

LIBRO DE CASOS CLÍNICOS

SCLHH

II JORNADAS

RESIDENTES

🔴 BURGOS

29-30 de noviembre de 2024
Hotel NH Collection Palacio de Burgos



Organiza



SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



II JORNADAS RESIDENTES

ISBN: 978-84-09-67347-6

ÍNDICE

- 1 ¿De dónde viene esa fiebre? Nódulos cutáneos en leucemia mieloblástica aguda** 5

Fuertes, Pilar (1); Aguilar Montserrat, Gerardo Xavier (1); Gamazo León, Marina (1); Gómez García, Lara María (1); Tamayo Velasco, Álvaro (1).

(1) Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid
- 2 Anemia persistente en paciente con mieloma múltiple en respuesta completa tras terapia CAR-T** 9

Santos Marcos, Carmen(1); Nuñez Medina, Paola (1); Fonseca Santos, Marta (1); Azibeiro Melchor, Raúl (1); Rey Bua, Beatriz (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 3 Cuando el calentamiento global llama al busca del hematólogo** 12

Malaver Campos, Rafael José (1); Puerta Vázquez, Carlos (1); Perales Cia, Íñigo (1); Osorio Manyari, Miguel Ángel (2); García Barcelar, Ana(1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (2) Complejo Asistencial de Segovia
- 4 Ecos de infección: Un viaje a través de un enigma hematológico** 16

Quintana Bravo, Lydia (1); Cuzco Cevallos, Alex Javier (1); Delgado Torres, Jhoana Carolina (1); De Vicente Cámara, María Pilar (1); Díaz Gálvez, Francisco Javier (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Burgos
- 5 Enfermedad Hemolítica del recién nacido por aloinmunización Anti-C. ¿Qué pasa con la lactancia materna?** 20

Osorio Manyari, Miguel (1); Herraes Albendea, Mar (1); Carvajal Altamiranda, Stefania (1); Gonzalez Gonzalez, Sara (1); Mendoza Zambrano, Bianca (1)

(1) Complejo Asistencial de Segovia
- 6 Hemoglobina Himeji, un hallazgo casual** 23

Mendoza Zambrano, BR (1); Osorio Manyari, MA (1); Carvajal Altamiranda, S (1); González González, S (1); Galán Alvarez, MP (1)

(1) Complejo Asistencial de Segovia
- 7 La paradoja de las plaquetas** 27

Clavo Martín, Diego (1); Zapata Tapia, Evelyn (1); González Porras, Jose Ramón (1); Bastida Bermejo, Jose María (1); Fernández Sánchez, Adolfo (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 8 Necesito un avión urgente para recoger sangre** 30

Fernández Sánchez, Adolfo (1); Fuentes Morales, Cristina Teresa (1); Fonseca Santos, Marta (1); Martín Mateos, María Luisa (1); López Parra, Miriam (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 9 Recambio eritrocitario en el manejo de complicaciones agudas de la enfermedad de células falciformes en un paciente pediátrico** 34

Aguilar Monserrate, Gerardo Xavier (1); Fuertes García, P (1); León Gamazo, M (1); De la Fuente Graciani, I (1); Pérez Gonzalez, S (1)

(1) Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- 10 Síndrome de Bazex: Una enfermedad paraneoplásica infrecuente.** 39

González González, Sara (1); Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1); Carvajal Altamiranda, Stefania (1); Osorio Manyari, Miguel Ángel (1); Torres Tienza, Ana (1)

(1) Complejo Asistencial de Segovia

11 Soy Grupo 0 y no me dejan donar	43
Fuentes-Morales, Cristina Teresa (1); Fernández-Sánchez, Adolfo (1); Martín-Mateos, Maria Luisa (1); Lopez-Parra, Miriam (1); Fonseca-Santos, Marta (1) (1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca	
12 Una sorpresa en el Quirófano	47
Cuzco Cevallos, Alex Javier (1); Delgado Torres, Jhoana Carolina (1); Quintana Bravo, Lydia (1); Alvarez Nuño, Rodolfo (1); Díaz Gálvez, Francisco Javier (1) (1) Complejo Asistencial Universitario de Burgos	
13 Bailando en la Niebla: Desentrañando la Neumonía	52
Hernández Durán, Marta (1); Llopis Giménez, Alejandro (1); De las Heras Sacedo, Henar (1); González Mena, Beatriz (1); Carpizo Jiménez, Natalia (1) (1) Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid	
14 Abre los ojos	56
De las Heras Sacedo, Henar (1); Llopis Giménez, Alejandro (1); Hernández Durán, Marta (1); Carpizo Jiménez, Natalia (1); Bourgeois, Monique (1) (1) Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid	
15 Batalla contra la infección	61
Delgado Torres, Jhoana Carolina (1); Cuzco Cevallos, Alex Javier (1) Quintana Bravo, Lydia (1); Dueñas Hernando, Virginia (1) Díaz Gálvez, Francisco Javier (1) (1)Complejo Asistencial Universitario de Burgos	
16 Coagulopatía en lactante de un mes	65
Martin García, Andrea (1); Jano Fernández, Virginia (1); Echevarría Lorenzo, Leyre (1); Díaz Villafaña, Janire (1); Francisco Ravelo, Eloy (1) (1) Complejo Asistencial Universitario de León	
17 El arte de ver	68
Llopis Giménez, Alejandro (1); de las Heras Sacedo, Henar (1); Hernández Duran, Marta (1); Campano García, Ana (1); Bourgeois, Monique (1) (1) Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid	
18 Síndrome del mentón entumecido como primera manifestación de un linfoma de Burkitt: a propósito de un caso	72
Carvajal Altamiranda, Stefania (1); Osorio Manyari, Miguel Ángel (1); González González, Sara (1); Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1); Galán Álvarez, Maria Pilar (1) (1) Complejo Asistencial de Segovia	
19 Trombocitopenia a estudio	77
Echevarría Lorenzo, Leyre (1); Jano Fernández, Virginia (1); Martín García, Andrea (1); Díaz Villafaña, Janire (1); Francisco Ravelo, Melchor Eloy (1) (1) Complejo Asistencial Universitario de León	
20 Masa presacra a estudio en paciente pediátrico	82
Díaz Villafaña, Janire (1); Francisco Ravelo, Melchor Eloy (1); Sánchez-Real Linacero, Javier (1); Fuertes Núñez, Marta (1); Rondón García, Filomeno Edwig (1) (1) Complejo Asistencial Universitario de León	
21 Trombocitopenia y anemia en un antiguo conocido	86
Puerta Vázquez, Carlos (1); Zapata Tapia, Evelyn Gabriela (1); García Jaén, Pablo (1); Nuñez Medina, Paola (1); González Porras, Jose Ramón (1) (1) Complejo Universitario de Salamanca	

1 ¿De dónde viene esa fiebre? Nódulos cutáneos en leucemia mieloblástica aguda

Fuertes, Pilar (1); Aguilar Montserrat, Gerardo Xavier (1); Gamazo León, Marina (1); Gómez García, Lara María (1); Tamayo Velasco, Álvaro (1).

(1) Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Antecedentes personales

Mujer de 61 años, natural de Cuba. NAMC.

Hipotiroidismo en tratamiento.

Historia Clínica

Paciente de 61 años que presenta un cuadro de astenia y debilidad de un mes de evolución, acompañado de tiritona y escalofríos. Sin claro foco infeccioso. Niega otra sintomatología. Se realiza anamnesis dirigida y exploración física por aparatos ,ambas sin hallazgos.

Analíticamente presenta Hb 5.4 mg/dL, leucocitos 32.880/ μ L (9180N/ μ L , 18420/ μ L monocitos, 4580/ μ L linfocitos), plaquetas 97000/ μ L . A destacar LDH 807 U/L, PCR 10 mg/L. En el frotis en sangre periférica se observa un 65% de blastos de estirpe mieloide. Se decide ingreso para continuar estudio por sospecha de leucemia aguda que fue confirmada posteriormente con estudio medular. Se diagnostica de leucemia mieloide aguda con mutación NPM1 según la WHO 2022 y Leucemia mieloide aguda con NPM1 mutado según la ICC 2022. Asociando FLT3-ITD mutado por lo que se decide inicio de tratamiento con protocolo PETHEMA LMA-NPM1 2017 (con la adición de Midostaurina desde D8-D21).

Evolución

La paciente presenta un primer pico febril en el día +3 del tratamiento, que ante ausencia de clínica sin elevación de reactantes de fase aguda (RFA) se asoció a la administración de Citarabina. Se sacaron hemocultivos y un urocultivo. Horas después, la paciente presenta otro pico febril con tiritona por lo que se decide iniciar Ceftriaxona 2g/24h.

El día +4 de tratamiento se inicia profilaxis antifúngica con posaconazol, con monitorización estrecha de toxicidad cardíaca. Ese mismo día nuestra paciente comenzó a aplasiarse con 1.100N/ μ L , Hb 8.5g/dL, plaquetas 50.000/ μ L .

En el día +6 la paciente desarrolló un rash cutáneo pruriginoso que se atribuyó a la citarabina. Se instauró tratamiento sintomático con corticoides tópicos y antihistamínicos y, ante la falta de documentación microbiológica, ausencia de fiebre 3 días y descenso de RFA se decidió suspender la ceftriaxona.

En el día +7 presentó un cuadro de deposiciones diarreicas acompañado de dolor abdominal manteniéndose afebril. Se sacó estudio microbiológico completo. El cuadro persistió y en el día +9 comenzó con febrícula de 37.6°C, analíticamente estaba con 150N/ μ L y PCR 2 mg/L. Ante la continuidad de síntomas y con neutropenia profunda, en el día +10 se inició antibiote-

rapia empírica con Piperacilina-Tazobactam. Tras 48h de antibioterapia se resolvió el cuadro diarreico y los episodios febriles manteniendo una neutropenia profunda con $20N/\mu L$ y una PCR $51.2mg/L$.

El día+14 se realizó AMO compatible con aplasia postquimioterapia. En el día+19, dado que no había documentación microbiológica y la paciente no presentaba fiebre ni elevación de RFA en los últimos tres días, estando asintomática y afebril se decidió retirar antibioterapia de amplio espectro.

En el día+20 se observó la aparición de pequeñas lesiones eritematosas y pruriginosa en la zona facial, coincidiendo con náuseas y deposiciones diarreicas de nuevo. Analíticamente mantenía la aplasia profunda profunda (neutropenia $10N/\mu L$, Hb $8.3g/dL$, plaquetas $11.000/\mu L$) con PCR $35 mg/L$. Esa noche presentó febrícula de $37.3^{\circ}C$. En el día +21 persistían las náuseas y las lesiones cutáneas estaban en aumento además de inflamación en los senos paranasales y periorbitales. La paciente negaba tos ni expectoración, odinofagia o disnea pero comenzó con una cefalea a nivel occipital de características migrañosas, sin focalidad neurológica. Se realizó un TAC facial por sospecha de posible infección de senos paranasales en el que no se observó ocupación además de una interconsulta a dermatología para biopsiar las lesiones. Durante la tarde la paciente presentó otro pico febril de $38^{\circ}C$ con tiritona por lo que se inició antibioterapia empírica con piperacilina-tazobactam. Las lesiones cutáneas continuaban en aumento y se extrajeron hemocultivos, urocultivo, serologías de fiebre de origen desconocido y una radiografía de tórax, sin hallazgos significativos.

En el día +22 la paciente presentó otro pico febril con tiritona, manteniendo estabilidad hemodinámica. Las lesiones cutáneas continuaban en aumento, mientras que la inflamación a nivel nasosinusal y ocular persistía. Analíticamente continuaba neutropénica con RFA en ascenso (PCR $88 mg/L$). Se inició Ambisome a $3 mg/kg/día$ por sospecha de infección fúngica de brecha rino-orbitaria.

En el día +23, la paciente continuaba con elevación de RFA (PCR de $110 mg/L$) manteniendo las lesiones cutáneas y la febrícula. Ese día se recibió el resultado de la biopsia, que reveló hidradenitis ecrina neutrofílica, asociada a vasculitis linfocitaria.

Ante los hallazgos, se suspendió el Ambisome y se administró corticoides tópicos para mejorar los síntomas. En los días siguientes, los RFA descendieron, la inflamación facial mejoró y los picos febriles desaparecieron a los 5 días de iniciarse el cuadro cutáneo, las lesiones cutáneas comenzaron a regresar.

Discusión

La hidradenitis ecrina neutrofílica es una dermatosis inflamatoria infrecuente y autolimitada que afecta predominantemente a pacientes oncohematológicos en relación con la quimioterapia (1).

Aunque se desconoce su fisiopatología exacta, se postula que la acumulación de agentes quimioterapéuticos o sus metabolitos tóxicos en las glándulas ecrinas puede desencadenar una inflamación neutrofílica secundaria (2)

Esta dermatosis suele manifestarse entre 7 y 10 días después del inicio del ciclo de quimioterapia, siendo la citarabina uno de los fármacos más frecuentes. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de pápulas y placas eritematoedematosas en tronco, cara y extremidades, que pueden acompañarse de fiebre, neutropenia y elevación de reactantes de fase aguda en ausencia de documentación microbiológica. (3).

El caso actual nos muestra un paciente que comenzó con el cuadro en el día+20 de tratamiento. Al ser una LMA en inducción, llevar la profilaxis con posaconazol y comenzar con la clínica rinoorbitaria se sospechó de una posible infección de brecha

fúngica, por lo que se inició terapia con Ambisome.

Basándonos en la literatura, esta dermatosis no requiere tratamiento, más que sintomático con corticoesteroides. Tiende a resolverse tras 7-10 días espontáneamente, pero con la posibilidad de recurrencia.

Se concluye que la hidradenitis ecrina neutrofílica es una entidad clínica poco frecuente que debe ser considerada en la evaluación de pacientes oncohematológicos. Su presentación inicial puede confundirse con una infección invasiva, por lo que es imprescindible conocerla y considerarla. La sospecha clínica de la entidad es fundamental para realizar un correcto manejo y evitar el uso innecesario de antibioterapia.

Bibliografía

1. Vista de Hidradenitis ecrina neutrofílica secundaria a quimioterapia [Internet]. Org.ar. [citado el 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/1817/997>
2. Rodríguez Bujaldon A, Vázquez C, Jiménez-Puya R, Galán M, Vélez A, Moreno JC, et al. Hidradenitis ecrina neutrofílica secundaria a tioguanina en paciente neutropénico. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2005 [citado el 13 de octubre de 2024];96(9):583–5. Disponible en: <https://actasdermo.org/es-hidradenitis-ecrina-neutrofílica-secundaria-tioguanina-articulo-13081643>
3. Sarriugarte Aldecoa-Otalora J, Agulló Pérez A, Nova Camacho LM. Hidradenitis neutrofílica ecrina en un paciente con síndrome mielodisplásico. Medicina Clínica Práctica [Internet]. 2019;2(3):54–5.

Imagen tabla 1



Lesiones al inicio del cuadro.

Imagen tabla 2



Lesiones al inicio del cuadro.

Imagen tabla 3



Lesiones en Resolución

Imagen tabla 4



Lesiones en Resolución

2 **Anemia persistente en paciente con mieloma múltiple en respuesta completa tras terapia CAR-T**

Santos Marcos, Carmen(1); Nuñez Medina, Paola (1); Fonseca Santos, Marta (1); Azibeiro Melchor, Raúl (1); Rey Bua, Beatriz (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción

Actualmente, el mieloma múltiple sigue siendo una enfermedad incurable. En la última década se han incorporado terapias innovadoras, como es el caso de la terapia CAR-T anti-BCMA, aumentando la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, estos avances pueden asociarse con efectos adversos, incluyendo un incremento en la incidencia de neoplasias mieloides relacionadas con las terapias citotóxicas recibidas previamente. Aunque es una complicación infrecuente, adquiere relevancia por su pronóstico adverso a corto plazo (1,2).

Historia Clínica, Hematológica y Antecedentes

Se trata de un varón de 49 años con antecedente relevante de un infarto agudo de miocardio en julio de 2016 tratado con angioplastia. Se diagnosticó en septiembre 2016 de un MIELOMA MÚLTIPLE IgG Kappa ISS-I, ISS-R-II, R2-ISS-III, con lesiones líticas múltiples y citogenética de alto riesgo (delección 17p y ganancia de 1q).

Recibió primera línea con bortezomib-talidomida-dexametasona y doble trasplante autólogo en 2017 alcanzando muy buena respuesta parcial (MBRP). Progresó en abril-2019 iniciándose segunda línea con carfilzomib-lenalidomida-dexametasona (KRd), consiguiendo de nuevo MBRP. Completó 18 ciclos seguido de mantenimiento con lenalidomida hasta junio 2021, cuando se objetivó de nuevo progresión. Se incluyó dentro del ensayo clínico CARTITUDE-4, recibiendo el 16/11/2021 terapia CAR-T (Ciltacabtagene Autoleucel) en situación de respuesta parcial (RP) tras tratamiento puente con Daratumumab-Pomalidomida-dexametasona. Como única complicación relevante presentó un SLC grado I persistente resuelto tras una dosis de Tocilizumab.

El paciente alcanzó respuesta completa (RC) tras la terapia con CAR-T, la cual mantuvo durante casi 3 años.

Enfermedad actual

En abril de 2024 (mes 30 post CAR-T) acudió a consulta de rutina refiriendo astenia, incremento de coxalgia en relación con necrosis avascular femoral conocida y presentaba como hallazgos analíticos anemia grado 2 microcítica e hipocrómica, neutropenia grado 1 y discreta ferropenia, por lo que se iniciaron suplementos de hierro oral. Se realizó reevaluación tras 1 mes objetivándose empeoramiento de las citopenias con anemia grado 3 y neutropenia grado 2, sin ferropenia, por lo que se solicitó un frotis de sangre periférica observándose signos de displasia. Ante estos hallazgos se decidió ampliar el estudio diagnóstico.

Pruebas Complementarias

REEVALUACIÓN MIELOMA: respuesta completa (bioquímica y por PET-TAC)

MÉDULA ÓSEA (18/06/2024):

-CITOMORFOLOGÍA: celularidad mediana. Serie megacariocítica adecuadamente representada con rasgos displásicos en el 60%. Serie blanca con escasa representación aunque también displásica (25%). Serie eritroide hiperplasiada, sin displasia. Tinción de Perls con incremento del depósito de hierro y presencia de sideroblastos (8% en anillo). Compatible con síndrome mielodisplásico (SMD) sin exceso de blastos.

-CITOGENÉTICA: existen dos clones que presentan en común una pérdida en 5q. Además, un clon tiene monosomía del 7 y un cromosoma en anillo, mientras que el otro tiene una pérdida del brazo largo del 7 y del 20. Compatible con un cariotipo complejo.

-BIOPSIA: Médula hipercelular con rasgos dismórficos en serie megacariocítica. Blastos: 2%. Refuerzo leve de la trama reticulínica (MF-1).

Diagnóstico, tratamiento y evolución

Por tanto, se confirmó el diagnóstico de neoplasia mielóide relacionada con terapia previa (NMRT) tipo SMD sin exceso de blastos con displasia megacariocítica y gránulo-monocítica (OMS 2022) con cariotipo complejo e IPSS-R: 5(ALTO).

Dado el alto riesgo, se decidió realizar trasplante alogénico sin terapia puente y se llevó a cabo el tipaje HLA del paciente y su hermano (haploidénticos) junto al inicio de búsqueda de DNE. En cuanto al resultado de NGS se detectaron dos mutaciones en TP53 y una en TET2.

En la siguiente consulta se objetivó mayor anemia y aparición de monocitosis, realizándose un frotis con presencia de un 9% de células inmaduras. Por este motivo se solicita nuevo estudio medular detectándose por morfología un 17% de blastos, compatible con NMRT tipo SMD con inactivación bialélica de TP53(OMS 2022) o NM post terapia citotóxica tipo SMD/LMA con TP53 mutado(ICC 2022).

El paciente ingresó tras objetivar dicha progresión y comenzó CPX-351 como terapia de inducción previo al trasplante. Tras su inicio presentó las siguientes complicaciones: fibrilación auricular paroxística de novo; tromboflebitis asociada a PICC con evolución desfavorable y posterior shock séptico que precisó ingreso en UCI; dermatosis neutrofílica (Sd. Sweet); y sospecha de IFI de brecha.

En el día+17 de CPX-351 y coincidiendo con los primeros datos de recuperación hemoperiférica comenzó con fiebre persistente e hipotensión, oligoanuria, diseminación de las lesiones cutáneas y, finalmente, parada cardiorrespiratoria con asistolia de origen no aclarado, recuperada, pero terminó falleciendo a las 24h en contexto de fracaso multiorgánico.

En cuanto a la hemopatía, en aspirado realizado el día+18 presentaba situación de enfermedad estable con persistencia de 12% de blastos.

Discusión

Los pacientes con mieloma múltiple que reciben numerosas terapias inmunomoduladoras y citotóxicas, incluyendo el melfalán, IMiDs y el trasplante autólogo, tienen un riesgo incrementado de desarrollar neoplasias mieloides secundarias¹. Generalmente se caracterizan por presentar características citogenéticas y moleculares de alto riesgo (cariotipo complejo, TP53...), lo cual ensombrece de forma importante su pronóstico a corto plazo, con una mediana de supervivencia global tras el diagnóstico de unos 18 meses (3).

Sin embargo, aún no está bien establecido el papel que pudiera desempeñar la terapia CAR-T en el desarrollo de estos trastornos mieloides. En el ensayo clínico CARTITUDE-1 con Ciltacabtagene Autoleucel, un 10% de los pacientes pretratados con diferentes líneas desarrollaron un SMD o LMA tras una mediana de seguimiento de 28 meses (4). Según Vainstein et al, en el contexto de la profunda inmunodepresión post CAR-T, la aparición de dichas hemopatías podría atribuirse a la expansión de clones mieloides malignos preexistentes, más que a su desarrollo de novo (5).

En resumen, aunque afortunadamente los casos de NMRT no son muy frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple que han recibido múltiples líneas, el aumento de la supervivencia que están experimentando estos pacientes y el mal pronóstico asociado a dichas entidades, obliga a tener una alta sospecha clínica y a desarrollar estrategias que ayuden a un diagnóstico y tratamiento precoz, fundamental para lograr aumentar la supervivencia de estos pacientes.

Bibliografía

1. Yalniz FF, Greenbaum U, Pasvolsky O, Qazilbash MH, Bashir Q. Characteristics and Outcomes of Patients With Multiple Myeloma Who Developed Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Autologous Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2024 Feb;30(2):205.e1-205.e12. doi: 10.1016/j.jtct.2023.06.015.
2. Chung A, Liedtke M. Therapy-related myeloid neoplasms after treatment for plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019 Mar;32(1):54-64. doi: 10.1016/j.beha.2019.02.003.
3. Jelloul FZ, Quesada AE, Medeiros LJ, Lin P. Clinicopathologic Features of Therapy-Related Myeloid Neoplasms in Patients with Myeloma in the Era of Novel Therapies. *Mod Pathol.* 2023 Jun;36(6):100166. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100166.
4. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2022;41(6):1265-74.
5. Vainstein V, Avni B, Grisariu S, Stepensky P, Gatt ME. Clonal Myeloid Dysplasia Following CAR T-Cell Therapy: Chicken or the Egg? *Cancers (Basel).* 2023 Jul 3;15(13):3471. doi: 10.3390/cancers15133471.

3 Cuando el calentamiento global llama al busca del hematólogo

Malaver Campos, Rafael José (1); Puerta Vázquez, Carlos (1); Perales Cia, Íñigo (1); Osorio Manyari, Miguel Ángel (2); García Barcelar, Ana(1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (2) Complejo Asistencial de Segovia

Motivo de la Consulta

Síncope y trombopenia

Historia Clínica

Varón de 80 años que es traído a urgencias por síncope con posible TCE asociado. A su llegada está hemodinamicamente estable, consciente y sin focalidad. Refiere desde hace 2 semanas malestar general, mialgias, epistaxis y en los últimos días deposiciones diarreicas oscuras y coluria. Niega fiebre, síntomas B, dolor abdominal y/o torácico u otros episodios de pérdida de consciencia previos, sin embargo la anamnesis es complicada dado que el paciente presenta demencia leve y no está acompañado.

