) se realiza transfusión intrauterina obteniendo una Hb post-transfusional de 12.7 gr/dL.

En la semana 33+5 se objetiva VPS ACM de 126 (2.38 MoM) compatible con anemia severa y se realiza cesárea urgente por RCTG poco tranquilizador.

Estudio Recién nacido (RN): grupo sanguíneo O, factor Rh positivo, coombs directo positivo, identificación de anti-D a títulos elevados (>1/4000) en eluido.

Evolución RN y manejo transfusional: en el momento del nacimiento presenta una Hb 6.3 gr/dL y una bilirrubina total 11.3 mg/dl (bilirrubina indirecta 10.8 mg/dL) por lo que ante una hiperbilirrubinemia grave se inicia fototerapia intensiva con 5 lámparas mientras se prepara la exanguinotransfusión. Se realiza exanguinotransfusión con un volumen de recambio de doble volemia (90 ml/kg-400ml) con hematíes leucodepleccionados O negativo irradiados de menos de 24 h y reconstituidos con plasma AB negativo. Tras la misma, presenta una bilirrubina total de 12 mg/dl, por lo que se aumenta fototerapia a 6 lámparas y se administra una 1ª dosis de IGIV. La Hb tras el procedimiento asciende hasta 16.1 gr/dL.

Pese a dichas medidas, presenta anemia progresiva descendiendo la Hb hasta 11.4 gr/dL y se mantiene aumento progresivo de los niveles de bilirrubina por encima de 0.5 mg/dl/h, llegando nuevamente a niveles de 13.1 mgr/dl en las primeras 24 horas de vida, por lo que se realiza una 2ª exanguinotransfusión con el mismo volumen de recambio y producto transfundido y se administra 2ª dosis de IGIV. Tras la 2ª exanguinotransfusión, los niveles de bilirrubina descienden hasta 7.6 mg/dl, manteniéndose fototerapia intensiva con 6 lámparas. La Hb asciende hasta 13.3 gr/dL y se mantiene posteriormente por encima de 11 gr/dL.

El 2º día de vida continúa con aumento paulatino de los niveles de bilirrubina hasta un máximo de 11 mg/dl, por lo que se indica una 3ª dosis de IGIV. Posteriormente presenta niveles de bilirrubina mantenidos menores de 10 mg/dl (por debajo de la indicación exanguinotransfusión y de repetir IGIV), permitiendo retirada progresiva de la fototerapia a partir del 4º día de vida hasta retirada definitiva a los 9 días de vida. No precisa fototerapia posteriormente y al alta presenta una bilirrubina transcutánea de 8.2 mg/dl.

Desde su ingreso se realiza de forma seriada el Score de BIND como escala para objetivar la presencia de encefalopatía por hiperbilirrubinemia, siendo 0-1 en la primeras 24 h d vida y de 0 posteriormente. Las exploraciones neurológicas seriadas son normales para su edad gestacional y los estudios complementarios INVOS cerebral, ecografía transfontanelar a las 20 horas de vida y a los 14 días de vida y el PEATCa (ambos oídos) a los 8 días han sido normales.

A los 13 días de vida presenta una anemia tardía hiporregenerativa (Hb 11 g/dl; reticulocitos 1.4%) por lo que se pauta darbopoyetina subcutánea 5µgr/Kg (10 mcg/semana) durante 6 semanas y suplementos orales de hierro (glutaferro gotas 0.2 cc/12 horas).

En la última revisión (9/2/17) con 2 meses y medio de edad cronológica (1 mes edad corregida) presenta una Hb 9.4 gr/dL sin signos clínicos de anemia, manteniéndose tratamiento con hierro oral hasta la próxima revisión.



Conclusiones

Aunque la aloinmunización anti-D en gestantes es baja debido a la inmunoprofilaxis anti-D, se continúan presentando casos como el descrito por no recibir una correcta administración de la gammaglobulina anti-D. En estos casos, es muy importante primeramente el consejo genético de cara a futuras gestaciones e imprescindible un control de la valoración del bienestar fetal mediante ecografía, medición del flujo de la arteria cerebral media y cordocentesis para una medición exacta del grado de anemia fetal.

En nuestro caso, el tratamiento materno con plasmaféresis e inmunoglobulinas ha podido evitar una muerte fetal antes de las 20 semanas de gestación, que es cuando se pueden realizar transfusiones intrauterinas.

Desde el diagnóstico, es fundamental un abordaje multidisciplinar, con un seguimiento conjunto entre los Servicios de Ginecología y Obstetricia, Hematología y posteriormente desde el momento del parto el Servicio de Pediatría.