Antecedentes Personales

Vive con su hermana en Salamanca capital, parcialmente dependiente. ERC multifactorial, HBP, HTA, FA permanente con Apixaban, ADC de colon sobre pólipo resecao por endoscopia en 2017, déficit de B12 y Alzheimer leve.

Tratamiento actual

Donepezilo, Cianocobalamina, Apixaban, Furosemida, Bisoprolol, Tamsulosina.

Exploración Física

No adenopatías, ni hepato-esplenomegalia. Petequias en MMII y paladar blando. Resto anodino.

Pruebas Complementarias

Bioquímica: TFG 38 (basal de 50), urea 63, GPT 101, GOT 150, LDH 1200, CK 160, Ferritina 8.800, PCR 3.5, procalcitonina 0,3.

Hemograma: Hb 12 g/dL (previa >14). Reticulocitos 22. VCM 89. Leucocitos 7.300 (RAN 5.900, RAL 570), Plaquetas 14.000.

Coagulación: TTPAr 2,7, TPr 1, DD 15, Fibrinogeno 150.

Test de Coombs: NEGATIVO.

ECG: FA, sin alteraciones agudas de la repolarización.

Tras estos primeros hallazgos los posibles diagnósticos diferenciales serían:

- Ictus vs AIT:** síncope asociado a importantes FRCV.
- Hemopatía aguda:** hemorragia, bicitopenia y LDH elevada.
- MAT tipo PTT vs SHU:** cuadro neurológico (síncope), trombopenia, anemia, LDH elevada, Coombs negativo.
- Coagulación intravascular diseminada (CID)** secundaria a infección vs neoplasia: trombopenia y coagulopatía.
- Síndrome hemofagocítico (SHF) secundario a infección vs neoplásico: ferritina y LDH elevadas, bicitopenia, citólisis, coagulopatía.
- Purpura trombocitopénica inmune (PTI).**
- Trombopenia carencial** por déficit de vitamina B12.

Se realiza un **TC craneal y AngioTC** que no presentan alteraciones.

Frotis de SP: trombopenia real con reacción leucoeritroblástica. No se observan células inmaduras. No esquistocitos.

Paciente ingresa en hematología con trombopenia a estudio para AMO y soporte, tras su llegada a planta presenta primer pico febril y continua con epistaxis que responde parcialmente a hemostasia local, ácido tranexámico IV y transfusiones de plaquetas.

Se realiza **AMO** que es compatible con hemofagocitosis en el contexto de infección activa y trombopenia real. No se observan células inmaduras.

En las primeras 24h del ingreso el equipo de enfermería detecta una garrapata adherida a la flexura de la rodilla izquierda (Imagen 1). Se interroga nuevamente a paciente y familiares quienes refieren contacto previo con garrapatas en múltiples ocasiones durante visitas a una casa rural dentro de la provincia (última visita hace 2 semanas). Se contacta con equipo de Infecciosas quienes realizan batería de pruebas para agentes infecciosos transmitidos por garrapatas y se envían al laboratorio central en Majadahonda.

Diagnóstico, tratamiento y evolución

A las 24h del ingreso del paciente nos confirman Positividad para VIRUS DE CRIMEA-CONGO (FHCC) y se traslada bajo máximas medidas de aislamiento al servicio de Infecciosas (Escala BAKIR 6 puntos, mortalidad 20% (1)). Se inicia ribavirina IV y se mantiene bajo soporte transfusional de concentrados de hematíes, plaquetas y plasma fresco congelado cada 12h. Tras 72h del ingreso en Infecciosas continua con epistaxis y melenas. En el 6to día del ingreso se produce EXITUS LETALIS por fallo multiorgánico.

Discusión

La amplitud y complejidad del diagnóstico diferencial en este caso, muestra la importancia del rol del hematólogo a la hora de orientar de una manera transversal la estrategia a seguir para el diagnóstico, independientemente de que éste pertenezca a la esfera hematológica o no.

En la FHCC el vector en España es la garrapata del género *Hyalomma* y tanto animales domésticos, como salvajes, actúan

como reservorios, siendo el ganado uno de los hospedadores más relevantes (2).

El ser humano puede infectarse tanto por la picadura de garrapata como por manipulación directa de carne o fluidos infectados. El espectro de gravedad es muy variable, hasta un 80% de los casos son asintomáticos o cursan como un cuadro febril inespecífico leve. Puede evolucionar a una fase prehemorrágica (fiebre, cefalea, mialgias, mareos) pudiendo agravarse hacia una fase hemorrágica con petequias, equimosis en piel o mucosas, hemorragias, hepatoesplenomegalia, fallo multiorgánico, hasta la muerte, la cual oscila entre el 3 y el 30% según el brote estudiado (3).

Además de la FHCC, otras posibles enfermedades infecciosas cuyos vectores son las garrapatas en España, causantes de trombopenia/sangrado, serían la Fiebre Botonosa Mediterránea (agente *Rickettsia Conorii*) donde se han descrito complicaciones en diferentes órganos y sistemas entre ellas CID y la Anaplasmosis humana (agente *Anaplasma phagocytophilum*) en cuya fase aguda podemos encontrar trombopenia, elevación de transaminasas, LDH y PCR; con casos descrito de CID (4).

Conclusiones

El virus FHCC aunque endémico en África y los Balcanes, en los últimos años gracias al calentamiento global y la migración de animales ha ampliado su distribución a nivel mundial(3). En 2016 se detectaron en España los 2 primeros casos de adquisición autóctona en humanos en Europa occidental(5).

El virus de la FHCC se clasifica como patógeno tipo 4 con capacidad de transmisión interpersonal y el manejo de los pacientes con FHCC se debe realizar en Unidades de Aislamiento de Alto Nivel(3). Bakir et al. propusieron una escala pronóstica (imagen 2) que toma los valores del momento del ingreso; Una puntuación igual o menor a 4 sobrevivieron, mientras que aquellos con puntuación entre 5 y 8 tuvieron una mortalidad del 20% y del 100% si la puntuación era mayor o igual a 91.

Es fundamental el tratamiento de soporte, ya que no existe un tratamiento etiológico específico eficaz. En los casos más graves se recomienda el uso de ribavirina a dosis altas, si bien su empleo es controvertido al no existir estudios concluyentes que hayan demostrado su eficacia. Otros tratamientos, como el suero hiperinmune obtenido de pacientes convalecientes, no han demostrado su utilidad. Tampoco se dispone de vacunas de eficacia y seguridad probadas en humanos(3).

Bibliografía

1. E. Akinci, H. Bodur, M. Sunbul, H. Leblebicioglu. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res*, 132 (2016), pp. 233-243.
2. Palomar, AM., Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, Muñoz-Sanz A, Márquez FJ, Romero L, Eirós JM, Oteo JA. Molecular (ticks) and serological (humans) study of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the Iberian Peninsula, 2013–2015. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2017;35(6):344-7.
3. Hawman DW, Feldmann H. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jul;21(7):463-477. doi: 10.1038/s41579-023-00871-9. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36918725; PMCID: PMC10013989.
4. Guillén Martín S, Callejas Caballero I, Oteo Revuelta JA. Enfermedades transmitidas por garrapatas. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023;2:421-439.
5. Lorenzo Juanes HM, Carbonell C, Sendra BF, López-Bernus A, Bahamonde A, Orfao A, Lista CV, Ledesma MS, Negredo AI, Rodríguez-Alonso B, Bua BR, Sánchez-Seco MP, Muñoz Bellido JL, Muro A, Belhassen-García M. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Spain, 2013–2021. *Emerg Infect Dis*. 2023 Feb;29(2):252-259. doi: 10.3201/eid2902.220677. PMID: 36692301; PMCID: PMC9881766.

Imagen tabla 1



Garrapata del género Hyalomma encontrada en el paciente

Imagen tabla 2

Variable	Clasificación	Puntuación
	$\leq x5$ LSVN	0
AST	Normal	+1
ALT	Cualquier elevación	0
	$\leq x3$ LSVN	+1
LDH	$\geq x3$ LSVN	0
	$<10.000/\mu\text{L}$	+1
Leucocitos totales	$\geq 10.000/\mu\text{L}$	0
	No	+1
Hepatomegalia	Sí	0
	No	+1
Fracaso orgánico	Sí	0
	No	+1
Sangrado	Sí	0
	<60 años	+1
Edad	≥ 60 años	0
	$\geq 100.000/\mu\text{L}$	+1
Plaquetas	$\geq 50.000, <100.000/\mu\text{L}$	+2
	$<50.000/\mu\text{L}$	0
	<3 s	+1
Prolongación del tiempo de protrombina	≥ 3 s, <6 s	+2
	≥ 6 s	0
TTPa	<70	+1
	≥ 70	0
INR	$<1,6$	+1
	$\geq 1,6$	0

ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSVN: límite superior del valor normal; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Escala pronóstica de Bakir.

4 Ecos de infección: Un viaje a través de un enigma hematológico

Quintana Bravo, Lydia (1); Cuzco Cevallos, Alex Javier (1); Delgado Torres, Jhoana Carolina (1); De Vicente Cámara, María Pilar (1); Díaz Gálvez, Francisco Javier (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Burgos

Motivo de la Consulta

Malestar general y parestesias.

Historia Clínica

Paciente de 37 años que acude al SUH por malestar general, artralgias y dolor en EEII desde hace 7 días, ascendiendo a EESS y en región bucal hace 5 días con parestesias asociadas y dificultad para la deambulacion. Asocia sensación distérmica y febrícula. Clínica urinaria en días previos.

Sin antecedentes personales de interés. Natural de Colombia, reside en España desde enero de 2024. Niega consumo de tóxicos. FRCV no conocidos. Sin tratamiento habitual.

Exploración física

BEG. Se palpan adenopatías submandibulares bilaterales, no dolorosas. Abdomen blando, depresible y doloroso a la palpación suprapúbica y en región inguinal donde se palpan adenopatías de pequeño tamaño. Impresiona de hepatomegalia. Dolor a la palpación de la zona lumbar bilateral.

Pruebas complementarias

Hemograma: Hemoglobina 12.8g/dL, VCM 96.1fL, Leucocitos $7.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ con fórmula leucocitaria normal, Plaquetas $251.0 \times 10^3/\mu\text{L}$. Estudio de la coagulación normal.

Bioquímica: destaca LDH 826, CK 63, ferritina 1853, b-2-microglobulina 3.41.

Serología y western blot VIH positivo e IgG positivo para Citomegalovirus, Epstein-Barr, Toxoplasmosis y Sífilis.

TC abdominal urgente: hepatomegalia y bazo globuloso. Pequeñas lesiones hipodensas/hipoecoicas distribuida por parénquima. Múltiples ganglios mesentéricos en la región centroabdominal y adyacentes a grandes vasos retroperitoneales, y a nivel de cadenas ilíacas. También en grasa perirrectal. Inespecíficos, a valorar en contexto del paciente.

Ingresa a cargo de MIR por primoinfección por VIH iniciando tratamiento antirretroviral y estudio de probable SLP.

Se realiza **AMO**: MO hiper celular, casi totalmente necrótica. Las células que se pueden distinguir son de gran tamaño, escaso citoplasma agranular y núcleo con nucléolos (Figura 1).

Por sospecha de leucemia aguda se traslada a hematología para completar estudio e iniciar tratamiento.

Estudio de CMF en SP: Linfocitos T(CD3) 1143.4células/uL, linfocitos CD4 309.3células/uL, CD4 21.1%, linfocitos CD8 803.4células/uL, CD8 54.7%, CD4/CD8 0.4células/uL.

Estudio de CMF en MO: porcentaje de células tumorales 56,3%. Fenotipo: CD19+, CD20+, CD38+débil, CD5-, CD10+, CD22+, cKappa+, cLambda-, CD45+, CD95-, BL2-. CD34-, CyTdTneg, CD79a-/+, CyMPOneg, CD24-, CD13-.

Estudio de citogenética/HIS en MO: 11q normal, clonalidad en C-MYC.

BM en MO con traslocación t(13;18) BCL-2/JH negativa. Se solicita panel NGS de SLP en MO sin traslocaciones detectables. Se completa estudio con PET/TC: adenopatías hipermetabólicas supra e infradiafragmáticas sospechosas de malignidad con infiltración esplénica, hepática y ósea en relación con SLP de alto grado (Figura 2).

RM cerebral y columna: alteración parcheada en prácticamente todos los cuerpos vertebrales. Hallazgos sugestivos como primera posibilidad de afectación infiltrativa de MO.

Se realiza biopsia hepática y vertebral con la siguiente AP: Linfoma B de célula grande con fenotipo CD20+/CD10+/BCL6+/c-Myc+/BCL2-/EBER-. Ki67 100%. Las características histológicas observadas muestran un DLBCL de alto grado citológico con índice proliferativo de 100 % e inmunofenotipo que podría ser compatible DLBCL con alteración 11q (linfoma Burkitt-like). El resultado del estudio citogenético y HIS nos certifica que no hay alteración 11q.

PL: linfocitos B patológicos clonales 6.6% en LCR.

Diagnóstico

Linfoma B difuso de células grandes Burkitt like sin alteración 11q e infiltración del SNC.

Tratamiento y evolución

Inicia tratamiento quimioterápico con prefase de corticoides y ciclofosfamida, posteriormente se inicia esquema R-DA-EPOCH. Recibe un total de 6 ciclos + TIT hasta aclaramiento de LCR. Tras tercer ciclo presenta ERP adenopatías supradiafragmáticas y ósea, y RCM de la enfermedad adenopática e infiltración hepática y esplénica. Sin complicaciones durante el tratamiento, pendiente PET de reevaluación tras sexto ciclo.

Discusión

La necrosis de la médula ósea es una entidad patológica rara definida como necrosis de los tejidos mieloides y del estroma, evidente en un área sustancial (>50%) del parénquima de la médula ósea, sin afectación del hueso cortical. La necrosis no sigue la vía apoptótica, sino que se activan varios receptores que dan lugar a la pérdida de la integridad de la membrana.

Existen seis patrones morfológicos de necrosis: coagulativa, licuefactiva, gangrenosa, caseosa, grasa y fibrinoide. Asimismo, la presencia de células atípicas y aumento de linfocitos pequeños maduros atípicos en patrón difuso, paratrabecular, nodular, intersticial o sinusoidal, acompañado o no de aumento de eosinófilos (2). La prevalencia de necrosis medular varía entre el 0,3% y el 2% ante mortem, según la población de pacientes (3), y, el pronóstico depende de la enfermedad de base (4). Se han identificado numerosas etiologías subyacentes para la necrosis de MO. La causa más frecuente es la presencia de malignidad (aproximadamente 90%) tanto metastásica (adenocarcinoma prostático o sarcoma de Ewing) como hematológica. Tanto las neoplasias linfoides (LLA, DLBCL o linfoma de Burkitt) como las mieloides (LMA) la pueden causar. Por otro lado, las causas benignas pueden ser tanto infecciosas (bacterianas, fúngicas, virales) y no infecciosas, como trastornos vasooclusivos y trombotico (por ejemplo, enfermedad de células falciformes o síndrome antifosfolípido). La manifestación clínica más importante es dolor óseo lumbar o ilíaco severo y resistente, que puede coexistir con fiebre y anemia. Otros síntomas no específicos, basados en la enfermedad subyacente, son linfadenopatía o hepatomegalia. En cuanto a los hallazgos de laboratorio, pueden manifestarse con pancitopenias severas, aunque no es nuestro caso, y con niveles elevados de LDH, fosfatasa alcalina, ferritina, ALT y ácido úrico. Además, las pruebas de imagen (TC, RMN, PET-TC) sirven de apoyo para el diagnóstico. Asimismo, el patrón de referencia en AMO es la degeneración gelatinosa, detritos celulares y células fantasma. Sin embargo, el gold estándar es la BMO, siendo esencial para el diagnóstico y la estadificación (2,3,4).

DLBCL es el subtipo histológico más común de linfoma no Hodgkin y se asocia característicamente con infección por VIH. El tratamiento recomendado para pacientes VIH+ y CD4 >50 sugiere la adicción de rituximab al esquema DA-EPOCH asociado a TAR5. Tanto la infección por VIH como el DLBCL pueden causar necrosis celular, lo que hace interesante este caso, ya que supuso un reto diagnóstico.

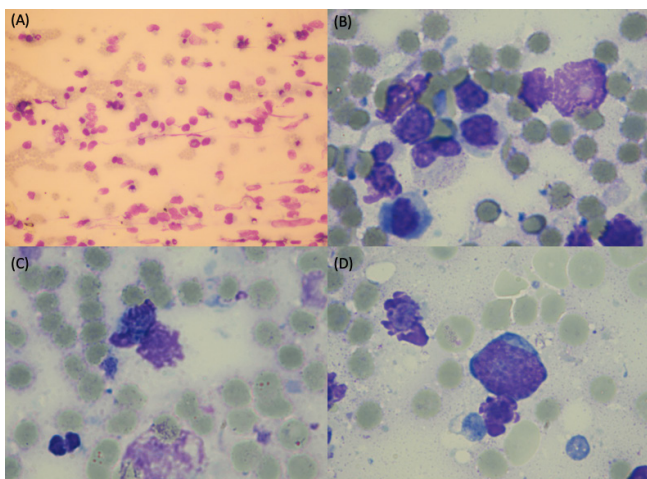
Conclusiones

- La necrosis medular es una entidad patológica infrecuente.
- Un gran porcentaje de necrosis medular se debe a neoplasias hematológicas (alrededor del 60%), sobre todo a LLA, LMA y linfomas de alto grado.
- Tanto la infección por VIH como el DLBCL pueden causar necrosis medular.

Bibliografía

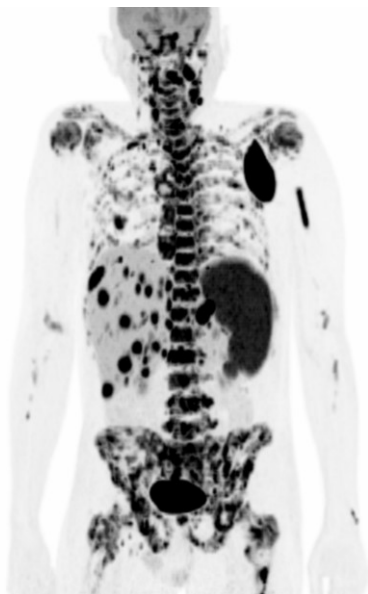
1. Cabral TCS, Fernandes CM, Lage LAC, Zerbini MC, Pereira J. Bone. Marrow necrosis: literature review. J Bras Patol Med Lab [Internet]. 2016May;52(3):182–8. Available from: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20160031>
2. Diamantidis, M.D., Gogou, V., Koletsa, T. et al. Massive bone marrow necrosis revealing an HIV-related primary bone marrow lymphoma: a diagnostic challenge. Int J Hematol 109, 125–129 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2542-z>
3. Deucher A, Wool GD. How I investigate bone marrow necrosis. Int J Lab Hematol. 2019; 41: 585–592. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13091>
4. Aguilar-Hidalgo JA, Duarte-Mote J et al. Necrosis de médula ósea: signo de malignidad. Med Int Mex. 2021;37(3):430-437. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2021/mim213p.pdf>
5. Kaplan L, AI W. HIV-related lymphomas: Treatment of systemic lymphoma. UpToDate: https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/hiv-related-lymphomas-treatment-of-systemic-lymphoma?search=HIV-related%20lymphomas%3A%20Treatment%20of%20systemic%20lymphoma.%20-source=search_result-selectedTitle=1%7E150-usage_type=default-display_rank=1

Imagen 1



AMO: (A) Se observa médula ósea hipercelular casi totalmente necrótica (10x). (B)(C): Se aprecian células de mediano y gran tamaño con bordes irregulares, vacuolización citoplasmática, picnosis nuclear, cariólisis y cariorexis (40x). (D): Célula de gran tamaño con escaso citoplasma basófilo, núcleo con cromatina laxa y con nucleolo (40x).

Imagen 2



Adenopatías hipermetabólicas supradiaphragmáticas (SUVmáx 25.91 axilar izquierda) e infradiaphragmáticas (SUVmáx 21.50 segmento II hepático) sospechosas de malignidad con infiltración esplénica, hepática y ósea (columna vertebral (SUVmáx T5 14.12), ambas parrillas costales (8° costilla derecha 17.6)) en relación con síndrome linfoproliferativo de alto grado.

5 Enfermedad Hemolítica del recién nacido por aloinmunización Anti-C. ¿Qué pasa con la lactancia materna?

Osorio Manyari, Miguel (1); Herraéz Albendea, Mar (1); Carvajal Altamiranda, Stefania (1); Gonzalez Gonzalez, Sara (1); Mendoza Zambrano, Bianca (1)

(1) Complejo Asistencial de Segovia

Introducción

La enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (EHFRN) ocurre por el paso transplacentario de aloanticuerpos IgG maternos contra antígenos fetales y del recién nacido de origen paterno, ausentes en los glóbulos rojos de la madre. Aunque la mayoría de las formas graves se deben al aloanticuerpo anti-D, hemos de tener en cuenta otros antígenos eritrocitarios. La aloinmunización por anti-c, presente en el 0,07% de las gestaciones, es también causa de EHFRN y en escasas ocasiones se ha descrito la exacerbación de esta por transferencia del aloanticuerpo a través de la lactancia materna (1,2).

Caso Clínico

Gestante de 39 años con antecedente obstétrico de una gestación a término con parto cesárea, sin requerimiento de soporte transfusional. Presenta anticuerpos irregulares en la semana 34 de gestación, de especificidad anti-c IgG, con títulos de 256 con aumento progresivo a 1024 en la semana 37. En el seguimiento de obstetricia se observó un feto sin alteraciones morfológicas, sin signos de hidrops fetal y manteniendo velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media en rango de normal. Se recomendó por parte de Hematología programar el parto lo antes posible una vez alcanzada la madurez fetal.

Pruebas Complementarias

Estudio Madre:

Grupo sanguíneo: A+

Fenotipo materno:

D+ C+

c-

E- e+ Cw- K- k+ Kpa- Kpb+ Fya+ Fyb- Jka+ Jkb- M+ N+ S+ s- Lua- Lub+ Lea- Leb- P1- A1-

Fenotipo paterno:

D+, C+,

c+

, E-, e+, K-, Jka+, Jkb+

Escrutinio de anticuerpos irregulares:

Hematígeno II y III: positivos

Panel Coombs 11 células (Sangre materna): Compatible con aloanticuerpos IgG anti-c e IgM anti Jkb

Anticuerpos anti-c (34 semanas): título 256

Anticuerpos anti-c (36 semanas): título 512

Anticuerpos anti-c título(37 semanas): título 1024

Panel Coombs 11 células (Leche materna):

Compatible con aloanticuerpos de especificidad anti-c

Estudio en sangre de cordón (Recién nacido)

Grupo sanguíneo: O +.

Estudio de escrutinio y fenotipo no valorable por panglutinación.

Evolución del recién nacido

Recién nacida en la semana 38 de gestación, parto vaginal, Apgar 9/10, peso 3160 g, talla 47cm, PC: 34cm, hemodinámicamente estable, Grupo sanguíneo O, Fenotipo eritrocitario D+C+c+E+e+K+, Test de Coombs directo positivo e indirecto positivo, con título 512. Desarrolla a las 16 horas de vida, ictericia con bilirrubina total (BT) de 14,2 mg/dL, de predominio indirecto con hemoglobina (Hb) 13,5g/dL motivo por el que se inició fototerapia con doble lampara.

A las 48 horas de vida, aumenta el nivel de BT a 19,2 g/dL, con Hb en 12,9 g/dL, por lo que se inicia gammaglobulinas intravenosas a 1gr/kg, recibiendo 2 dosis, continuando con fototerapia simple, que suspendió a los 6 días de vida. Tas continuar con lactancia materna y fórmula artificial, a los 9 días de vida, la BT aumenta a 18,8 mg/dl y disminuye la Hb a 8,5g/dL, por lo que se reinicia fototerapia hasta el día 11 de vida. 24 horas después continúa disminución de Hb a 7,1 g/dL acompañado de episodios de desaturación, por lo que se transfundió un concentrado de hematíes a 15mL/kg isofenotipo con el suero materno.

En el día 15 de vida, persiste bilirrubina en 16mg/dL con Hb 9,9 g/dL, se suspende la lactancia materna durante 24 horas, no produciéndose aumento ni descenso de BT, por lo que reinician LM complementada con fórmula artificial. Tras estabilización de cifras de BT y Hb, en el día 21 de vida se da de alta a la paciente con una cifra de Hb 8,6g/dL y BT 11,3mg/dL. Inició eritropoyetina 300 UI/kg 2 veces por semana y ácido fólico 2,5mg/día, en el control mensual, tras haber reiniciado la lactancia, mantuvo buena ganancia ponderal, sin hiperbilirrubinemia y Hb en torno a 12g/dL.

Discusión

La aloinmunización por anti-c, se produce por una exposición previa de la madre como consecuencia de haber recibido una transfusión sanguínea, hemorragia materno-fetal, gestación u aborto previo. En el caso que presentamos la madre tenía el antecedente de cesárea previa, asimismo el inmunofenotipo paterno estudiado es c+, por tanto, es muy probable que se haya sensibilizado durante su primera gestación. Los niveles de títulos de anticuerpos detectados fueron elevados en la semana 34, concretamente 256, considerándose críticos por encima de 16 para antígenos no Kell, lo que conlleva a un control estrecho de gestante y feto. Según la guía del Hospital Clínic de Barcelona, dado que no requirió transfusiones intraútero, la recomendación de parto a las 38 semanas es adecuada siempre que se garantice el bienestar del feto con pruebas realizadas entre ellas una muy importante es la medición de la VS-ACM (2,3,4,5).

La recién nacida del caso, presentó una enfermedad hemolítica moderada posterior al parto, sin presentar hallazgos de gravedad como el hydrops fetalis, asimismo la exanguinotransfusión no fue necesaria para los valores de BT descritos(4).

El desarrollo de una anemia prolongada en el tiempo y la detección del aloanticuerpo en leche materna puso de manifiesto la posibilidad de interrumpir la lactancia materna. Hasta la fecha se han reportado algunos casos como el publicado por Sahni et al. en el que se describe presencia de aloanticuerpos anti-c en leche materna observando una mejoría de la anemia tras la

suspensión de la lactancia. Nosotros constatamos la presencia de aloanticuerpo anti-c en la leche materna (ver imagen 1), sin embargo, en nuestra paciente no fue necesaria la suspensión prolongada debido a la mejoría clínica, No obstante, esta recomendación es aún controvertida y se necesitan más estudios que apoyen esta actitud (2).

Conclusiones

La detección de aloanticuerpos durante el embarazo implica un control estrecho de la gestante y del feto.

La persistencia de anemia durante un periodo prolongado de tiempo nos lleva a contemplar la posibilidad de una exposición continua a aloanticuerpos en la leche materna pudiendo ser clínicamente significativos.

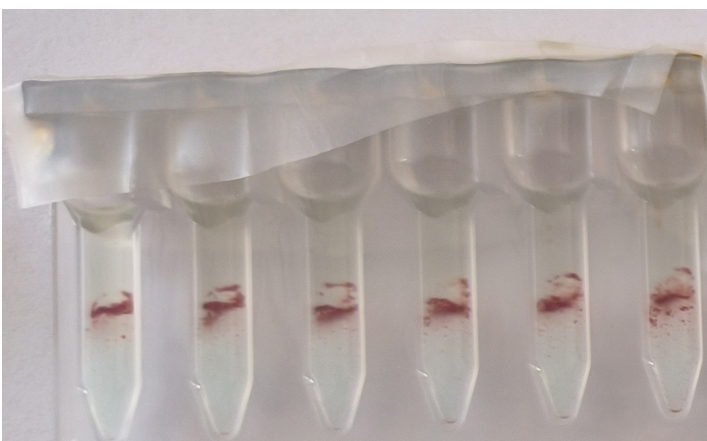
La leche materna debe considerarse como una fuente potencial de aloanticuerpos hemolizantes siendo necesario realizar más investigaciones sobre los mecanismos de transferencia de los anticuerpos adquiridos pasivamente a través de la lactancia.

El desarrollo de EHFRN en el posparto nos plantea establecer el manejo multidisciplinar de la misma.

Bibliografía

1. Cortés A. Inmunohematología Básica y Aplicada. Grupo Cooperativo iberoamericano de Medicina Transfusional. 1º edición. Colombia, 2014.
2. Sahni A, Karumannan V, Singh L, Jain R, Sharma RR. Breast milk induced immune haemolytic disease of newborn due to anti-c: A case report. *Transfus Apher Sci.* 2024 Oct;63(5):103974. doi: 10.1016/j.transci.2024.103974. Epub 2024 Jul 22. PMID: 39084120.
3. Odabasi IO, Uslu S, Bas EK, Bulbul A, Unal ET, Acar DB, Tellioglu A, Ileri MF. Hemolytic Anemia Due To Anti-c Incompatibility in The Newborn Period: A Case Report. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020 Dec 11;54(4):502-504. doi: 10.14744/SEMB.2019.10693. PMID: 33364894; PMCID: PMC7751246.
4. Calhoun. Alloimmune hemolytic disease of the newborn: Postnatal diagnosis and management. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate 2023 [citado el 18 de septiembre 2024]. Disponible en: <http://uptodate.com/>
5. Guía Clínica isoimmunización. Unidad clínica de hematología fetal. Area de Medicina Fetal. Hospital Clínic de Barcelona

Imagen 1



Presencia de Aloanticuerpos Anti-c en leche materna Título 256

6 Hemoglobina Himeji, un hallazgo casual

Mendoza Zambrano, BR (1); Osorio Manyari, MA (1); Carvajal Altamiranda, S (1); González González, S (1); Galán Alvarez, MP (1)

(1) Complejo Asistencial de Segovia

Motivo de la Consulta

Control de diabetes y hallazgo casual de una hemoglobina variante.

Historia Clínica

Varón de 42 años asintomático que acude a control de diabetes por el servicio de Endocrinología. En el cromatograma para determinar la hemoglobina glicada se observan picos compatibles con hemoglobina variante, motivo por el que se remite a Hematología para completar estudio.

Antecedentes personales

- Hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia mixta con hipertrigliceridemia severa, enfermedad metabólica asociada a hígado graso y obesidad.
- No historia de transfusiones de sangre.
- Sin antecedentes familiares conocidos de hemoglobinopatías.
- Origen: Portugal

Exploración física

Normal

Pruebas Complementarias

- **Hemograma:** Hematíes $5,80 \times 10^6/\text{mm}^3$, Hemoglobina 16,5 g/dL, Hematocrito 49%, VCM 86 fL, HCM 28,4 pg, CHCM 33,1 g/dL, IDH 15,1%, Leucocitos $5,19 \times 10^3/\text{mm}^3$, Plaquetas $167 \times 10^3/\mu\text{L}$. Reticulocitos (porcentaje) 2%. Reticulocitos valor absoluto $114,4 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- **Frotis de sangre periférica:** Serie roja normocítica y normocrómica.
- **Bioquímica:** Glucosa 148 mg/dL, Bilirrubina total 0,9 mg/dL, LDH 183 U/L
- **Perfil Ferrocínético:** Ferritina 160 ng/dL, Transferrina 335 mg/dL, Saturación de transferrina 14,7%
- **Glucohemoglobina (HbA1c):** En el cromatograma se observan picos compatibles con hemoglobina variante. HbA1c no valorable.
- **HPCL:** Hb A0: 47,5%. Hb A2: 3%. Hb F: 2,6% (Imagen 1).
- **Electroforesis capilar:** Hb A0: 56,1%. Hb A2: 2,9%, Z12: 40% (Imagen 2).
- **Estudio ADN:** Presenta la mutación GCC>GAC en el codón 140 del 3º exón del gen beta en un alelo que determina el cambio de aminoácido alanina por ácido aspártico en la posición 18 de la hélice H de la cadena beta codificada por el alelo

mutado. Se descarta alfa talasemia y triplicaciones de genes alfa (Imagen 3).

Diagnóstico

Hemoglobinopatía Himeji Heterocigota.

Tratamiento

No ha precisado tratamiento específico por hematología.

Discusión

Este caso ilustra la detección incidental de la Hemoglobinopatía Himeji en un paciente de 45 años originario de Portugal, durante un control rutinario de diabetes mellitus. La Hemoglobinopatía Himeji, una condición estructural rara, presenta una glicosilación significativamente mayor que la de la hemoglobina A, lo cual puede influir en la exactitud de los resultados de HbA1c, un marcador usado en el control de la diabetes.

En la actualidad han sido detectadas aproximadamente 1873 variantes de la hemoglobina (1).

En 1986, la Hemoglobina Himeji fue reportada por primera vez en un hombre japonés con diabetes mellitus, posteriormente se describió en dos familias japonesas y en dos miembros de una familia de origen portugués. Esta variante de hemoglobina resulta de una mutación en heterocigosis y se distingue por ser una variante de rápida movilidad, con mayor afinidad por el oxígeno, mayor glicación en el extremo NH₂ de la cadena β y leve inestabilidad molecular (2).

Las hemoglobinopatías estructurales en su mayoría cursan clínicamente silentes y el diagnóstico suele establecerse como un hallazgo casual durante el screening neonatal, estudios poblacionales, aunque en la actualidad es frecuente encontrarla por la cuantificación de la HbA1c (3).

La detección de esta hemoglobina variante se realiza con la cromatografía líquida de alta eficiencia (HLPC por sus siglas en inglés), por lo que un estudio adecuado del cromatograma convencional permite orientar en el diagnóstico y detectar variantes de la hemoglobina. HLPC es un método que separa las hemoglobinas en sus componentes. El analizador utilizado en nuestro medio es el D-100 Bio-Rad® que permite detectar hemoglobinas C, S, Fetal, D y E (4).

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) corresponde a la hemoglobina que se une de manera irreversible a la glucosa, y su medición es útil para evaluar el control glucémico en personas con diabetes mellitus. También sirve como un indicador importante del riesgo de desarrollar complicaciones crónicas. Se ha estudiado que variantes de la hemoglobina pueden provocar resultados falsamente elevados o disminuidos (5).

En ciertos casos, al realizar análisis de HbA1c para el control de la diabetes o en pacientes que requieren estudios de hemoglobinopatías, se pueden detectar picos que corresponden a hemoglobinas variantes. Ante este hallazgo, el protocolo indicado es analizar las muestras empleando los equipos de HLPC disponibles, consecutivamente realizar una electroforesis alcalina para confirmar los resultados. Si el caso lo requiere, se puede llevar a cabo un estudio molecular del gen de las globinas (5).

Conclusiones

La Hemoglobinopatía Himeji en heterocigosis suele cursar de forma silente, con la posibilidad de producir leve hemólisis en situaciones de estrés hematológico. Su gran glicosilación explicaría la interferencia, o, valores anormalmente altos en las determinaciones de hemoglobina glicosilada y no requiere tratamiento específico. El diagnóstico se efectúa por cromatograma (HPLC), una técnica sencilla y disponible en la mayoría de los laboratorios que permite detectar hemoglobinas variantes.

Bibliografía

1. Globin Gene Server. <http://globin.cse.psu.edu/>. Accessed 28 August 2024.
2. Guedes, V., Bettencourt-Silva, R., Queirós, J., Esteves, M. D. L., Teles, M. J., - Carvalho, D. (2017). Hemoglobin Himeji and inconsistent hemoglobin A1c values: A case report. *Journal of Medical Case Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1377-1>
3. Nienhuis, A. W. (1987). Hemoglobin: Molecular, genetic and clinical aspects. *Cell*, 48(5). [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90069-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90069-9)
4. Ortega Valdés, L, Vanegas López J, Ruiz Saldívar DM. Comportamiento de fracciones de hemoglobinas en Adultos Sanos mediante HPLC. *Revista Torreón Universitario* 2022;11(31), 92–104. <https://doi.org/10.5377/rtu.v11i31.14290>
5. García Uruzola, F, Ares Blanco, J, Bernardo Gutiérrez, Á., Álvarez Álvarez, S., - Menéndez Torre, E. (2021). Hemoglobina Himeji como causa de interferencia en la medición de la hemoglobina glicosilada. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 68(671-672). <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.08.004>

Imagen 1

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.3	0.65	7773
Unknown	---	8.5	0.94	249692
F	2.6*	---	1.07	76413
Unknown	---	1.7	1.20	51031
P2	---	3.6	1.34	106765
Unknown	---	32.9	1.93	965906
Ao	---	47.5	2.54	1394326
A2	3.0	---	3.71	85682

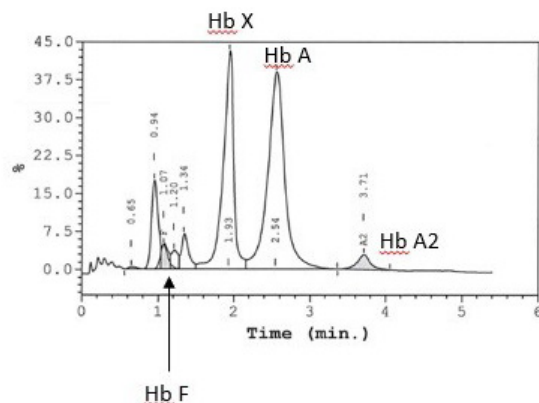
Total Area: 2,937,590

F Concentration = 2.6*%

A2 Concentration = 3.0 %

*Values outside of expected ranges

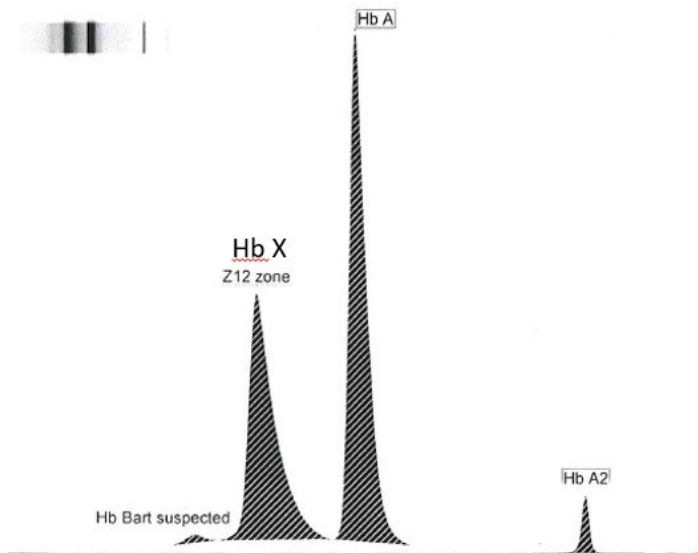
Analysis comments:



Cromatograma HPLC. Representación gráfica donde se observa un pico de hemoglobina desconocida (variante) que corresponde a 32.9%.

Imagen 2

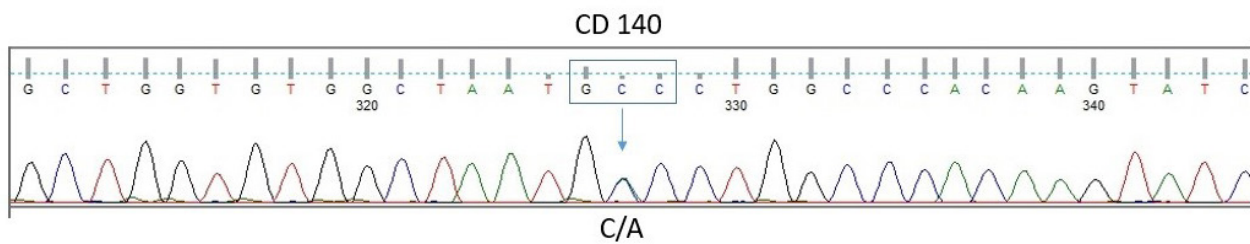
ELECTROFORESIS DE CAPILAR HEMOGLOBINAS



Fracciones	%	Ref. %
Hb Bart suspected	0,9	
Z12 zone	40,1	
Hb A	56,1	
Hb A2	2,9	

Electroforesis capilar. Técnica de separación electrocinética, la zona Z12 corresponde a la hemoglobina variante, presente en un 40% de la concentración.

Imagen 3



Secuenciación genética. Secuencia del Exón 3 del gen beta globina (HBB). Hb Himeji CD140 (GCC>GAC);Ala>Asp

La paradoja de las plaquetas

Clavo Martín, Diego (1); Zapata Tapia, Evelyn (1); González Porras, Jose Ramón (1); Bastida Bermejo, Jose María (1); Fernández Sánchez, Adolfo (1)

(1)Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Caso Clínico

Mujer de 73 años con antecedentes de infarto agudo de miocardio y fibrilación auricular anticoagulada con apixabán. Ingresa en cuidados intensivos (UCI) por politraumatismo con múltiples fracturas, contusión pulmonar y hemorragia sub-aracnoidea, motivo por el que se suspende la anticoagulación terapéutica para introducir posteriormente profilaxis con Enoxaparina.

A partir de la segunda semana de ingreso presenta deterioro hemodinámico con necesidad de soporte vasoactivo en el contexto de probable cuadro de sepsis, por lo que se inicia antibioterapia empírica de amplio espectro con meropenem y linezolid. Con el tratamiento pautado presenta progresiva mejoría pudiendo reducir la perfusión de fármacos vasoactivos. Sin embargo, desde el punto de vista analítico se aprecia descenso progresivo de la cifra de plaquetas (recuento plaquetar normal al ingreso), alcanzando el nadir en 40.0000 plaquetas/ μ L. Se objetiva también anemia leve (Hb 9 g/dL) sin otras alteraciones del hemograma. Se realiza frotis de sangre periférica en el que se descartan agregados plaquetares y no se objetivan otras alteraciones.

La anemia es regenerativa y se puede explicar en el contexto de hemorragia por las múltiples fracturas. Establecemos el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia con las siguientes posibilidades:

- Trombocitopenia reactiva: atribuible a proceso de sepsis y al sangrado que presentaba la paciente. Parece la opción más factible con los datos mencionados previamente.
- Toxicidad farmacológica: la paciente había recibido tratamiento con beta-lactámicos y Linezolid en los 7 días previos, aunque es cierto que el descenso de la cifra de plaquetas se instauró simultáneamente al inicio de la antibioterapia.
- Trombocitopenia inmune primaria (PTI): parece menos probable dada la instauración progresiva de la trombocitopenia, así como el nadir >20.000 plaquetas/ μ L. En cualquier caso, se trataría de un diagnóstico de exclusión.
- Trombocitopenia inducida por heparina (TIH): entre los datos que apoyan esta posibilidad diagnóstica se encuentran la caída de la cifra de plaquetas en más del 50% del recuento basal y el inicio claro del descenso entre los días 5 y 10 de exposición a la heparina. Por otro lado, la paciente no presentaba fenómenos trombóticos y había estado expuesta a Enoxaparina profiláctica, lo que hace menos probable este diagnóstico. De acuerdo con el índice de las 4T presenta una probabilidad intermedia.

Una vez planteado el diagnóstico diferencial se procura el mejor manejo de la paciente. Se propone la retirada del linezolid ya que, aunque no parezca la principal causa de la trombocitopenia, puede dificultar su recuperación. Teniendo en cuenta que la paciente no presentaba hemorragia clínicamente relevante y ante la posibilidad de que se tratase de una PTI se decide evitar

las transfusiones de plaquetas en la medida de lo posible.

Ante la probabilidad intermedia de TIH, mediante score 4T, se realizó determinación de anticuerpos anti-heparina/PF4 mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia en ACL AcuStar (Werfen), con resultado positivo a título alto (40 UI/mL). Posteriormente, se realizó ensayo funcional mediante test de activación plaquetaria inducida por heparina (HIPA) por agregometría plaquetaria con Agregómetro PAP-8 de BioData. (figura 1). Se suspende la heparina profiláctica y se valora la mejor anticoagulación alternativa.

Teniendo en cuenta el riesgo trombótico (fibrilación auricular, politraumatismo y el propio cuadro clínico de TIH) y el riesgo hemorrágico (varias fracturas, trombocitopenia y previsión de cirugía próxima) se decide conjuntamente con la UCI el inicio de fondaparinux a dosis profiláctica.

Tras la suspensión de la enoxaparina se produce un ascenso rápido de la cifra de plaquetas hasta alcanzar la normalidad a las 72 horas. Igualmente, la mejoría analítica se vio favorecida por la adecuada evolución de la sepsis con la antibioterapia pautada. La mejoría clínica, así como la normalización de los parámetros del hemograma permitió la intervención quirúrgica de las diferentes fracturas que facilitó el traslado de la paciente de la UCI a hospitalización de traumatología, donde continuó su recuperación progresiva.

Discusión

Las heparinas son fármacos ampliamente utilizados para prevenir y tratar episodios trombóticos. Sin embargo, aunque infrecuentemente, pueden producir como reacción adversa trombocitopenia. La TIH es un fenómeno inmunológico mediado por anticuerpos dirigidos frente al complejo heparina – factor 4 plaquetario (1). Según el mecanismo fisiopatológico se distinguen anticuerpos tipo 1 (no patológicos), tipo 2 (responsables de la TIH clásica) y tipo 3 (identificados en la trombocitopenia inmune inducida por vacunas) (2).

Paradójicamente esta entidad se asocia con trombosis y no suele cursar con hemorragia. Existen diferentes subtipos en función del tiempo de instauración, siendo el más frecuente la TIH de inicio típico.

El diagnóstico se basa en la identificación de anticuerpos anti-heparina/PF4 con técnicas inmunológicas, exclusivamente en pacientes con probabilidad intermedia o alta según score 4T1. La confirmación diagnóstica requiere la realización de estudios funcionales que detectan activación plaquetaria. La prueba funcional de liberación de serotonina (SRA) es la referencia frente a la que los demás métodos deben validarse, pero no está disponible en la mayoría de laboratorios dado que requiere para su determinación de una instalación autorizada para trabajar con muestras radiactivas. HIPA por agregometría puede ser una alternativa atractiva como método confirmatorio dado su accesibilidad.

El manejo terapéutico consiste en suspender la heparina e iniciar anticoagulación alternativa. Existen varias opciones que se deben valorar en función del contexto clínico, como son el argatroban (el único aprobado para TIH), bivalirudina, fondaparinux o rivaroxabán. En general, se recomienda mantener la anticoagulación hasta la normalización de la cifra de plaquetas y hasta un mínimo de 3 meses en pacientes con fenómenos trombóticos (3).

Tras la suspensión de la enoxaparina se produce un ascenso rápido de la cifra de plaquetas hasta alcanzar la normalidad a las 72 horas. Igualmente, la mejoría analítica se vio favorecida por la adecuada evolución de la sepsis con la antibioterapia pautada. La mejoría clínica, así como la normalización de los parámetros del hemograma permitió la intervención quirúrgica

de las diferentes fracturas que facilitó el traslado de la paciente de la UCI a hospitalización de traumatología, donde continuó su recuperación progresiva.

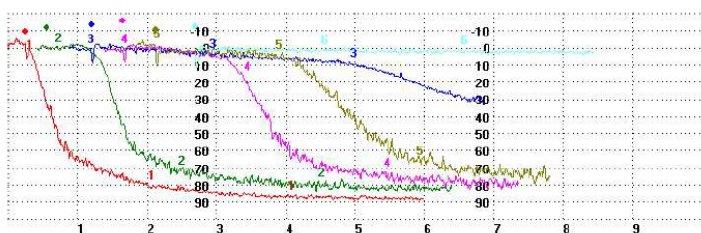
Conclusiones

1. La TIH es una entidad poco frecuente que debe incluirse en el diagnóstico diferencial de trombocitopenia aislada progresiva.
2. Se relaciona paradójicamente con fenómenos trombóticos y no con clínica hemorrágica
3. El índice 4T resulta de utilidad ante la sospecha clínica por su alto valor predictivo negativo
4. El diagnóstico se basa en la identificación de anticuerpos anti-heparina/PF4 con técnicas inmunológicas y confirmación con ensayos funcionales.
5. El HIPA por agregometría puede ser una alternativa atractiva como método confirmatorio dado su accesibilidad.
6. Es prioritario la suspensión de la terapia con heparina y el inicio de anticoagulación alternativa dado el elevado riesgo de trombosis.

Bibliografía

1. Páramo, J. A., Lozano, M. L., González-Porras, J. R., - Mateo, J. (s. f.). Estado actual del diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina (TIH). *Medicina Clínica*. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.05.020>
2. Greinacher, A., - Warkentin, T. E. (2023). Thrombotic anti-PF4 immune disorders: HIT, VITT, and beyond. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2023(1), 1–10. <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000503>
3. Cuker, A., Arepally, G. M., Chong, B. H., Cines, D. B., Greinacher, A., Gruel, Y., Linkins, L. A., Rodner, S. B., Selleng, S., Warkentin, T. E., Wex, A., Mustafa, R. A., Morgan, R. L., - Santesso, N. (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood advances*, 2(22), 3360–3392. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>

Imagen tabña 1



Sample	Date	Test Type	Details	PA	PS	SA	SS	ADC*	LP	DA	MA	PA
1	24/07/2024	ADP 2	2uM	88	57	0	0	438	0	0	88	86
2	24/07/2024	Collagen	0.2 mg/ml	82	55	0	0	369	37	0	82	80
3	24/07/2024	Heparina 100	100 UI/ml	30	8	0	0	54	93	0	30	29
4	24/07/2024	Heparina 10	10 UI/ml	79	35	0	0	275	65	0	79	78
5	24/07/2024	Heparina 2	2 UI/ml	74	22	0	0	212	75	0	74	73
6	24/07/2024	Suero salino		3	0	0	0	10	0	0	3	0

Plasma del paciente, conteniendo anticuerpos anti-heparina /factor 4 plaquetario se añade a plaquetas de donante y una serie de reactivos para analizar la agregación plaquetaria. Se utilizan ADP (canal 1) y colágeno (canal 2) que sirven como control positivo y suero fisiológico (canal 6) como control negativo. Se considera el test positivo cuando hay agregación intensa con concentraciones bajas de heparina (canal 5 y 4), que muestran máxima agregación (MA) de 79 y 74, y agregación baja (MA de 30) con concentración alta de heparina (canal 3).

8 Necesito un avión urgente para recoger sangre

Fernández Sánchez, Adolfo (1); Fuentes Morales, Cristina Teresa (1); Fonseca Santos, Marta (1); Martín Mateos, María Luisa (1); López Parra, Miriam (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Presentación del Caso Clínico

Se presenta el caso de un varón de 74 años con múltiples antecedentes personales entre los que destacan hipertensión arterial, dislipemia, exfumador, enfermedad renal crónica y varios problemas cardiovasculares, destacando fibrilación auricular, insuficiencia aórtica, mitral y tricúspideas moderadas, así como dos infartos agudos de miocardio en 1992 y 2013 que requirieron cirugía de revascularización coronaria con doble bypass, sufriendo como complicación oclusión del injerto de la safena. El paciente había sido transfundido durante estos episodios ocurridos en otro centro hospitalario.

El paciente acudió a Servicio de Urgencias por dolor torácico y disnea de reposo y, tras ser valorado por Cardiología, fue diagnosticado de cardiopatía isquémica con indicación de nueva revascularización. Se realizó revascularización de forma percutánea con disección del injerto de mamaria interna y descendente anterior sufriendo parada cardiorrespiratoria con necesidad de colocación de ECMO.

En este contexto, se solicitó la transfusión de concentrados de hematíes. En las pruebas pretransfusionales, los resultados del estudio inmunohematológico inicial fueron grupo O; fenotipo Rh y Kell D+C-E-C-e-K- (Figura 1); Coombs indirecto positivo (+1), Coombs Directo negativo y las pruebas cruzadas fueron incompatibles. Se realizó estudio de identificación de anticuerpos antieritrocitarios con los paneles que hay a disposición en nuestro centro (Ortho y Makropanel-Menarini) con y sin tratamiento enzimático (ficcina y papaína). Como resultado se observó una panaglutinación débil (+/-) frente a todas las células enfrentadas. Con todo ello la sospecha diagnóstica inicial fue de una mezcla de aloanticuerpos antieritrocitarios, aloanticuerpos frente antígenos de alta incidencia o una suma de ambos.

Dada la gravedad clínica del paciente, requirió la transfusión de 4 concentrados de hematíes, seleccionándose en este contexto de urgencia vital concentrados isogrupo ABO con fenotipo D+C+E-c-e+K-, se realizaron pruebas cruzadas serológicas con una batería de concentrados de hematíes, enviando las unidades de hematíes menos incompatibles (reactividad +/-) y transfundiéndose según el protocolo de transfusión incompatible de nuestro centro, con administración lenta del concentrado, precedido de inmunoglobulinas y corticoide sistémico.

Una semana post-tranfusión el paciente presentó datos clínicos, bioquímicos, morfológicos e inmunohematológicos de reacción transfusional hemolítica retardada. Como consecuencia, empeoró su situación clínica.

Ante los nuevos requerimientos transfusionales, se solicitaron muestras del paciente para realizar nuevo estudio en el Servicio de Transfusión, con los resultados observados en las Figuras 2-4. Se realizaron nuevas pruebas cruzadas serológicas con una amplia batería de concentrados de hematíes isogrupo ABO y fenotipo D+C+E-c-e+K-, resultando todos incompatibles con alta reactividad (+4). Se repitieron las pruebas cruzadas de los concentrados de hematíes que habían sido transfundidos al paciente enfrentándolas al plasma actual, observando una reactividad muy alta (+4), cuando antes de la transfusión la reactividad era escasa (+/-).

Por ello, se externalizó una muestra de forma urgente al Banc de Sang i Teixits para realizar el estudio inmunohematológicos de alta complejidad. Se demostró mediante estudio genético la ausencia del gen RHCE (fenotipo Rh D--) y en la identificación de anticuerpos irregulares antieritrocitarios se detectaron aloanticuerpos anti-E y anti-Rh17 a título 1/64.

Dado el fenotipo extraordinario y la presencia de los aloanticuerpos, se inició una búsqueda exhaustiva a través de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (SETS) y su banco de datos, localizándose una única unidad en todo el territorio nacional criopreservada con fenotipo compatible y un donante sano con fenotipo Rh idéntico estudiado con anterioridad que donó un segundo concentrado de forma urgente.

Se transfundieron los dos concentrados de hematíes con ritmo de infusión lento y vigilancia clínica y analítica estrecha, sin incidencias. El paciente mejoró clínicamente y fue dado de alta hospitalaria. Se realizó seguimiento clínico e inmunohematológico sin la aparición de nuevos datos de hemólisis.

Se realizó estudio inmunohematológico a sus hermanos buscando compatibilidad con alguno de ellos, siendo todos incompatibles. Actualmente, se va a llevar a cabo la autodonación de hematíes del paciente.

Discusión

El Sistema Rh es el sistema del grupo sanguíneo más importante después del sistema ABO. Se trata de un sistema muy complejo y polimórfico, codificado por los genes RHD y RHCE. El gen RHD codifica la expresión del antígeno D, y el RHCE la expresión de los antígenos C,c,E,e. Se trata de un sistema con alta capacidad inmunogénica. Los antígenos del sistema Rh pueden presentar alteraciones en su expresión debido a mutaciones o variantes alélicas de los genes RH(1).

Un ejemplo es el conocido como fenotipo Rh null que no expresa ningún antígeno del sistema Rh en su superficie, existiendo menos de 50 casos descritos en el mundo (2).

El fenotipo Rh D-- es similar al Rh null, sin embargo, el hematíe no expresa en su membrana los antígenos C,c,E,e codificados por el gen RHCE, siendo también excepcional. La transfusión incompatible en la situación de urgencia vital del paciente generó el anticuerpo anti-Rh17. Se trata de un aloanticuerpo antieritrocitario de especificidad compleja originado porque los hematíes del paciente carecen de todos los epítomos expresados en los polipéptidos C,c,E,e.

Tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica, únicamente existe una decena de casos descritos con la coexistencia del fenotipo RhD-- y el anticuerpo anti-Rh17, lo que provoca que la incompatibilidad sea del 99.9999994% entre las donaciones convencionales (3,4).

En este contexto desafiante, es fundamental tener una sospecha diagnóstica temprana para realizar los estudios pertinentes de forma precoz, iniciar una búsqueda exhaustiva a través de los medios existentes y transfundir en caso de urgencia con el protocolo de transfusión incompatible. Es importante, en caso de que no existan contraindicaciones, plantear la autodonación para futuro requerimientos, así como el estudio de los familiares por si presentaran el mismo fenotipo.

Conclusiones

La ausencia de expresión del gen RHCE condiciona el fenotipo RhD⁻. Asociado a este fenotipo, se puede desarrollar el anticuerpo anti-Rh17. La coexistencia de este fenotipo y el desarrollo del anticuerpo es excepcional con muy pocos casos descritos en la literatura. El Servicio de Transfusión y los hematólogos debemos estar formados y cualificados para identificar estas situaciones desafiantes y actuar ante ellas con el mejor abordaje posible.

Bibliografía

1. Floch A. Molecular genetics of the Rh blood group system: alleles and antibodies—a narrative review. *Ann Blood*. 2021;6:29–29.
2. Golden blood type: Understanding the rarest blood group [Internet]. *MedicineNet*. [citado el 16 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.medicinenet.com/what_is_the_golden_blood_type/article.htm
3. Shahverdi E, Moghaddam M, Abolghasemi H. First report of the rare RhCE-depleted D⁻-phenotype in sixteen people of Iranian origin. *Vox Sang*. 2019;114(3):256–61.
4. Westhoff CM, Vege S, Nickle P, Singh S, Hue-Roye K, Lomas-Francis C, et al. Nucleotide deletion in RHCE*cE (907delC) is responsible for a D⁻ - haplotype in Hispanics: SILENT RHCE*cE ENCODING D⁻. *Transfusion*. 2011;51(10):2142–7.

Imagen 1



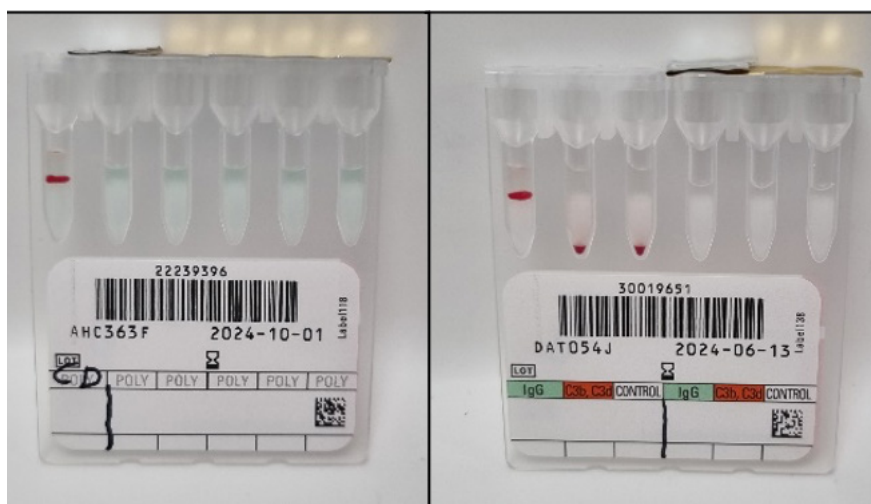
Fenotipo eritrocitario Rh y Kell donde se observa fenotipo Rh C⁻,c⁻,E⁻,e⁻.

Imagen 2

PRUEBAS	COOMBS DIRECTO (CD) (Figura 3)	COOMBS INDIRECTO	ELUCIÓN CD	PANELES IDENTIFICACIÓN DE ANTICUERPOS (Figura 4)
TÉCNICA	Tarjeta poliespecífica	BVS* ORTHO + Tarjeta poliespecífica	DIACIDEL	ORTHO /MAKROPANEL
RESULTADO	POSITIVO (+4)	POSITIVO (+4)	POSITIVO (+4)	POSITIVO (+4)
CONCLUSIÓN	IgG (+4) C3b-d (-)	PANAGLUTININA	PANAGLUTININA	PANAGLUTININA
BVS*0.8% BioVue Screen (ORTHO)				

Estudios realizados tras la reacción hemolítica retardada.

Imagen 3



Test de Coombs directo en la reacción hemolítica retardada. A la izquierda test de Coombs directo poliespecífico positivo (+4), a la derecha test de Coombs monespecífico positivo (+4) para IgG y negativo para el complemento.

9 **Recambio eritrocitario en el manejo de complicaciones agudas de la enfermedad de células falciformes en un paciente pediátrico**

Aguilar Monserrate, Gerardo Xavier (1); Fuertes García, P (1); León Gamazo, M (1); De la Fuente Graciani, I (1); Pérez Gonzalez, S (1)

(1) Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Exposición del Caso

Masculino de 8 años, procedente de África subsahariana.

Antecedentes Médicos

Anemia drepanocítica (HbSS) diagnosticada a los 9 meses.

Desde entonces en tratamiento con Hydrea, penicilina y ácido fólico.

Reside en España desde los 6 años de edad, donde es seguido por pediatría oncohematológica. Actualización de calendario vacunal.

Como complicaciones ha presentado:

- Crisis vasooclusivas (CVO) recurrentes.
- Síndrome torácico agudo (STA) en dos ocasiones, con ingresos hospitalarios de hasta 1 mes de duración.
- Necesidad de colecistectomía a los 6 años

Sin necesidad de transfusiones previas de forma regular.

Padre, madre y hermana con rasgo falciforme.

Motivo de Consulta

Acude a urgencias por tos de 48 horas de evolución y fiebre ese mismo día.

Historia de la Enfermedad Actual:

Buen estado general, con elevación de reactantes de fase aguda y con neumonía izquierda, en FilmArray de frotis nasal Mycoplasma pneumoniae positivo.

En el examen físico llama la atención abdominalgia y leve distensión abdominal.

Se decide ingreso a cargo de pediatría, para inicio de ATB IV y sueroterapia.

Exámenes Iniciales

Analítica.

- Hemograma: Hemoglobina (Hb): 9 g/dL, VCM 90.8 fl, CHVM 36.3 g/dL, Leucocitos 16650/uL, N 11680/uL, Plaquetas 270000/uL
- Cuantificación de Hb: HbS 70.1%, Hb F 20.5%,
- Bioquímica: Bilirrubina total 2.7 g/dL (indirecta: 2.15), LDH 1273 U/L, resto de función hepática y renal normales. PCR 87 m/L, PCT 1.01 ng/mL.

Imagen.

Radiografía de tórax: Infiltrado en lóbulo inferior izquierdo, con derrame pleural leve.

Diagnóstico

Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*

Evolución

Mejoría inicial con tratamiento antibiótico (azitromicina y betalactámico), antitérmico y sueroterapia.

Al cuarto día el paciente empeora con reaparición de la fiebre, dolor, diarrea y desaturación.

Se solicitan pruebas de imagen (ecografía abdominal y angioTC pulmonar) donde se objetiva ileítis y TEP lobar en LSI, segmentario en LSD; acompañado de aumento de la neumonía a todo el pulmón izquierdo.

Ya que estos hallazgos sugieren un nuevo episodio de síndrome torácico agudo, se decide traslado a UCI Pediátrica, e iniciar anticoagulación ajustada a niveles de antiXa y realizar recambio eritrocitario (RE). Además, se escala antibióticos a meropenem y vancomicina.

Con estas medidas, en 3 días mejora progresivamente resolviéndose la clínica pulmonar, permaneciendo afebril y con dolor controlado.

Vuelve a planta de pediatría general y es dado de alta tras 22 días de ingreso hospitalario.

Durante el ingreso requirió soporte transfusional con concentrados de hematíes con la intención de disminuir la HbS: el primero al inicio de la clínica de dolor torácico, 4 en el RE y otro una semana después.

Desde entonces ha seguido revisiones en consulta, con transfusiones periódicas además del tratamiento basal con Hidroxiurea. Con resolución total del TEP en el AngioTC Pulmonar 3m de control.

Indicaciones para Recambio Eritrocitario.

Según la guía de enfermedad de células falciformes el RE está indicado en complicaciones agudas (STA) y graves con necesidad de reducir drásticamente los niveles de HbS-

Otras indicaciones en casos agudos serían ictus, priapismo, hepatopatías, sepsis, fracaso multiorgánico asociado a ECF.

Prevención de la recurrencia de CVO severas y la aparición de un síndrome torácico agudo, se decide realizar eritroaféresis como medida terapéutica para reducir rápidamente los niveles de hemoglobina S (HbS).

El objetivo es reducir la proporción de HbS a niveles inferiores al 30% y prevenir complicaciones graves.

Procedimiento de Recambio eritrocitario.

Se realiza el proceso empleando un separador celular. Dado el peso del paciente no es necesario cebado previo con albúmina. Mediante esta actuación, se extrae sangre del paciente, por centrifugación se separan sus glóbulos rojos, que son reemplazados por concentrados de hematíes de donantes compatibles (HbA) y respetando el fenotipo eritrocitario extendido en la medida de lo posible, priorizando aquellos más inmunógenos.

El resultado se monitoriza tanto por la mejoría clínica como midiendo niveles de HbS, que debe estar por debajo del 30%.

10. Resultados del Tratamiento.

Cabe destacar la rápida mejoría clínica con el RE prácticamente inmediato, con resolución del cuadro en las siguientes 48 horas.

Respecto a los parámetros de laboratorio:

- Pre-eritroaféresis	HbS: 48.2% (tras 1 CH)
- Post-eritroaféresis	HbS: 16.4%

Hemoglobina total: 10.1 g/dL

Discusión

El STA es una la segunda complicación más frecuente de la ECF después de la CVO y la primera causa de ingresos en UCI con una incidencia en niños de 24.5 eventos/100 pacientes año.

Entre ellas se debe tomar en consideración el RE, ya que la bibliografía corrobora que en el contexto de STA el RE es superior a la transfusión de hematíes. No debemos olvidar que este proceso debe realizarse por personal cualificado en aféresis, para minimizar los riesgos potenciales del procedimiento.

Como hemos descrito en este caso, el procedimiento permitió reducir rápidamente los niveles de HbS, mejorar la oxigenación con una rápida recuperación de la clínica.

Los beneficios frente a transfusión simple es que con el RE retiramos hemoglobina S mientras que con una transfusión simple se produce una dilución. Además, reducimos el riesgo de sobrecarga de hierro y eliminamos el exceso de células falciformes. Consideraciones para el manejo a largo plazo: en casos seleccionados con CVO recurrentes o complicaciones severas como el síndrome torácico agudo, el RE periódico puede ser una opción preventiva eficaz.

Conclusión

El RE fue una intervención exitosa en este paciente con anemia de células falciformes y síndrome torácico agudo incipiente.

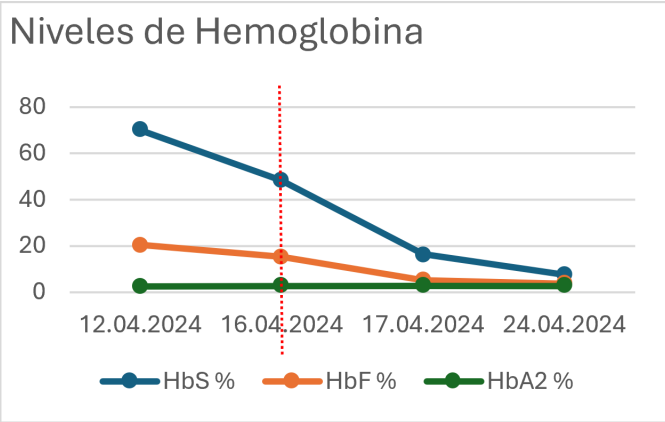
La reducción de la hemoglobina S logró una mejoría clínica rápida y evitó complicaciones mayores. El caso apoya la utilidad de la RE en pacientes con CVO recurrentes y complicaciones graves (STA, neurológicas, etc.).

Palabras clave: Anemia de células falciformes, recambio eritrocitario, CVO, síndrome torácico agudo, hemoglobina S.

Bibliografía

1. Guía de enfermedad de células falciformes. Grupo de eritropatología de la SEHH. 2021
2. Velasquez MP, Mariscalco MM, Goldstein SL, Airewele GE. Erythrocytapheresis in children with sickle cell disease and acute chest syndrome. Pediatric Blood - Cancer. diciembre de 2009;53(6):1060-3.

Imagen 1



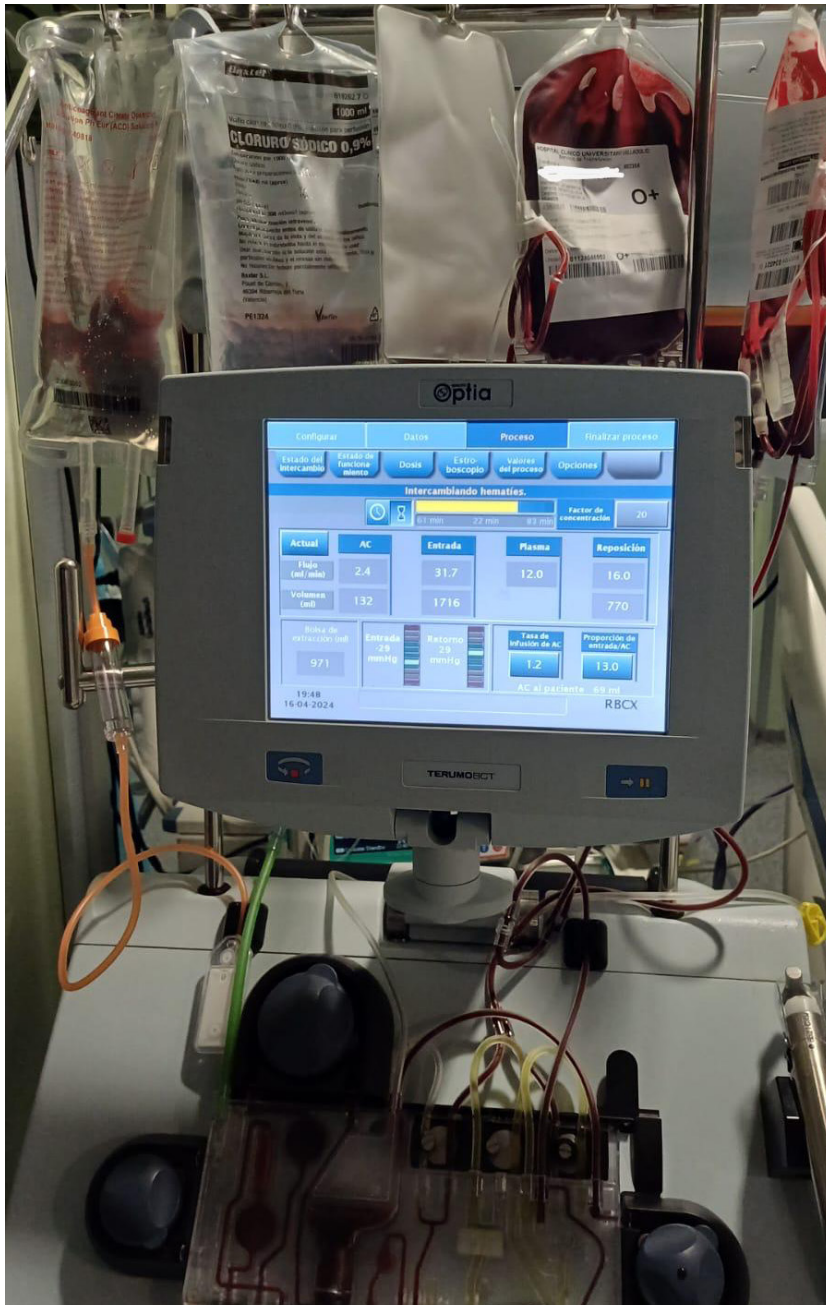
Niveles de Hb

Imagen 2

Fecha	12.04.2024	16.04.2024	17.04.2024	24.04.2024
HbS %	70,1	48,2	16,4	7,5
HbF %	20,5	15,3	5,1	3,7
HbA2 %	2,5	2,7	2,8	2,7

Niveles de Hb

Imagen 3



Recambio eritrocitario

10 Síndrome de Bazex: Una enfermedad paraneoplásica infrecuente.

González González, Sara (1); Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1); Carvajal Altamiranda, Stefanía (1); Osorio Manyari, Miguel Ángel (1); Torres Tienza, Ana (1)

(1) Complejo Asistencial de Segovia

Motivo de consulta

Paciente varón que refiere dishidrosis en palmas y plantas de varios años de evolución, con brotes inflamatorios, exudado y dolor. Tratamiento habitual con clobetasol y mupirocina sin mejoría clínica. Valorado por Dermatología, sugiriendo en un primer momento eccema dishidrótico.

Historia Clínica

Paciente varón de 43 años de edad, con los siguientes antecedentes personales de interés: exfumador, estrabismo de ojo izquierdo. Diagnosticado en marzo de 2023 tras biopsia de lesión amigdalal izquierda de Linfoma de Hodgkin de tipo histológico clásico “Celularidad Mixta”, en estadio IIA de Ann Arbor. Con respecto al tratamiento, ha sido sometido a tratamiento quimioterápico según esquema ABVD (x 6 ciclos), habiendo alcanzado la situación de Remisión Completa metabólica. En el PET-TAC de reevaluación de mayo de 2024 presenta criterios de recaída/progresión, apreciando múltiples adenopatías infradiafragmáticas sugestivas de infiltración secundaria a síndrome linfoproliferativo. Se realiza biopsia de adenopatía inguinal, con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin Clásico de tipo Celularidad Mixta en estadio III-A con índice pronóstico de Hasenclever de 2 (bajo riesgo). Se trata por tanto de un paciente joven con Linfoma de Hodgkin en recaída precoz (a los 8 meses de haber finalizado el tratamiento). Se inicia tratamiento de 2º línea según esquema E-SHAP, habiendo recibido dos ciclos en el momento actual.

Pruebas Complementarias

- **Biopsia de adenopatía inguinal izquierda** (sospecha de recaída): Hallazgos histopatológicos e inmunofenotipo compatibles con afectación parcial por proceso de base; LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO. Subtipo Celularidad Mixta.

Diagnósticos

- Probable Síndrome de Bazex paraneoplásico.
- Linfoma de Hodgkin Clásico de tipo Celularidad Mixta, en recaída tras 1ª línea de tratamiento.

Evolución y tratamiento

- Paciente varón de 43 años, con diagnóstico hematológico de Linfoma de Hodgkin de tipo “Celularidad Mixta”, en situación actual de recaída en estadio IIIA, en tratamiento de 2ª línea según el esquema ESHAP. La fecha donde se confirma la recaída fue el 28 de junio de 2024. Uno días antes, el 6 de junio, el paciente refiere empeoramiento de lesiones palmo-plantares de forma progresiva, con supuración y queratosis, además de lesiones eritematosas vesiculosas y pruriginosas, que no mejoran

con tratamiento con clobetasol y mupirocina. En un primer momento, es valorado por Dermatología, siendo diagnosticado de posible tiña plantar inflamatoria y posibles dermatofitides. Se cambia tratamiento a fomentos con septomida, terbinafina y dacortin. Además, se recoge cultivo de hongos, con resultado negativo.

- El día 23 de julio de 2024 ingresa para iniciar primer ciclo de quimioterapia según esquema ESHAP, siendo bien tolerado por el paciente y a su vez es nuevamente valorado por Dermatología, siendo diagnosticado de un posible Síndrome de Bazex añadido, ya que el empeoramiento de las lesiones coincide con la recaída de su linfoma, sin otros factores de riesgo añadidos. Durante este ingreso, se pauta tratamiento tópico corticoideo, sin mejoría, por lo que el paciente suspende las pomadas. Al ingresar para el segundo ciclo, el paciente presenta mejoría clara de la hiperqueratosis con práctica resolución de las mismas. Refiere no haber cumplido ningún tipo de tratamiento dirigido para las lesiones. Únicamente han mejorado tras administrar primer ciclo de quimioterapia según esquema ESHAP, hasta su completa desaparición.

Discusión

La acroqueratosis paraneoplásica, también conocida como Síndrome de Bazex, es una enfermedad poco estudiada, una condición dermatológica, asociada a carcinoma de células escamosas del tracto respiratorio y gastrointestinal, y siendo también una señal de alerta temprana de neoplasia malignas subyacentes como los síndromes linfoproliferativos. 1,5

Según un estudio de la Universidad de Edinburgo, Muhammad Hamza Shah et al. concluyen que el curso clínico de la enfermedad puede no ser estrictamente lineal y que varios factores, incluyendo potencialmente el tipo y la etapa de la enfermedad, pueden influir en el momento y la gravedad de los síntomas cutáneos. Normalmente existe una relación entre los síntomas cutáneos y la malignidad subyacente, lo que subraya aún más la importancia del tratamiento del cáncer para el manejo de los síntomas cutáneos. Las principales manifestaciones clínicas a menudo incluyen placas que varían de color de rojizo a púrpura azulado. La característica de este síndrome radica en la afectación del hélix en las orejas y la punta de la nariz, uñas, dedos, palmas de las manos y plantas de los pies. Menos comúnmente las rodilla y codos en un 20% de los casos (1).

G.P.H.Lucker describió un caso de un paciente con presencia simultánea de dos marcadores cutáneos de malignidad, la acroqueratosis paraneoplásica y la ictiosis adquirida, en asociación con la enfermedad de Hodgkin. Se logró una rápida resolución de las dermatosis mediante el tratamiento del linfoma subyacente, lo que confirma una relación causal. Ambas evolucionan en paralelo a la neoplasia, resolviéndose con el tratamiento adecuado y recurriendo con las recaídas (1,2,4,5).

Se manifiesta con 3 fases clínicas consecutivas. El primer estadio se caracteriza por una erupción simétrica, eritemato-desca-mativa y pruriginosa. El segundo y tercer estadios, se caracterizan por la extensión de las lesiones cutáneas de forma centrípe-ta hacia el resto de las extremidades y el tronco; lo cual se suele corresponder con la progresión de la enfermedad oncológica y la afectación ganglionar (1,2).

Con respecto a la patogenia es incierta. Se ha encontrado expresión del factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α) en el tejido tumoral de un paciente con cáncer gástrico y acantosis nigricans. Y expresión aumentada del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Ellis et al. han demostrado que después del tratamiento de la neoplasia maligna subyacente, la distribución del receptor EGF/TGF- α revirtió a su ubicación predominantemente basal (1,2).

La terapia preferida para esta dermatosis paraneoplásica es el tratamiento eficaz de la neoplasia maligna subyacente. Para los pacientes en cuidados paliativos, los tratamientos sistémicos incluyen corticosteroides, fluconazol, zinc y cefalexina. Los tratamientos tópicos incluyen retinoides, ungüento de zinc, PUVA y emolientes (3).

Conclusiones

La acroqueratosis paraneoplásica, también conocida como Síndrome de Bazex, es una enfermedad poco estudiada, que puede ayudar a realizar el diagnóstico de síndromes linfoproliferativos de forma temprana, destacando la importancia de conocer esta enfermedad. Comunicamos el caso clínico de un paciente varón, cuyo tratamiento del linfoma, permitió mejorar la clínica cutánea.

Bibliografía

1. Bazex A, Salvador R, Dupre A, Christol B: Syndrome paraneoplasique a type d'hyperkeratose des extremités. Guerison apres le traitement de l'épithelioma larynge. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr. 1965, 72:182.
2. Pulickal J, Kaliyadan F: Acrokeratosis paraneoplastica. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023.
3. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2010; 85: 838-54.
4. Räßler F, Goetze S, Elsner P. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) – a systematic review on risk factors, diagnosis, prognosis and management. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:119–1136.
5. Lucker GP, Steijlen PM: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. Br J Dermatol. 1995, 133:322-5. 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02641.x

Imagen 1



Lesiones cutáneas en manos en nuestro paciente después de recibir tratamiento quimioterápico

Imagen 2



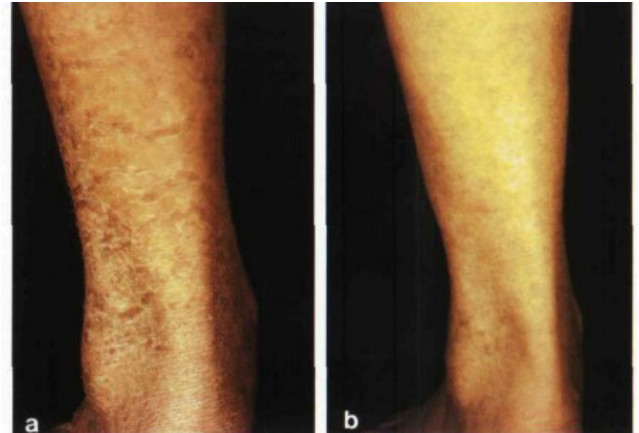
Lesiones cutáneas en manos en nuestro paciente después de recibir tratamiento quimioterápico

Imagen 3



Plantas de los pies de nuestro paciente antes de recibir tratamiento quimioterápico.

Imagen 4



Lesiones en ambas piernas que mejoran tras tratamiento quimioterápico

Imagen 5



Hiperqueratosis subungueal que mejora tras tratamiento quimioterápico

11 Soy Grupo O y no me dejan donar

Fuentes-Morales, Cristina Teresa (1); Fernández-Sánchez, Adolfo (1); Martín-Mateos, María Luisa (1); Lopez-Parra, Miriam (1); Fonseca-Santos, Marta (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción

El grupo ABO fue descubierto por K. Landsteiner en 1900. Es el sistema con mayor repercusión transfusional. Su incompatibilidad produce una reacción hemolítica potencialmente mortal, debido a la presencia natural de isohemaglutininas frente a los antígenos no expresados. Por ello es fundamental una correcta caracterización del mismo.

Motivo de consulta e historia clínica

Varón de 42 años que acude a consulta de esterilidad. Dentro de la batería de pruebas solicitadas para el estudio de esterilidad se encuentra el estudio de grupo sanguíneo (ABO y Rh(D)).

Antecedentes personales: psoriasis y asma alérgico, sin hábitos tóxicos.

Exploración física: Normal.

Pruebas complementarias:

Se recibe muestra en el laboratorio de inmunohematología y se realiza el estudio de grupo ABO y Rh (D) en tarjeta (Imagen1):

- Grupo hemático: Anti-A y Anti-B negativo. Por tanto, grupo hemático O
- Grupo sérico natural e inmune: Anti-B (+3), anti-A negativo. Por tanto, grupo sérico A.
- Grupo D: negativo.

Se constata una discordancia ABO entre el grupo hemático (O) y el sérico (A). Se repite estudio manual en tubo y confirmando los resultados. Escrutinio de anticuerpos irregulares negativo (antiglobulina y enzimas), test de coombs directo negativo y autocontrol negativo.

La sospecha principal es la presencia de una variante del grupo A. Se plantea un estudio para detectar dicha variante, cuyo objetivo es la unión de anti-A y su posterior recuperación para confirmar la presencia del antígeno A. Se realiza lavado e incubación de los hematíes con reactivo Anti-A (una hora a 4°C). Seguido de segundo lavado (se reserva el último sobrenadante) y una elución mediante calor para extraer el posible Anti-A. Finalmente, se enfrenta el eluido y el sobrenadante reservado con células O, A y B. Se objetiva en el eluido una aglutinación (+4) en las células A y el sobrenadante negativo. Considerando los hallazgos, el estudio es compatible con una variante débil del grupo A.

Diagnóstico

Se decide realizar una entrevista clínica y comunicar los resultados al paciente. Comenta que siempre ha sido catalogado

como O negativo y que ha realizado donaciones en distintas comunidades autónomas. Sin embargo, en una de ellas fue rechazado por tener un grupo O “raro”.

Se consensua con el paciente externalizar una muestra al (BST) “Banc de Sang i Teixits de Catalunya”, para confirmar los resultados. En el BST se realizan los siguientes estudios:

- Mediante técnicas de adsorción elución ácida se detecta antígeno A (reactividad < 1) en los hematíes del paciente. Sospecha: variante del grupo A.
- Genotipado ABO: AO1. Portador heterocigoto de un alelo A, concuerda con la sospecha de variante del grupo A como causa de la discordancia.
- La secuenciación nucleotídica del gen ABO confirma la presencia de un alelo ABO* AEL (cambio de nucleotídico c.804insG), asociado al fenotipo Ael.

¿Cuál es la actitud transfusional? ¿Es un donante óptimo? ¿Y su descendencia?

El fenotipo Ael es una variante del grupo A y por ello expresan el antígeno A en la membrana, aunque en menor cantidad. Estos donantes siguen los criterios de exclusión/inclusión de la población general. Sin embargo, deben asignarse correctamente como donantes A.

A nivel transfusional, pueden recibir transfusiones isogrupo. Sin embargo, es posible la sensibilización y el posterior desarrollo de isohemaglutininas anti-A1 o anti-A2. En ese momento la actitud transfusional cambia y deben transfundirse hematíes O o del mismo subgrupo débil A. Respecto al plasma deben recibir grupo A o AB.

A nivel reproductivo, el paciente tiene un alelo Ael y un alelo O. Su descendencia tiene el 50% de probabilidades de portar un alelo Ael (Imagen3). Aunque la prueba confirmatoria es el genotipado, si presenta grupo B u O se puede realizar la técnica descrita, para detectar la presencia del fenotipo Ael.

Discusión

El gen ABO se localiza en el cromosoma 9 y contiene 3 alelos (A, B y O). Los genes A y B codifican los antígenos presentes en la membrana del hematíe mediante de enzimas glicosil-transferasas, mientras el O codifica una proteína sin actividad transferasa. La presencia/ausencia de estos antígenos, es lo que se considera fenotipo ABO. Los grupos A y B tienen variantes, pero son extremadamente infrecuentes y difieren en la cantidad de antígeno presente (a nivel inmunohematológico pueden expresarse como discrepancias sérico-hemática).

Según la cantidad de antígeno A, se subdivide en: A1, A2, A3, Ax, Aend, Am y Ael. Siendo la variante A1 la que presenta mayor cantidad y la variante Ael la menor cantidad. Los subgrupos A1 y A2 presentan aglutinación completa, mientras que otros subgrupos presentan aglutinaciones intermedias o débiles (Imagen4). Sin embargo, el grupo Ael (incidencia 0.001%) se caracteriza por ausencia total de aglutinación. A nivel genético, se debe a mutaciones en el intrón 1. Su mecanismo continúa en estudio, pero es posible que las mutaciones en este intrón conlleven modificaciones en el splicing.

Actualmente hay líneas de investigación para obtener nuevas técnicas de detección (técnicas moleculares, citometría de flujo, etc.). Sin embargo, en un laboratorio inmunohematología solo las técnicas adsorción elución permiten detectarlos.

Conclusiones

-A pesar de la infrecuencia de los subgrupos ABO, es fundamental sospecharlos ante la presencia de una discrepancia hemático-sérica.

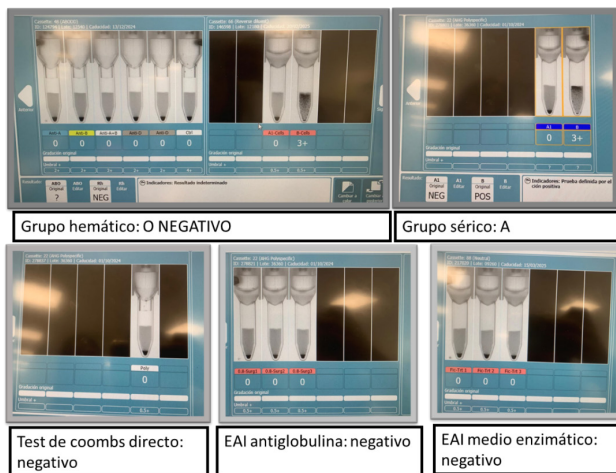
-Es imprescindible catalogarlos correctamente, tanto en donante y como en receptores, evitando errores transfusionales.

Por ello, este caso recalca el papel fundamental del laboratorio de inmunohematología en la detección de variantes infrecuentes, asegurando una adecuada actitud transfusional y proporcionando la información necesaria, en este caso, para su futuro reproductivo.

Bibliografía

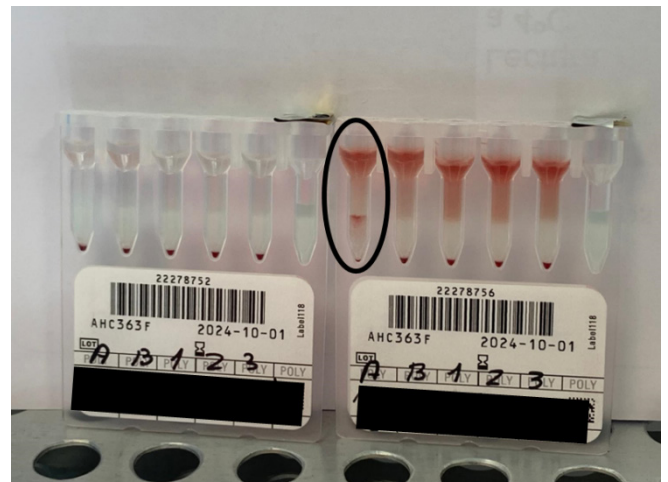
1. Cohn CS. Technical Manual (Aabb). 20a ed. American Association of Blood Banks; 2020.
2. Yao, M. X., et al. (2022). Retrospective analysis of molecular biology mechanism of ABO blood group typing discrepancy among blood donors in Jinan blood station. *Transfusion Clinique et Biologique: Journal de La Societe Francaise de Transfusion Sanguine*, 29(1), 75–78.
3. Chopra, G., et al. (2022). Detection of a weaker subgroup of A in ABO blood group system. *Asian Journal of Transfusion Science*, 16(1), 132–134.
4. Shen, Y., et al. (2022). c.586T >C mutation on the ABO*A1.02 allele responsible for Ael phenotype. *Transfusion*, 62(6), E27–E29.

Imagen 1



Estudio inicial de grupo sanguíneo. Discrepancia hemático sérica.
 Escrutinio de Anticuerpos Irregulares: EAI.

Imagen 2



Resultado de la técnica para detectar subgrupos débiles. 1.Estudio en solución de lavado. 2.Estudio con eluido anti-A.

Imagen 3

Paciente índice: Genotipo Ael.O1 Posibilidades genéticas y fenotípicas de su descendencia		
Madre: AA. Grupo hemático (GH): A. Fenotipo A.		
	A	A
Ael	A/Ael → GH y fenotipo A	A/Ael → GH y fenotipo A
O	A/O → GH y fenotipo A	A/O → GH y fenotipo A
Madre: AO. Grupo hemático (GH): A. Fenotipo A.		
	A	O
Ael	A/Ael → GH y fenotipo A	O/Ael → GH O y fenotipo Ael
O	A/O → GH y fenotipo A	O/O → GH y fenotipo O
Madre: BB. Grupo hemático (GH): B. Fenotipo B.		
	B	B
Ael	B/Ael → GH B y fenotipo BAel	B/Ael → GH B y fenotipo BAel
O	B/O → GH y fenotipo B	B/O → GH y fenotipo B
Madre: BO. Grupo hemático (GH): B. Fenotipo B.		
	B	O
Ael	B/Ael → GH B y fenotipo BAel	O/Ael → GH O y fenotipo Ael
O	B/O → GH y fenotipo B	O/O → GH y fenotipo O
Madre: OO. Grupo hemático (GH): O. Fenotipo O.		
	O	O
Ael	O/Ael → GH O y fenotipo Ael	O/Ael → GH O y fenotipo Ael
O	O/O → GH y fenotipo O	O/O → GH y fenotipo O
Madre: AB. Grupo hemático (GH): AB. Fenotipo AB.		
	A	B
Ael	A/Ael → GH y fenotipo A	B/Ael → GH B y fenotipo BAel
O	A/O → GH y fenotipo A	B/O → GH y fenotipo B

Herencia génica del grupo Ael. Señalados los casos de discrepancia entre grupo hemático y fenotipo del paciente. GH: grupo hemático en técnicas habituales.

Imagen 4

VARIANTES DEL GRUPO ABO				
GRUPO A:				
Subgrupo	Grupo Hemático	Grupo sérico	Aglutinación	Técnica de detección
A1	Grupo A	Grupo A	Completa (4+)	No aplica
A2	Grupo A	Grupo A	Completa (4+)	Lectina
A3	Grupo A pero sin aglutinación completa	Grupo A	Intermedia (<4)	Estudio de grupo con menor intensidad Técnicas de adsorción/elución
Ax	Puede detectarse el grupo A	Grupo A	Baja (+1/+2)	Estudio de grupo con menor intensidad Técnicas de adsorción/elución
Aend	Puede detectarse el grupo A	Grupo A	Baja (+1/+2)	Estudio de grupo con menor intensidad Técnicas de adsorción/elución
Ahm	Puede detectarse el grupo A	Grupo A	Baja (+1/+2)	Estudio de grupo con menor intensidad Técnicas de adsorción/elución
Ael	Grupo O	Grupo A	Negativa	SOLO Técnicas de adsorción/elución
GRUPO B:				
Subgrupo	Grupo Hemático	Grupo sérico	Aglutinación	Técnica de detección
B	Grupo B	Grupo B	Completa (4+)	Estudio de grupo
B3	Puede detectarse grupo B	Grupo B	Intermedia (<4)	Estudio de grupo con menor intensidad Técnicas de adsorción/elución
Bel	Grupo O	Grupo B	Negativa	SOLO Técnicas de adsorción/elución
GRUPO AB:				
Subgrupo	Grupo Hemático	Grupo sérico	Aglutinación	Técnica de detección
AB	Grupo AB	Grupo AB	A: Completa (4+) B: Completa (4+)	No aplica
AB3	Grupo A y puede detectarse B	Grupo AB	A: Completa (4+) B: Intermedia (<4)	Estudio de grupo con menor intensidad Técnicas de adsorción/elución
cisAB	Puede detectarse A y B	Grupo AB	A: Intermedia (<4) B: Intermedia (<4)	Estudio de grupo con menor intensidad Técnicas de adsorción/elución
AelB	Grupo B	Grupo AB	A: negativo B: Completa	SOLO Técnicas de adsorción

Subgrupos ABO más frecuentes. Grupo hemático; Grupo sérico; Alglutinación en estudios de grupo rutinarios; Técnicas que posibilitan su correcta detección.

12 Una sorpresa en el Quirófano

Cuzco Cevallos, Alex Javier (1); Delgado Torres, Jhoana Carolina (1); Quintana Bravo, Lydia (1); Alvarez Nuño, Rodolfo (1); Díaz Gálvez, Francisco Javier (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Burgos

Motivo de la consulta

Dolor abdominal.

Historia Clínica

Mujer de 51 años con cuadro de epigastralgia postprandial de 3 meses de evolución en seguimiento en centro privado. Meses anteriores presentó astenia, hiporexia y sudoración nocturna. Acude a urgencias por dolor abdominal agudo y se realiza TAC urgente que muestra proceso inflamatorio intestinal a nivel del yeyuno con perforación y colección secundaria sin poder descartar causa tumoral subyacente, por lo que requirió laparotomía urgente en donde se observaron masas de asas intestinales yeyunales con gruesos nódulos y perforación secundaria a los mismos(Figura1), y tras cirugía se envían piezas quirúrgicas a AP para estudio.

Antecedentes Personales

Útero miomatoso, sin hábitos tóxicos

Pruebas Complementarias

- AP de la pieza intestinal: presentan áreas ulceradas, cubiertas por infiltración difusa linfoide en todo el espesor del órgano, alcanzando la subserosa. Las células son de pequeño/mediano volumen, con escaso citoplasma y núcleo redondeado o irregular hiper cromático con fino nucléolo. Estas células son positivas para CD3, CD2, CD43, CD8, CD38 y BCL-2. Son negativas para: CD45RO, CD20, CD19, CD5, CD10, CD30, BCL-6, CD4, CD23 y EBER. Ki67 85%. No restricción de cadenas Kappa o Lambda.

Es derivada a nuestro centro para finalización de estudio, estadiaje e inicio de tratamiento.

- PET-TC: muestra engrosamientos murales hipermetabólicos de yeyuno e íleon en mesogastrio, en flanco derecho y FID, de colon descendente y en sigma sospechosas de malignidad; además adenopatías hipermetabólicas mesentéricas a nivel de L5(Figura2-a).

- Analítica sin alteraciones.

- BMO: normocelular, sin evidencia de infiltración por linfoma/leucemia.

- Las piezas intestinales son remitidas a nuestro centro para estudio por AP: las células tumorales son positivas para CD3, CD8, CD7, CD43, CD56, TCRbeta F1, BCL2, GATA 3 y CD38. Son negativas para los marcadores T: CD5, CD4, CD2 y CD45ro. El resto de los marcadores realizados (granzima B, CD57, CXCL13, PD1, BCL6, CD10, CD138, CD30,

TdT, Tbet, EBER, PAX5, CD20 y CD79a) son negativos. TP53:wildetype. Ki67 95%(Figura3)(Figura4).

Debido a que la paciente no tenía antecedentes de EC, y sin poder valorar la presencia o no de epiteliotropismo debido a que la mucosa en los cortes histológicos observados se encontraba completamente sustituida y ulcerada por el tumor, el diagnóstico diferencial se planteó entre un linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomorfo (MEITL) que tenía el inmunofenotipo observado en este caso, linfoma T intestinal o linfoma de células T periférico (PTCL).

- Posteriormente recibimos AP de gastroscopia realizada previamente en centro privado: muestra mucosa de antro y cuerpo con signos de inflamación crónica moderada. Además, mucosa duodenal con atrofia vellositaria subtotal MAR-SH3b.
- Además, negatividad para anticuerpos antitransglutamina tisular IgA en tres determinaciones, sin embargo, presenta positividad para HLA-DQ2.5 en heterocigosis.

Diagnóstico final

Linfoma de células T asociado a enteropatía (EATL) estadio IV-B, sin infiltración de MO.

Tratamiento

Inicia esquema CHOP-IVE/MTX-ASCT.

Evolución

Inicia CHOP/IVE MTX 1º, 2º y 3º con buena tolerancia, y alcanzando respuesta completa metabólica (RCM) tras el 1º IVE/MTX y que mantiene tras el 3º. Como complicaciones relacionadas con el tratamiento presentó neutropenia febril sin foco y sin aislamientos microbiológicos tras el 1º IVE. Recogió CPH autólogas sin incidencias tras el 2º IVE en situación de RCM.

Tras 3º IVE/MTX recibe ASCT con previo acondicionamiento BEAM, sin presentar complicación postrasplante y mantiene RCM en el día +100(Figura2-b).

Discusión

El EATL es un LNH agresivo de células T resultado de la transformación maligna de los linfocitos intraepiteliales intestinales, y se considera la complicación neoplásica más común de la enfermedad celíaca (EC)(1). El EATL se reclasificó en 2016 y se separó de un linfoma intestinal similar, el MEITL(2). El tipo I (ahora clasificado como EATL) se asocia con frecuencia con la EC y se observa en el norte de Europa, y el tipo II (ahora clasificado como MEITL) ocurre de novo y es predominante en Asia(2).

Aunque actualmente se considera que el EATL es el subtipo más común de linfoma primario de células T intestinales (66-80%), es una entidad rara, que representa < 5% de los linfomas gastrointestinales primarios y el 5% de los PTCL en los países occidentales(2).

Los factores genéticamente predisponentes más estudiados en EC son HLA-DQ2 y HLA-DQ8, que se identifican en el

90-95% de los pacientes(1). Existe una fuerte correlación entre la homocigosidad HLA-DQ2.5 y el desarrollo de EATL(1)(3). En una revisión sistemática, se encontró homocigosidad HLA-DQ2.5 en 53,3% de los pacientes con EATL(1).

La inmunohistoquímica en la AP del EATL es típicamente CD3+, CD7+, CD103+, TCRβ+/-, CD4-, CD8- y CD5-, pero principalmente CD30+ y CD56-, además un fenotipo citotóxico activado (perforina+, granzima B+ y TIA-1+)(1)(3). Por el contrario, el MEITL se asocia con menos frecuencia a la EC, al haplotipo HLA-DQ2/HLA-Dq8, y las células expresan CD3+, CD4-, CD8+, CD56+ y TCRβ+ con CD30-, y ausencia de atrofia vellosa(1)(3). Esto explica porque en nuestro caso el diagnóstico diferencial con el MEITL no se descartó hasta que obtuvimos las muestras de la atrofia de las vellosidades MARSH3b.

La obstrucción y perforación intestinal son frecuentes (20-55%), requiriendo intervención quirúrgica en la mayoría de los casos. El sitio más común de afectación es el intestino delgado (80-90%), mientras que el intestino grueso (< 20%), los ganglios linfáticos mesentéricos (35%) y la MO (< 10%) se ven afectados con menor frecuencia(4).

La rareza de la enfermedad dificulta la realización de ensayos clínicos que evalúen regímenes de tratamiento con agentes novedosos, incluso en esta era moderna de terapias dirigidas(4). El Grupo de Linfoma de Escocia y Newcastle (SNLG) evaluó el régimen IVE/MTX (ifosfamida, vincristina, etopósido/metotrexato)-ASCT a partir de 1998 en pacientes candidatos a tratamiento intensivo, y se incluyeron 26 pacientes. La SLP y la SG a cinco años fueron del 52% y el 60%, respectivamente, y mejoraron significativamente en comparación con el grupo histórico tratado con quimioterapia basada en antraciclinas(5).

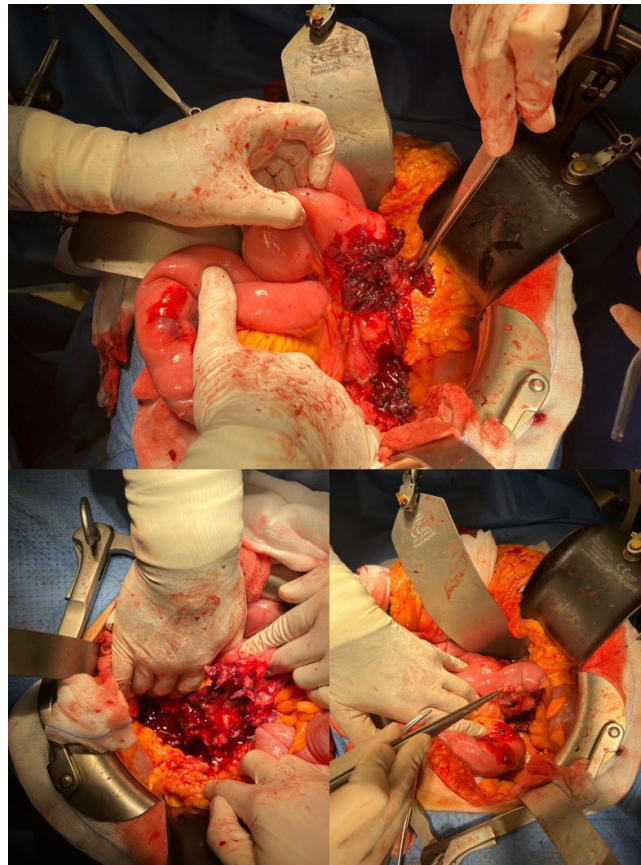
Conclusiones

- El EATL es una entidad rara de pronóstico desfavorable.
- La inmunohistoquímica tiene un papel fundamental en el diagnóstico diferencial del EATL, es necesario la demostración de EC ya sea mediante AP, anticuerpos o HLA para un diagnóstico certero.
- La baja incidencia y los factores variables del paciente dificultan realizar ensayos clínicos y establecer regímenes de tratamiento estándar.

Bibliografía

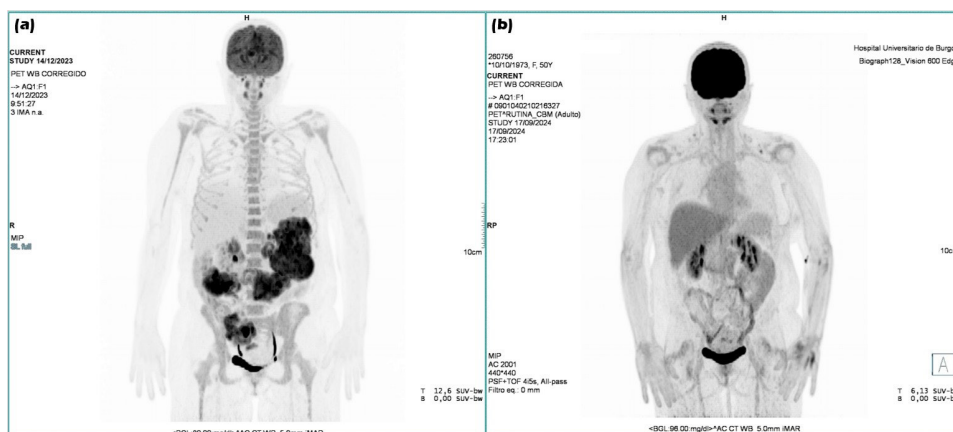
1. Abdullah SAA, Goa P, Vandenberghe E, Flavin R. Update on the Pathogenesis of Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 9;13(16):2629. doi: 10.3390/diagnostics13162629. PMID: 37627888; PMCID: PMC10453492.
2. Chander U, Leeman-Neill RJ, Bhagat G. Pathogenesis of Enteropathy-Associated T Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Aug;13(4):308-317. doi: 10.1007/s11899-018-0459-5. PMID: 29943210.
3. Al Somali Z, Hamadani M, Kharfan-Dabaja M, Sureda A, El Fakih R, Aljurf M. Enteropathy-Associated T cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021 Apr;16(2):140-147. doi: 10.1007/s11899-021-00634-4. Epub 2021 May 19. PMID: 34009525.
4. Ondrejka S, Jagadeesh D. Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Dec;11(6):504-513. doi: 10.1007/s11899-016-0357-7. PMID: 27900603.
5. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P, Jack F, Lyons S, Mounter P, Revell P, Proctor SJ, Lennard AL. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2010 May 6;115(18):3664-70. doi: 10.1182/blood-2009-07-231324. Epub 2010 Mar 2. Erratum in: *Blood*. 2011 Feb 10;117(6):2077. PMID: 20197551.

Imagen 1



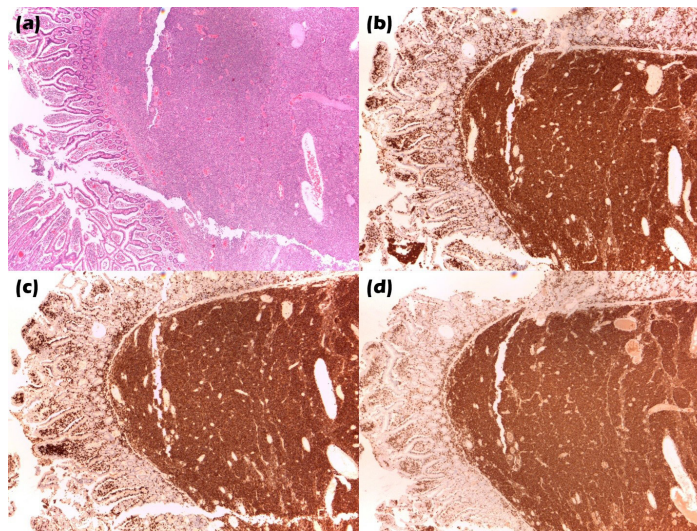
Imágenes de laparotomía urgente en donde se observa: engrosamiento de asas yeyunales con gruesos nódulos de aspecto blando (ganglionar-sarcomatoso) adheridos al borde mesentérico del intestino y con perforación secundaria a los mismos cerca de válvula ileocecal.

Imagen 2



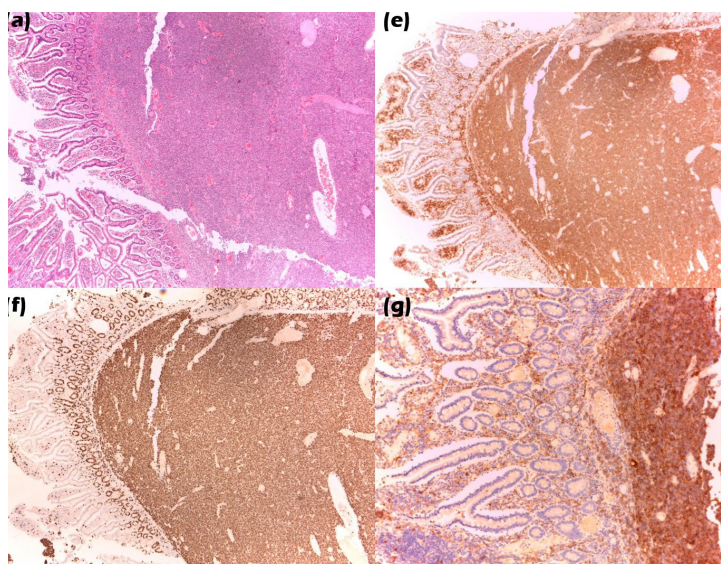
(a): PET-TC al diagnóstico que objetiva engrosamientos murales hipermetabólicos de asas de intestino delgado de yeyuno e ileon en mesogastrio, en flanco derecho (SUVmáx 20) y FID, de colon descendente adyacente al plastrón inflamatorio y suturas quirúrgicas en flanco izquierdo (SUVmáx 15.40) y en sigma sospechosas de malignidad, además adenopatías hipermetabólicas mesentéricas a nivel de L5 sospechosas de malignidad. (b): PET-TC de reevaluación en el día +100 del ASCT que muestra respuesta completa metabólica.

Imagen 3



AP de pieza quirúrgica de intestino delgado. (a): HE. (b): CD3+. (c): CD7+. (d): CD8+.

Imagen 4



AP de pieza quirúrgica de intestino delgado. (a): HE. (b): CD3+. (c): CD7+. (d): CD8+.

13 Bailando en la Niebla: Desentrañando la Neumonía

Hernández Durán, Marta (1); Llopis Giménez, Alejandro (1); De las Heras Sacedo, Henar (1); González Mena, Beatriz (1); Carpizo Jiménez, Natalia (1)

(1) Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

Motivo de la consulta

Fiebre en paciente post-TPH.

Historia Clínica

Varón de 64 años en el octavo mes post-TPH por SMD EB2 ASLX1 mutado, que acude a Urgencias por fiebre y astenia. La semana previa consultó por el mismo motivo, pero a pesar de tratamiento con Amoxicilina-clavulánico y ciprofloxacino, y posteriormente con Cefditoreno tras ser valorado en consulta, persiste con misma clínica.

Antecedentes Personales

- SMD tipo CRDM SA, diagnosticado en noviembre de 2021.
- Tratamiento con eritropoyetina a altas dosis desde mayo de 2022 hasta julio de 2023, momento en el que se realiza nuevo estudio medular en el que se objetiva progresión.
- Tratamiento con 5-azacitidina en agosto de 2023 y estudio de histocompatibilidad a sus familiares aceptándose como candidato a alo-TPH.
- Tras cuatro ciclos de 5-azacitidina alcanza respuesta parcial y en enero de 2024 se realiza trasplante alogénico de donante emparentado haploidéntico.
- Ex-fumador. HTA. DM2.
- Portador mutación H63D en heterocigosis.
- Diverticulosis. Hemorroides externas.
- IQ: herniorragias inguinales, resección endoscópica de pólipos colónicos hiperplásicos, hemangioma capilar en dedo.

Exploración Física

Consciente y orientado. Leve taquipnea cuando habla.

ACP: rítmico, no soplos. MVC, no ruidos sobreañadidos.

Abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación. RHA +. No signos de irritación peritoneal.

EEII: no edemas, ni signos de TVP.

Pruebas Complementarias

- Radiografía tórax: patrón intersticial bilateral.
- Analítica: Hemograma: Leucocitos 3.200/uL (N 2.300; L 700). Hemoglobina 11 g/dL. Plaquetas 17.000/uL. Bioquímica: PCR 190.7 mg/L y PCT 0.45 ng/mL.
- PCR SARS-CoV-2, aislamientos y cultivos negativos.

Diagnóstico

Neumonía bilateral en paciente inmunodeprimido.

Tratamiento

Piperacilina-tazobactam y septrim forte terapéutico.

Evolución

Paciente que acude a Urgencias e ingresa en planta de Hematología por fiebre y astenia, sin disnea, aunque con leve taquipnea cuando habla y patrón intersticial bilateral en la radiografía de tórax. Ante la disociación clínico-radiológica, se sospecha infección por *P. Jirovecii*, por lo que en la planta se solicita broncoscopia y TC para valorar afectación pulmonar.

El TC concluye con hallazgos compatibles con proceso infeccioso pulmonar (probable *Pneumocystis jirovecii*). Sin embargo, la broncoscopia revela PCR de *P. jirovecii* negativa y positiva para CMV. Se solicita también la carga viral de CMV obteniendo 82000000 copias/mL, confirmándose así el agente causal.

A las 48 horas del ingreso, el paciente sufre un agravamiento de la clínica respiratoria con episodios de desaturación y tos, precisando altos requerimientos de oxigenoterapia hasta Ventimask a 15 lpm. Por ello, se decide ingreso en Medicina Intensiva y se administra inmunoglobulina humana inespecífica y se solicita la autorización de maribavir.

En el momento actual, se encuentra intubado con mejoría moderada clínico-analítica, aunque persiste carga viral de 50000 copias/mL.

Discusión

El TPH conlleva gran riesgo de infecciones en los pacientes hematológicos, cuyo principal factor de riesgo es la neutropenia y varía con la severidad de esta, la rapidez con que se produce y la duración de la misma. El riesgo y la epidemiología también varían según los períodos del trasplante, pero las infecciones bacterianas, son la complicación infecciosa más frecuente (1).

En el período pre-injerto, la neutropenia y la mucositis secundaria a la QT de acondicionamiento predisponen al desarrollo de bacteriemias de foco endógeno por la pérdida de barrera mucosa y asociadas a catéter (2).

En la fase intermedia (desde el injerto hasta el día +100 post-TPH) destacan la infección por citomegalovirus, la cistitis hemorrágica por adenovirus o virus BK, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y, finalmente, la candidiasis diseminada y aspergilosis (2).

En la fase tardía (a partir del día +100), las principales infecciones se producen por gérmenes encapsulados, especialmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, y por *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii* y virus varicela-zóster (2).

A propósito de este caso, cabe destacar que los diagnósticos diferenciales entre agentes patógenos son complejos y las manifestaciones pueden solaparse. Además, la mayoría de infecciones no presentan datos patognomónicos y las manifestaciones clínicas y el compromiso pulmonar intersticial pueden ser causados por multitud de patógenos.

Tanto *Chlamydia pneumoniae* como *Legionella* pueden tener presentaciones subagudas similares y los patógenos virales respiratorios (influenza, parainfluenza y VRS), pueden presentar hallazgos similares a la neumonitis por citomegalovirus. Esta neumonía rara vez ocurre durante el período previo al injerto, ya que el mayor riesgo implica inmunidad celular, pero debe incluirse en el diagnóstico diferencial de tos, fiebre o disnea, incluso en ausencia de alteraciones radiográficas.

El signo radiológico más común son las infiltraciones intersticiales bilaterales, aunque el TC ha demostrado tener mayor sensibilidad y los hallazgos más comunes son opacidades en vidrio, asimétricas, bilaterales y nódulos. El lavado broncoalveolar se ha convertido en la prueba principal y puede ser diagnóstico en presencia de hallazgos clínicos y radiológicos y aunque la PCR cuantitativa tiene una mayor sensibilidad, no existe un límite establecido de carga viral (3).

Por otra parte, el hongo *Pneumocystis jiroveci* (hongo ubicuo que característicamente solo produce patología en sujetos gravemente inmunodeprimidos) puede ser difícil de distinguir de la neumonía por CMV en los hallazgos clínicos y radiográficos, y aunque es poco frecuente, CMV también puede presentarse con nódulos o consolidaciones que se asemejan a la neumonía fúngica por *P. jiroveci*.

El cuadro clínico típico es el de una neumonía de evolución subaguda, con hipoxemia progresiva y escasa tos sin expectoración. Radiológicamente suele verse como una neumonía intersticial que respeta la luz bronquiolar y alveolar y se acompaña de infiltrados intersticiales bilaterales con patrón microquístico y puede complicarse con neumotórax. El diagnóstico se realiza visualizando el microorganismo en el esputo inducido o en el lavado broncoalveolar con tinciones y también con la PCR en el lavado (3).

Conclusiones

- El diagnóstico diferencial de las infecciones pulmonares en el huésped inmunocomprometido post-TPH es amplio y debe incluir bacterias, hongos, virus y parásitos.
- El conocimiento de los patrones radiológicos y la clínica junto con el riesgo asociado a cada periodo post-TPH nos pueden ayudar a orientar la causa y el manejo de estas infecciones.
- Las manifestaciones clínicas y la utilización de herramientas diagnósticas adecuadas son cruciales para el manejo eficaz de las infecciones, así como la identificación temprana de complicaciones para reducir la morbi-mortalidad.

Bibliografía

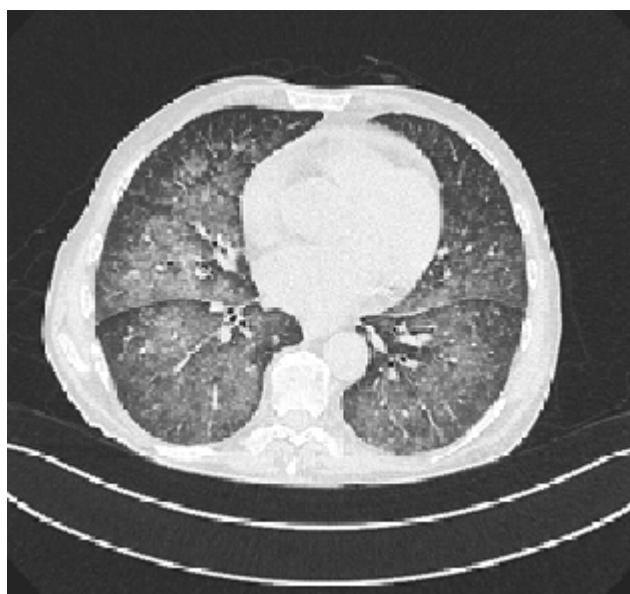
1. Moreno Camacho A, Ruiz Camps I. Infección nosocomial en el paciente receptor de un trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2014;32(6):386–95. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X1400189X>
2. Rovira M, Ruiz Camps I. Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2007;25(7):477–86. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-el-trasplante-progenitores-hematopoyeticos-13108711>
3. Travi G, Pergam SA. Cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell recipients. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2013;29(4):200–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0885066613476454>

Imagen 1



Radiografía de tórax en Urgencias

Imagen 2



TC Tórax

14 Abre los ojos

De las Heras Sacedo, Henar (1); Llopis Giménez, Alejandro (1); Hernández Durán, Marta (1); Carpizo Jiménez, Natalia (1); Bourgeois, Monique (1)

(1) Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

Motivo de la consulta

Síndrome diarreico febril.

Historia Clínica

Mujer de 68 años que acude a urgencias por síndrome diarreico de 10 días de evolución. Refiere fiebre desde hace 4 días junto con malestar general, dolor y calambres en piernas y brazos. Los familiares refieren desorientación en los últimos días, con encamamiento y torpeza motora.

Antecedentes personales

- Alergia a contrastes yodados.
- Hipoacusia
- ERC estadio 3a
- IQ: amigdalectomía

Historia Hematológica

1. PTI diagnosticada en 2002 tratada con corticoides.

- Recaídas en 2009 y 2017.
- Recaída en abril de 2024. Actualmente tratamiento con Eltrombopag y corticoides en pauta descendente.

2. Linfoma de Hodgkin celularidad mixta estadio IIIB diagnosticado en marzo 2010. Tratamiento según esquema ABVD.

- Recaída por PET-TAC en octubre de 2017. Tratamiento con corticoides a dosis altas con una RMP.
- Progresión por PET-TAC en septiembre de 2018. Sin datos analíticos sugestivos de progresión. Biopsia con hiperplasia folicular linfoide reactiva. Se decide actitud expectante.

Exploración física

Afebril. TA 79/52 mmHg. FC 89 lpm. SpO2 96 %.

BEG. Coloración icterica piel y conjuntivas.

ACP: Rítmica, sin soplos, MVC

ABD: Blando, depresible, dolor a la palpación en epigastrio e hipocondrio izquierdo. Sin signos de peritonismo.

EEII: Edemas leves con fovea bilateral.

Pruebas Complementarias

- **Analítica:** 2.400 leucocitos/mm³ (RAN 2100). Hb 7.9 g/dl. Plaquetas 44.000/mm³. TP 73%. TTPa 26.2 sg. Fibrinógeno 649 mg/dl. Urea 115.9 mg/dl. Creatinina 1.63 mg/dl. FG 32. GOT 401U/L. GPT 254U/L. GGT 171 U/L. BiT 2.8 mg/dl (BiI 1.75). FA 341 U/L. LDH 360 U/L. PCR 163 mg/l. Procalcitonina 3 ng/ml. Lactato 3 mmol/l.

- **Ecografía abdominal:** Esplenomegalia de 15 cm con pequeñas zonas pseudonodulares hipoecoicas parcheadas, a valorar en relación con su proceso de base (LH). Resto normal.

Diagnóstico

Sepsis de probable origen abdominal

Tratamiento

Meropenem 2g/8h.

Evolución

. **Evolución tórpida** con hipotensión, fiebre mantenida, debilidad generalizada y desorientación. No se asilan microorganismos en los cultivos recogidos.

. Solicitamos **TAC craneal** por clínica neurológica sin hallazgos relevantes.

. Realizamos bodyTAC, con esplenomegalia homogénea de 16 cm y múltiples adenopatías retroperitoneales que habían aumentado significativamente de tamaño, en relación con progresión de su proceso linfoproliferativo.

. Ampliamos analítica: leucocitos 3.000/uL (RAN 2.700). Hb 10 g/dL (postransfusional). Plaquetas 17.000/uL. Fibrinógeno 389 mg/dL. Creatinina 0.96 mg/dL (FGe 61). GOT 319 U/L. GPT 216 U/L. GGT 266 U/L. BiT 5.63 mg/dL (BiD 2.54. BiI 3.09). FA 739 U/L. LDH 372 U/L. PCR 115.6 mg/L. Triglicéridos 365 mg/dL. Ferritina <7500 ng/mL. Beta 2 microglobulina 8.25 mg/L.

. En **PET-TAC** extensa afectación adenopática supra e infradiafragmática con infiltración esplénica, hepática, médula ósea y pulmonar (imagen 1). Adenopatías de pequeño tamaño para biopsia por lo que se decide realizar una BMO.

. En la **BMO** en vez de observar el linfoma en progresión, encontramos una médula ósea normocelular. Serie eritroide en proporción adecuada y con adecuada maduración. Serie mieloide en proporción adecuada con refuerzo de la granulación en todos los estadios. Serie megacariocítica disminuida. Aumento de macrófagos, observándose un 18% de ellos que presentan fenómeno de hemofagocitosis. Linfocitos 2% de apariencia madura (imágenes 2, 3 y 4).

. Solicitamos **PCR de VEB** con 395.657 copias/mL

. Iniciamos tratamiento con **dexametasona y etopósido** según el protocolo internacional de HLH 2004 [1] (Imagen 5), así como de rituximab.

. Evolución con el tratamiento:

- A día +6 descenso de copias de VEB a 25.377 y a día +8 PCR negativa.

- A día + 8 bacteriemia por *K. pneumoniae* BLEE requiriendo vasoactivos e ingreso en UVI.
- Deterioro progresivo. Exitus al día +21.

Discusión

El Síndrome Hemofagocítico (SHF) o Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome inflamatorio grave caracterizado por la activación descontrolada del sistema inmunitario, produciendo una fagocitosis masiva de células sanguíneas en tejidos como la médula ósea, hígado y bazo (2).

La HLH puede ser primaria, por mutaciones genéticas; o secundaria a infecciones, neoplasias como los linfomas, o enfermedades autoinmunes (3). En este caso, sospechábamos un posible linfoma de Hodgkin (LH) y el diagnóstico de HLH no descarta la presencia de un linfoma, sino que lo hace más probable. Además, el virus de Epstein-Barr (VEB) es una de las principales causas infecciosas de HLH, y su asociación con el LH está bien documentada. Esto sugiere que podríamos estar ante una combinación de las tres entidades: HLH, VEB y linfoma.

La clínica inicial de la HLH es inespecífica, lo que dificulta su diagnóstico temprano. Para ello, se utilizan los criterios de la Histiocyte Society, que requieren cumplir al menos 5 de los siguientes: fiebre, esplenomegalia, bicitopenia, hipertrigliceridemia o hipofibrinemia, hiperferritinemia, disminución de células NK, aumento de CD25s y hemofagocitosis (4). En nuestra paciente, el diagnóstico fue difícil, ya que los síntomas y pruebas iniciales se relacionaron con una posible progresión de LH, siendo la BMO la que confirmó el diagnóstico.

El tratamiento consiste en suprimir la inflamación y tratar la causa subyacente (5). Nosotros seguimos el protocolo HLH-2004 (1) y añadimos Rituximab ya que está recomendado en casos con más de 1,000 copias/mL de VEB (5). Aunque sospechábamos un linfoma subyacente, no pudimos tratarlo por falta de confirmación.

La HLH progresa rápidamente incluso con tratamiento siendo la mortalidad evada, especialmente en los casos asociados a linfomas o VEB. En este caso, a pesar del esfuerzo terapéutico, la paciente acabó falleciendo a las 3 semanas del diagnóstico.

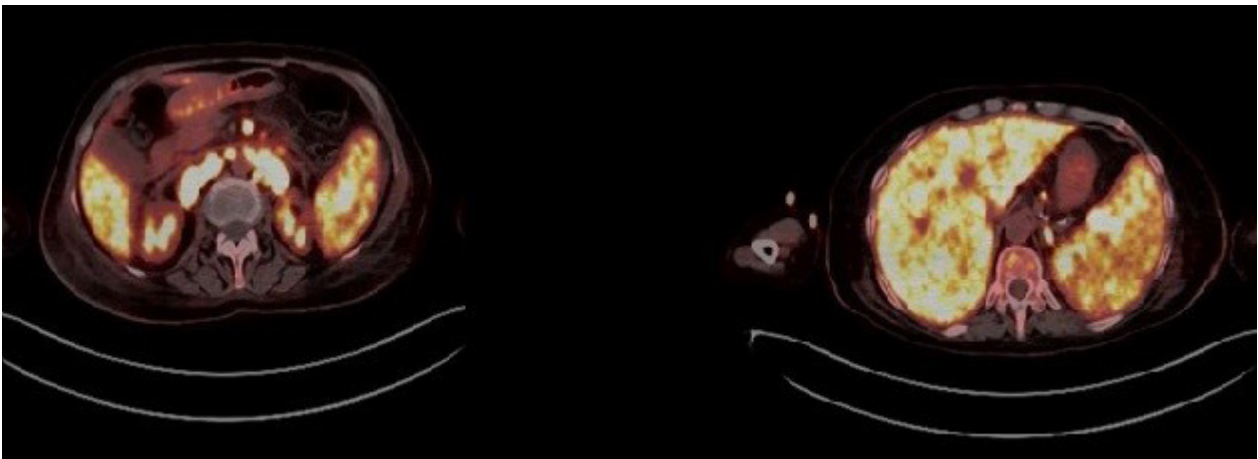
Conclusiones

- La HLH presenta **manifestaciones inespecíficas** que dificultan su diagnóstico temprano, siendo crucial un buen diagnóstico diferencial en pacientes con linfoma o sospecha de progresión.
- La combinación de inmunosupresión y el manejo de la causa subyacente es **fundamental** para controlar la inflamación desregulada y reducir la mortalidad.
- Las **infecciones virales, especialmente por VEB**, juegan un papel crucial en la patogénesis de la HLH y su detección y tratamiento tempranos son claves para mejorar el pronóstico.
- A pesar de un tratamiento intensivo, **la mortalidad de la HLH sigue siendo alta**, sobre todo en casos asociados a linfomas o infecciones virales severas.

Bibliografía

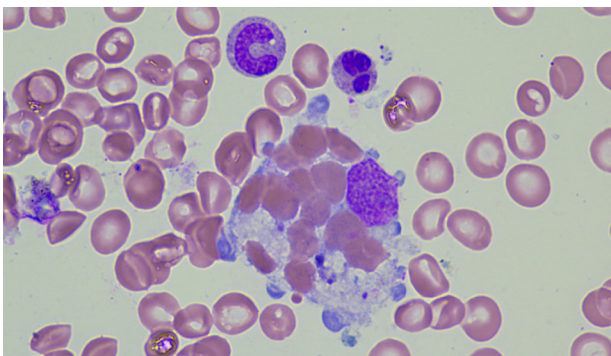
1. Jan-Inge Henten, M.D. Treatment Protocol of the Second International HLH Study 2004. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group. Stockholm, Sweden.
2. Paul La Rosée. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. American Society of Hematology. Blood. 2019 Jun 6;133(23):2465-2477
3. Anna Hayden. Hemophagocytic syndromes (HPs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. Blood Rev. 2016 Nov;30(6):411-420
4. Jan-Inge Henter. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. American Society of Hematology. Blood. 2002 Oct 1;100(7):2367-73
5. Guang-Qiang Meng. Rituximab-containing immuno-chemotherapy regimens are effective for the elimination of EBV for EBV-HLH with only and mainly B lymphocytes of EBV infection. Int Immunopharmacol. 2021 Jul;96:107606.

Imagen 1



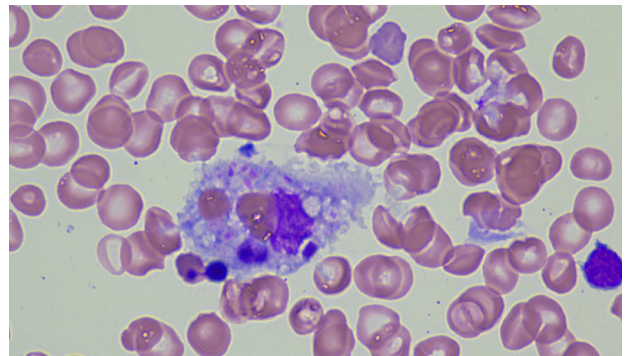
Imágenes de PET-TAC con afectación ganglionar, hepática, esplénica y medular

Imagen 2



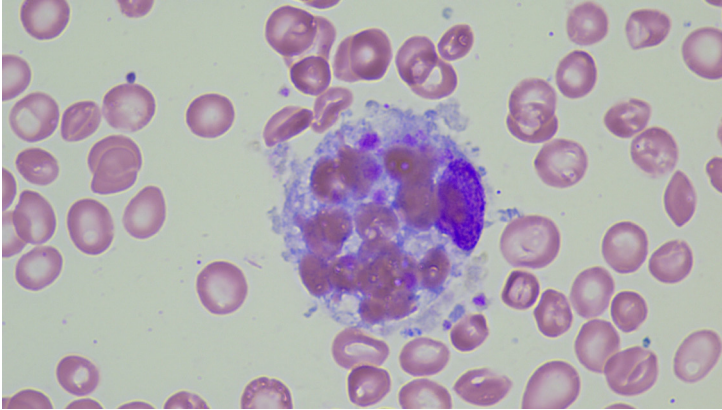
Citomorfolología de BMO con fenómeno de hemofagocitosis

Imagen 3



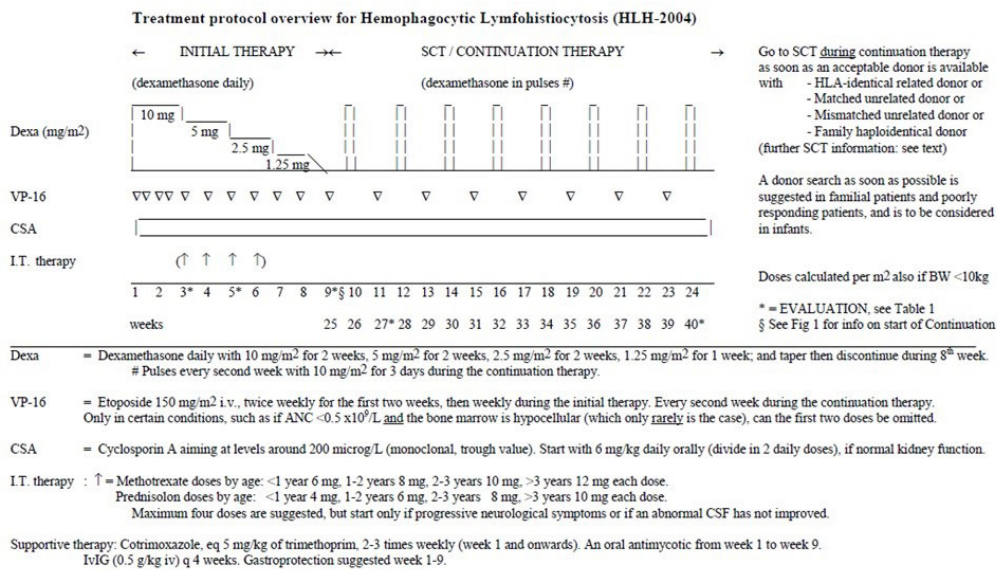
Citomorfolología de BMO con fenómeno de hemofagocitosis

Imagen 4



Citomorfológica de BMO con fenómeno de hemofagocitosis

Imagen 5



Protocolo de tratamiento según HLH-2004

15 Batalla contra la infección

Delgado Torres, Jhoana Carolina (1); Cuzco Cevallos, Alex Javier (1) Quintana Bravo, Lydia (1); Dueñas Hernando, Virginia (1) Díaz Gálvez, Francisco Javier (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Burgos

Motivo de la consulta

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

Historia Clínica

Paciente mujer de 55 años de edad con infección crónica polimicrobiana de PTC izquierda, que ingresa de forma programada en el servicio de traumatología, trasladada de Hospital de Bellvitge para completar tratamiento antimicrobiano.

Antecedentes personales

HTA, dislipemia, fumadora (20 cigarrillos/día), hipotiroidismo, sacroileítis bilateral con HLA B27 positivo y migrañas ocasionales.

Exploración Física

Herida en la cadera izquierda con dehiscencia que afecta planos profundos y esfacelo en la zona proximal de 3 a 4 cm. No se observan fluctuaciones, colecciones evidentes ni exudado activo (imagen 1).

Pruebas Complementarias

- **Hemograma:** Hb: 8.7 g/dL, VCM: 90.3 fL, CHCM: 32.2 g/dL, leucocitos: $1.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos: $0.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos: $1.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, Plaquetas: 181.000.

- **Frotis de sangre periférica (FSP):** agranulocitosis en la serie blanca sin células atípicas ni dismorfias; la serie trombocítica y roja con anisocitosis mediana.

Diagnóstico

Paciente con los antecedentes descritos, que presenta infecciones polimicrobianas a repetición y uso de antimicrobianos de amplio espectro (Tabla 1), así como uso de AINES y metamizol de forma prolongada para control del dolor, presenta neutropenia severa al ingreso motivo por el cual somos interconsultados.

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

Tratamiento y evolución

Se inicia tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) subcutáneo y ácido fólico oral. La evolución es desfavorable, con complicaciones como shock séptico por *Klebsiella pneumoniae* BLEE, secundaria a la infección de la PTC, así como una pancitopenia progresiva y estenosis crítica de la arteria carótida interna derecha, tratada mediante angioplastia y colocación de stent, complicándose con isquemia arterial aguda en la pierna derecha, requiriendo trombectomía.

Debido a la persistencia de la pancitopenia grave, se repite el estudio de médula ósea, confirmando ausencia de megacariocitos y una reducción significativa de progenitores eritropoyéticos. La biopsia de médula ósea confirma el diagnóstico de aplasia medular objetivándose una celularidad global del 20% siendo la celularidad hematopoyética del 5% en ausencia de alteraciones en el estudio citogenético ni en el FISH para las regiones 5q, 7q, 8 y 20q.

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

Discusión

La transfusión de granulocitos (TG) es una opción terapéutica en pacientes con infecciones graves asociadas a neutropenia severa que no responden favorablemente al tratamiento antimicrobiano (1).

La mayoría de los estudios clínicos relevantes fueron realizados hace varias décadas, y desde entonces, la terapia antimicrobiana ha avanzado notablemente. Como resultado, el uso de transfusiones de granulocitos ha disminuido, ya que los estudios existentes suelen aportar niveles bajos de evidencia científica. Además, el rendimiento de los concentrados de granulocitos es inferior al 10% debido a que se obtenían de donantes no estimulados. Por ello, es fundamental que la recolección se realice mediante leucoaféresis a partir de donantes tratados con G-CSF y corticoesteroides. La dosis recomendada es de 5 µg/kg de G-CSF por vía subcutánea y 8 mg de dexametasona vía oral, administrados 12 horas antes de la aféresis programada (2).

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

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

La dosis mínima recomendada es de 1×10^{10} granulocitos por componente, siendo la dosis inicial en adultos de más de

8×10^8 granulocitos/kg. La frecuencia de las transfusiones dependerá de la evolución del paciente, recomendándose continuar hasta que la infección se resuelva o los niveles de neutrófilos superen $1.0 \times 10^9/L$.(3)

El estudio Resolving Infection in Neutropenia with Granulocytes (RING) mostró beneficios terapéuticos en pacientes que recibieron dosis adecuadas de granulocitos. Aunque el estudio presenta limitaciones, sus hallazgos respaldan el uso de TG en infecciones severas asociadas a neutropenia cuando se utilizan dosis apropiadas. (4) En este caso, la paciente presentó una evolución favorable tras la transfusión de granulocitos, logrando controlar la infección hasta superar la neutropenia.

Conclusiones

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

Bibliografía

1. GUÍA SOBRE LA TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS Y DERIVADOS PLASMÁTICOS. 5ª edición 2015. ISBN: 978-84-606-8950-8.
2. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, McCullough J, Ness PM, Strauss RG, Nichols WG, Hamza TH, Cushing MM, King KE, Young JA, Williams E, McFarland J, Holter Chakrabarty J, Sloan SR, Friedman D, Parekh S, Sachais BS, Kiss JE, Assmann SF. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood* 2015;126:2153-61
3. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E. Transfusiones de granulocitos para el tratamiento de infecciones en personas con neutropenia o disfunción de neutrófilos. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Abr 29;4(4):CD005339. doi: 10.1002/14651858.CD005339.pub2. PMID: 27128488; PMCID: PMC4930145.
4. Fernández J, Pressiani V, Solimano J, Koziner B. Transfusión de granulocitos en enfermos neutropénicos. Por la vuelta [Granulocytes transfusion for neutropenic patients]. *Medicina (B Aires)*. 2001;61(1):93-104. Spanish. PMID: 11294144

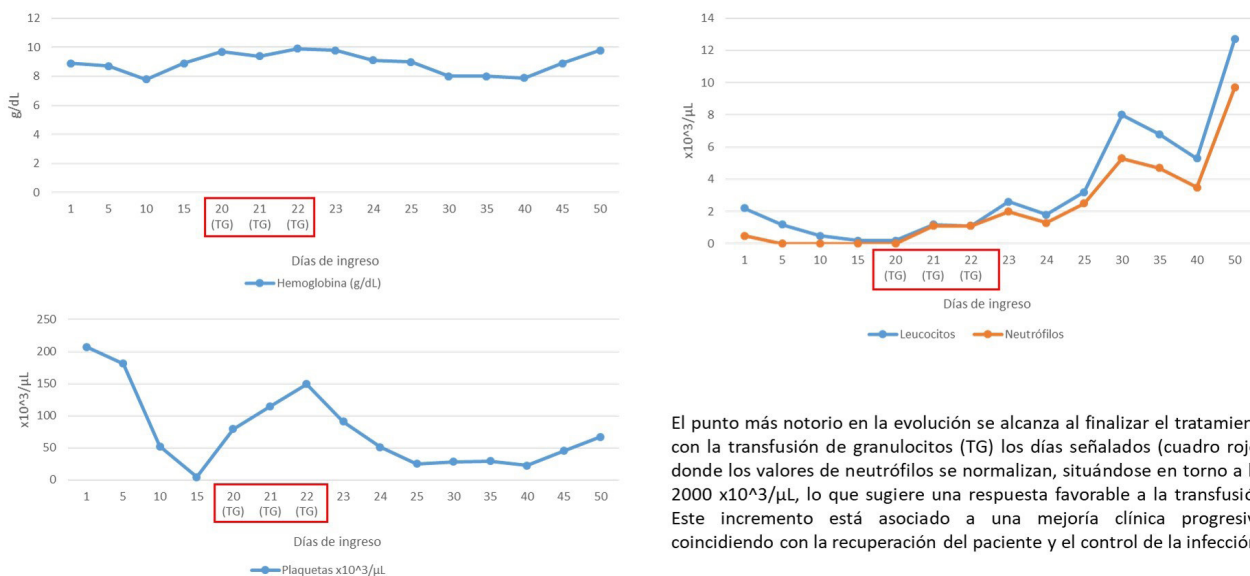
Imagen 1



Herida en cadera izquierda con deshiscencia que afecta a planos profundos, esfacelo de aproximadamente 3-4 cm de diámetro, en ausencia de exudado activo.

Imagen 2

Gráfico 1. Evolución de las cifras hemoperiféricas



El punto más notorio en la evolución se alcanza al finalizar el tratamiento con la transfusión de granulocitos (TG) los días señalados (cuadro rojo), donde los valores de neutrófilos se normalizan, situándose en torno a los 2000 x10³/μL, lo que sugiere una respuesta favorable a la transfusión. Este incremento está asociado a una mejoría clínica progresiva, coincidiendo con la recuperación del paciente y el control de la infección.

Herida en cadera izquierda con deshincia que afecta a planos profundos, esfacelo de aproximadamente 3-4 cm de diámetro, en ausencia de exudado activo.

Imagen 3

Muestra microbiológica	Agente etiológico	Tratamiento antimicrobiano
Drenaje de colección: 1. AP fibrosis, osteonecrosis y tejido de granulación. 2. Hemocultivos	Negativo	Piperacilina/Tazobactam + Vancomicina
Muestras quirúrgicas: 1. Espaciador 2. Sinovial 3. Tejido	Negativo	
Coproductivo	Negativo Toxina Clostridium difficile negativo	
Exudado cutáneo	Candida albicans y Candida tropicalis.	Piperacilina/Tazobactam + Linezolid + Fluconazol
Muestras quirúrgicas: 1. Espaciador 2. Sinovial 3. Biopsia/Tejido 4. Femoral	1. C. albicans (FLU-S) C. tropicalis (FLU S) y Streptococcus parasanguinis. 2. C. albicans, C. tropicalis (FLU S) y S. epidermidis (OXA-R). 3. C. tropicalis, Corynebacterium tuberculostearicum, Staphylococcus epidermidis. 4. Negativo	Piperacilina/Tazobactam + Vancomicina + Caspofungina
PCR virus respiratorios	Virus Influenzae A positivo H1N1 31/12.	Oseltamivir
Hemocultivos	Pantoea agglomerans 1/2	Ceftazidima + Vancomicina
Hemocultivos	Negativo	
Herida superficial	Klebsiella pneumoniae BLEE	Meropenem + Vancomicina
Intervención quirúrgica: 1. Espaciador 2. Frotis	1. Candida tropicalis 2. Klebsiella pneumoniae BLEE	Meropenem + Daptomicina + Anidulafungina

La tabla muestra un resumen de los episodios de infecciones microbianas recurrentes en la prótesis total de cadera izquierda, destacando la diversidad de microorganismos implicados, como Klebsiella pneumoniae BLEE y otros patógenos de difícil erradicación. Este patrón sugiere una infección crónica polimicrobiana, la cual es común en pacientes con prótesis articulares debido a la formación de biopelículas bacterianas, que complican el tratamiento.

16 Coagulopatía en lactante de un mes

Martin García, Andrea (1); Jano Fernández, Virginia (1); Echevarría Lorenzo, Leyre (1); Díaz Villafaña, Janire (1); Francisco Ravelo, Eloy (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de León

Motivo de la Consulta

Paciente de 1 mes ingresado en pediatría por fiebre 38° sin foco y pancitopenia. Nos realizan interconsulta por coagulopatía (TTPa 28.4s; razón TP: 0.86; TP no coagula, fibrinógeno Clauss: 35, PDF: 23.4 y DD: 5587).

Antecedentes personales

Embarazo sin controlar hasta los 5 meses de gestación. Madre con AP de infección por VHB.

Ingresado en periodo neonatal por distrés respiratorio inmediato.

Riesgo infeccioso por EGB positivo con profilaxis antibiótica incompleta (una sola dosis de clindamicina)

Exploración física

BEG. NH, NP, NC. AC: rítmico, no se auscultan soplos. AP: mvc, sin ruidos sobreañadidos. Abdomen: blando, depresible. RHA+. Se palpan 3 traveses de hepatomegalia y 1 través de esplenomegalia. No exantemas ni petequias.

Pruebas complementarias

Bioquímica: FG 90 mL/min, PCR 32.4 mg/L, PCT 1 ng/mL, Bilirrubina total 1.64 mg/dL, GOT 142 UI/L, GPT 37 UI/L, GGT 556 UI/L, LDH 901 UI/L, ácido úrico 3.1 mg/dL.

Hemograma: leucocitos $7.3 \times 10^3/uL$, neutrófilos $0.93 \times 10^3/uL$, Hb 11.2 gr/dL, plaquetas $18 \times 10^3/uL$.

Coagulación: F. II 32%, F. VII 31%, F. X 43%, F. XII 50%.

Test de mezclas TP: corrige

ECO abominal: Hepatoesplenomegalia 8 cm hígado, 7,5cm bazo.

Serologias: negativas.

Médula ósea: Medulograma no valorable por ausencia de copos medulares. Blastosis con blastos de aspecto morfológico mieloide. No se observan fenómenos de hemofagocitosis.

Citometría de flujo: se observa un 5% de células inmaduras de estirpe mieloide sin alteraciones fenotípicas evidentes, con compromiso madurativo predominante a series granulocítica y monocítica.

RNM cerebral: Lesión puntiforme en sustancia blanca subcortical frontal derecha compatible con lesión isquémicas aguda.

BM y Citogenética: normal.

Líquido cefalorraquídeo: Citoquímica: leucocitos 190/mm³, 95% células mononucleares, 5% PMN. Hematíes 76800, xantocromía positiva. PCR bacterias y virus: negativo. Cultivo Negativo. Citometría de flujo en LCR: se detecta un número absoluto de < 0.05 cel/mcL (46.2 % de Linfocitos; 53.8 % de Monocitos).

Estudio genético: mutación en heterocigosis del gen perforina (PRF1).

Diagnóstico, evolución y tratamiento

A las 48h de ingreso, el paciente persiste con fiebre y decaimiento. Analíticamente presenta empeoramiento de la pancitopenia, aumento de transaminasas (GOT 752 UI/L, GPT 117 UI/L) y coagulopatía que precisa soporte transfusional, fibrinógeno, vitamina K y PFC. Por lo que es trasladado a la unidad de cuidados intensivos con necesidad de intubación y drogas vasoactivas por fallo multiorgánico.

Ante paciente con fiebre, megalias, citopenias, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia (22155 ng/mL) y se sospecha como 1ª opción LHF. Se amplía estudio con interleucinas (IL-6 368.62 mg/mL, IL 1 4035.9 mg/mL, TNF alfa 5.23 pg/mL, R-SIL 89648 pg/mL), CD25 (>5000UI/L), linfocitos NK 13%. Por lo que se inicia tratamiento según protocolo HLH-94 con Dexametasona a 10 mg/m²/día y etopósido 150 mg/m² bisemanal. A las 48h se decide añadir anakinra 20mg/12h e IG IV 0.5gr/kg/24h ante no mejoría.

Desde el inicio del tratamiento presenta mejoría progresiva de los parámetros clínicos y analíticos de HLH, por lo que se decide pasar a frecuencia semanal el etopósido y desescalada de dexametasona. El paciente evoluciona favorablemente, y tras ser confirmado el diagnóstico genético (mutación PRF1) es dado de alta a la espera de realización de trasplante de médula ósea cuando se disponga de donante.

Discusión y conclusiones

La LHH familiar es una enfermedad rara, de probable herencia autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, cuya incidencia anual se estima en un caso por millón de niños. Suele aparecer por debajo de los 2 años (el 65% en menores de 6 meses). La HLH primaria/genética se produce por unas anomalías genéticas que producen una disfunción de la actividad citotóxica de los linfocitos T citotóxicos y de las células natural killer (NK), que origina una proliferación, activación e infiltración de linfocitos y macrófagos en diferentes tejidos, así como una excesiva producción de citoquinas, responsable todo ello de un cuadro clínico muy grave.

Las manifestaciones iniciales de la enfermedad son inespecíficas. Suele cursar con fiebre de origen desconocido y hepato-esplenomegalia.

El diagnóstico de LHL requiere diagnóstico molecular y/o 5 de los siguientes criterios: fiebre, esplenomegalia, citopenias en sangre periférica que afecten al menos 2 de los 3 linajes (Hb < 9gr/dl, plaquetas < 100x10³/uL, neutrófilos < 1x10⁹/L, hipertrigliciremia (>265 mg/dL) y/o hipofibrinemia (< 150 mg/dL), hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo, disminución o ausencia de células NK (CD25), hiperferritinemia >500ng/mL, aumento del receptor soluble de la IL-2 (>2.400 U/mL).

Estos criterios diagnósticos no diferencian entre la forma primaria y secundaria, la edad temprana, trombocitopenia intensa, afectación neurológica y elevación de ferritina (>10.000 mg/l) y CD25 son sugestivas de LHL 1ª

Las pruebas genéticas constituyen la prueba de elección para el diagnóstico de LHL primaria. Los genes involucrados son PRF1, UNC13D, STX11 y STXBP2. Las mutaciones en PRF1 representan el 20-50% de todos los casos.

Las pruebas funcionales como medir la actividad citotóxica de los NK (disminuida) como analizar las proteínas específicas de la HLH por citometría de flujo, complementan a las genéticas pero por si solas no son válidas, ya que presentan sus limitaciones.

Los niveles de CD25 se correlacionan con la actividad de los linfocitos y tienen una gran importancia pronóstica. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la forma 2ª, que ocurren sin defectos genéticos conocidos y asociadas a factores desencadenantes (infecciones, enfermedades autoinmunes, o neoplasias).

El objetivo del tratamiento consiste en suprimir la inflamación e inducir la apoptosis de los linfocitos T citotóxicos, células NK, macrófagos y las células presentadoras de antígenos (APC).

Los fármacos de elección serán los esteroides con capacidad de inducir en el SNC y agentes quimioterápicos (etopósido) que inducen la apoptosis. En casos de afectación de SNC, se deberá realizar terapia intratecal con esteroides y metotrexato. Los fármacos de segunda línea, en pacientes que no responden, son alemtuzumab (ANTIcd52), ATG, vincristina. Sin embargo, el único tratamiento curativo en las formas primarias es el TPH. Por lo que se debe iniciar una búsqueda de donante, tan pronto como se diagnostique.

Bibliografía

1. Pérez-Martínez A. Síndromes hemofagocíticos (II): diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr Contin* [Internet]. 2013;11(5):245–53. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1696281813701458>
2. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2018;89(2):124.e1-124.e8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403318301838>

17 El arte de ver

Llopis Giménez, Alejandro (1); de las Heras Sacedo, Henar (1); Hernández Duran, Marta (1); Campano García, Ana (1); Bourgeois, Monique (1)

(1) Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

Motivo de la consulta

Síndrome diarreico con fiebre y metrorragia.

Historia Clínica

Niña de 12 años que acude al servicio de Urgencias por indicación del servicio de Hematología para confirmación de los resultados analíticos objetivados en Atención Primaria.

Desde hace 15 días la paciente aquejaba astenia, cefalea, hiporexia. Desde hace dos días vómitos y síndrome diarreico, por este motivo, consultó en el servicio de Urgencias donde se pautó tratamiento antiemético

Antecedentes personales

- Ausencia de alergias medicamentosas conocidas
- Protusión discal de L5-S1

Exploración física

- Palidez mucocutánea. Febril.
- AC y AP normal. Hematoma de aproximadamente 3x2 cm en hombro derecho.
- Abdomen. Blando, depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho, esplenomegalia de 1-2 traveses de dedo.
- Extremidades inferiores: hematoma de aproximadamente 4x5 cm en raíz de muslo izquierdo.

Pruebas Complementarias

Analítica al diagnóstico 26.08.24:

- Hemograma. Hb 8.2 g/dL, L 104.800/uL (N 2000/uL, Li 1700/uL, M 100.800/uL), plaquetas 41.000/uL
- Frotis de sangre periférica: hematíes: anisopoiquilocitosis 2 . Se observan abundantes células inmaduras de tamaño mediano, núcleo de contorno monocitoide con nucléolo evidente, relación nucleo-citoplasma elevado. Citoplasma agranular. Plaquetas disminuidas.
- Bioquímica. Bilirrubina total 20.9 mg/dL (Bd 1.43), GOT 366 U/L, GPT 190 U/L, GGT 472 U/L, FA 363 U/L, LDH 4680 U/L, PCR 54.4 mg/L
- Coagulación: IP 45%. TP ratio 1.71. TTPA 32.4 seg. TTPA ratio 1.05. Fibrinógeno derivado 263 mg/dL.

Aspirado médula ósea 27.08.24:

- Descripción morfológica: Médula ósea masivamente infiltrada por un 81% de blastos hipogranulares y agranulares con núcleo de contorno irregular monocitoide, algunas de ellas con núcleo en hachazo. Llama la atención un número reducido de promielocitos y algún granulocito semimaduro con granulación gruesa aunque no hay evidencia de astillas también se

observa sustancia rosada pregranular en alguna. No se observan megacariocitos.

Diagnóstico

Leucemia mieloblástica aguda: datos sugerentes de promielocítica atípica variante microgranular.

- Citometría de flujo 27.08.24:

· CD13(), CD33(débil), HLADR(-/), CD11b(-), CD34(), CD117(-/), CD10 (-)

- Biología molecular y FISH 27.08.24:

· FISH: t(15;17) - PML/RARA 200cel. 99% Clonal

· BM: t(15;17) PML/RARalfa POSITIVO bcr3. N° copias/10.000 copias gen control: 2738,1

Diagnóstico

Leucemia promielocítica aguda (M3) – (LPA).

Evolución

HURH: A su llegada a planta se intensifica hidratación y se inicia tratamiento citorreductor con hidroxiurea. Profilaxis del síndrome de lisis tumoral con rasburicasa. Se opta por el traslado de la paciente a servicio de Pediatría del HCUV, una vez realizado el aspirado medular.

HCUV: A primera hora del 28/08 se implanta Port-a-cath y tras diagnóstico definitivo de leucemia promielocítica se contacta con Salamanca para traslado y continuación de tratamiento allí.

HUSA (UCI Pediátrica): Al ingreso se instaura protocolo LPA 2017 (alto riesgo) y soporte respiratorio con ventilación mecánica no invasiva (VNI). Radiografía sugestiva de edema pulmonar.

La madrugada del 31 agosto comienza con tiraje leve. Se realiza radiografía de control donde se objetivan infiltrados algodonosos bilaterales. En siguientes horas precisa aumento paulatino de FiO2. La mañana del 31 agosto empeoramiento clínico brusco, sensación de falta de aire, por lo que se decide intubación. Al minuto de la intubación comienza con sangrado abundante por tubo endotraqueal, con bradicardia y asistolia secundarias. Fallece.

Discusión

La leucemia promielocítica aguda (LPA) está caracterizada por la t(15;17)(q24.1;q21.2) que da lugar al gen de fusión PML::RARA. Representa solo el 5%–10% de la LMA pediátricas.

La LPA se considera una característica citogenética favorable en la estratificación del riesgo de la LMA. Un recuento de leucocitos $\geq 10,000$ células/ μ l se categoriza como de alto riesgo de recaída. Estos pacientes sufren tasas más altas de muerte temprana debido a coagulopatía y complicaciones del tratamiento. (1)

Se producen eventos hemorrágicos graves en el 15% de los pacientes pediátricos. La muerte debido a hemorragias intracra-neales o pulmonares es la principal causa de muerte temprana. (2)

El diagnóstico de la LPA se basa en la identificación de t(15;17) y PML-RARA (descrito en el 95% de los casos). Además de apoyarse en la citomorfología para identificar posibles casos de la forma más temprana posible. Se debe mantener un alto índice de sospecha para iniciar rápidamente la terapia y reducir el riesgo de morbilidad o mortalidad inmediata debido a episodios hemorrágicos.

En el caso que nos atañe, en un principio se sospecha una leucemia aguda mieloblástica. Tras realizar el aspirado medular se orienta el diagnóstico hacia una LPA variante hipogranular. Esto llevó a una búsqueda exhaustiva logrando encontrar un pequeño porcentaje de células hipergranulares y con astillas de Auer.

En ese mismo momento se contacta con el área de citogenética del Hospital de Salamanca para realizar un diagnóstico integrado con alta sospecha de leucemia promielocítica. En un principio se obtiene una citometría de flujo no concluyente para LPA, pero sí por FISH t(15;17) - PML/RARA lo que permitió instaurar rápidamente un tratamiento dirigido.

Cabe recordar que la inmunofenotipificación típica muestra positividad para CD13, CD33, CD117 y mieloperoxidasa. Expresión ausente o baja de CD34, HLA-DR, CD10, CD11a, CD11b, CD117 y CD18. (3)

El tratamiento principal es la terapia combinada de ácido transretinoico (ATRA) y trióxido de arsénico (ATO). Los niños y adultos con enfermedad de alto riesgo experimentan una supervivencia global (SG) de más del 85% y menos del 5% de riesgo de recaída a los 5 años.

A pesar del tratamiento, a los pocos días se produce el fallecimiento de la paciente debido a una hemorragia pulmonar. Lamentablemente a pesar de los buenos resultados de respuesta con ATRA y ATO las tasas de muerte temprana debido a eventos hemorrágicos han permanecido sin cambios.

Conclusiones

- Destacar la importancia de la citomorfología como primera herramienta de la que se dispone ante la sospecha de una LPA así como uso para un diagnóstico integrado con la citogenética.
- La LPA posee características morfológicas únicas que nos permiten diferenciarla de otras LMA y se han de perseguir con perseverancia para evitar la confusión con otras leucemias.
- A pesar de existir tratamiento dirigido para la enfermedad, las tasas de muerte temprana se mantienen sin cambios.

Bibliografía

1. Cingam SR, Koshy NV. Acute Promyelocytic Leukemia. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459352/>
2. Taga, T.; Tomizawa, D.; Takahashi, H.; Adachi, S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr. Int.* 2016, 58, 71–80. [CrossRef] [PubMed].
3. Zhao J, Liang JW, Xue HL, Shen SH, Chen J, Tang YJ, Yu LS, Liang HH, Gu LJ, Tang JY, Li BS. The genetics and clinical characteristics of children morphologically diagnosed as acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 2019 Jun;33(6):1387-1399. doi: 10.1038/s41375-018-0338-z. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575821.

Imagen 1

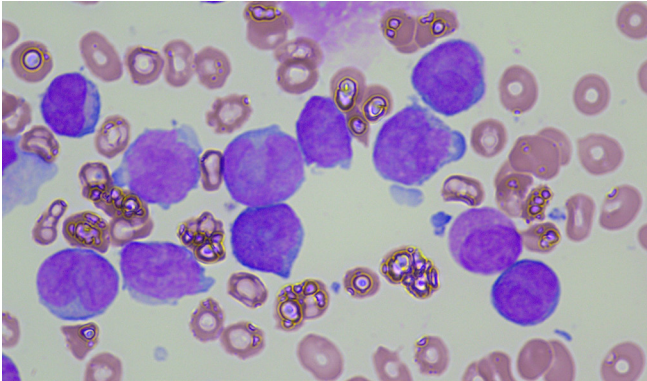


Imagen 2

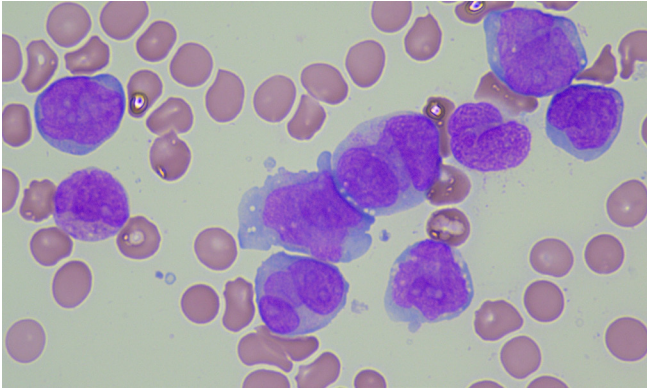


Imagen 3

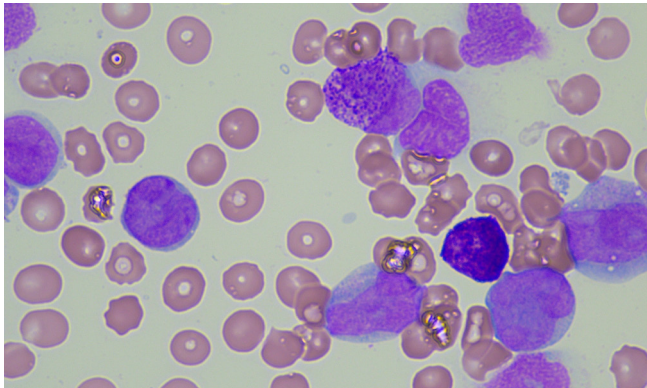


Imagen 4

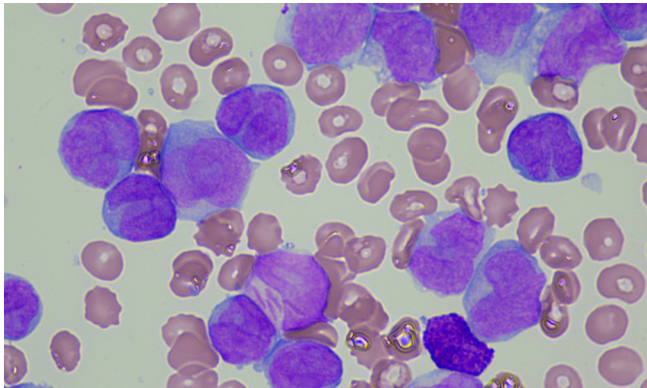
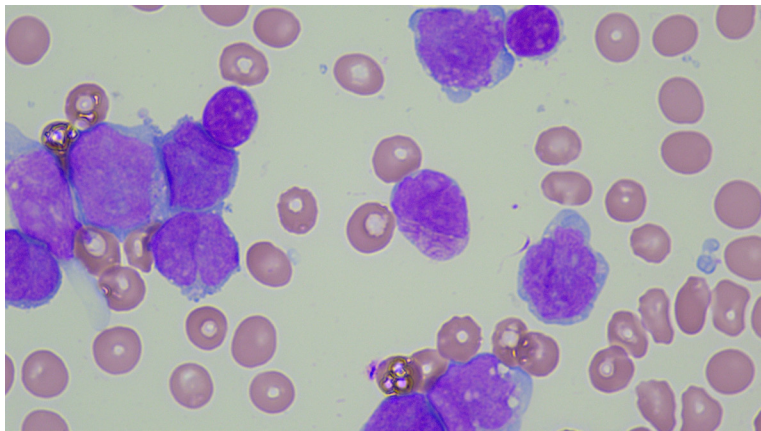


Imagen 5



18 Síndrome del mentón entumecido como primera manifestación de un linfoma de Burkitt: a propósito de un caso

Carvajal Altamiranda, Stefania (1); Osorio Manyari, Miguel Ángel (1); González González, Sara (1); Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1); Galán Álvarez, María Pilar (1)

(1) Complejo Asistencial de Segovia

Motivo de la consulta

“Tengo dormida la quijada”.

Antecedentes personales

Sin alergias conocidas. Fumador activo con índice tabáquico de 26 paquetes/año. Trastorno ansiosodepresivo en tratamiento con Venlafaxina y Lorazepam. Cervicobraquialgia con hernia discal C5-C6. Madre (falleció a los 63 años) y tía materna con esclerosis múltiple. No hermanos ni hijos. Independiente para las actividades básicas de la vida diaria.

Enfermedad actual

Varón de 51 años que acude a su médico de cabecera por episodios de hasta 30 minutos de duración anestesia y parestesias tipo acorchamiento a nivel de labio inferior, encías y zona mentoniana bilateral, de una semana de evolución, sin otra clínica asociada.

Desde atención primaria solicitan analítica que destaca en hemograma una leucocitosis de $18.10 \times 10^3/\text{mm}^3$ y en frotis de sangre periférica (FSP) 18% de blastos, hallazgos sugestivos de leucemia aguda, por lo que se envía muestra de sangre periférica (SP) a citometría de flujo (CMF) y tras resultados provisionales por CMF compatibles con leucemia linfoblástica aguda tipo 3 (LLA-3)/linfoma de Burkitt (LB) según la clasificación FAB, se ingresa al paciente de forma urgente para completar estudios diagnósticos y tratamiento. Ver tabla 1.

Examen Físico

Exploración física por sistemas y neurológica sin alteraciones.

Pruebas Complementarias

- Hemograma: Hemoglobina 14.6 g/dL (13-17.5), leucocitos $18.10 \times 10^3/\text{mm}^3$ (4-11.5), 18% de blastos, plaquetas $103 \times 10^3/\text{mm}^3$ (140-450).
- FSP: Linfocitos de aspecto inmaduro, tamaño mediano-grande, citoplasma basófilo con vacuolas, alta relación núcleo/citoplasma, núcleo irregular y cromatina laxa con 1-3 nucléolos prominentes.
- Coagulación: Normal, salvo Fibrinógeno 598 mg/dL (180-350) y Dímero-D 1.91 µg/mL (0.3-0.5).
- Bioquímica: Creatinina 1.11 mg/dL (0.74-1.35), filtrado glomerular $>60 \text{ mL}/\text{min}$ (>60), urato 11.5 mg/dL (3.7-7.7), lactato

deshidrogenasa 2465 UI/L (122-222), Proteína C reactiva 50.4 mg/L (< 5), Ferritina 978 ng/mL (22-275), B2-microglobulina 3.28 µg/mL (0.97-2.64).

- Serología: VIH, hepatitis B y C, toxoplasma, Quantiferón negativos. IgG CMV+, IgG VHH-1 +, IgG VVZ+, IgG VEB +.
- Electrocardiograma, ecocardiograma y espirometría normal.
- Tomografía computarizada de cuerpo entero: Adenopatías en cadenas ganglionares cervicales, torácicas y abdominopélvicas. Esplenomegalia homogénea de 14.5 cm. Marcado engrosamiento parietal de los últimos 8 cm del íleon distal, íleon terminal y región cecoapendicular, compatible con afectación linfomatosa intestinal en esta localización.
- Resonancia magnética (RMN): cerebral y mandibular Sin datos de infiltración meníngea, ni infiltración a nivel del nervio mentoniano, ni afectación ósea.
- Líquido cefalorraquídeo (LCR): No infiltración por linfocitos B patológicos/clonales por CMF y citología negativa para células malignas por Anatomía Patológica.
- Se realiza biopsia de médula ósea (BMO) siendo aspirado seco y se envía cilindro a anatomía patológica (AP) y muestras de SP para CMF, Hibridación fluorescente in situ (FISH), citogenética y biología molecular (BM). (Ver tabla 1, Figura 1, Figura 2, Figura 3 y Figura 4).

Diagnóstico

Leucemia Linfoblástica Aguda-B madura, tipo Burkitt, con translocación t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC

Tratamiento y evolución

Inicia tratamiento con hidratación intravenosa, alcalinización, profilaxis de síndrome de lisis tumoral (SLT) con Rasburicasa durante 6 días, profilaxis antieméticas y antinfeciosas habituales y prefase con Prednisona y Ciclofosfamida por 5 días, en espera de resultados definitivos.

Tras confirmación diagnóstica, inicia tratamiento según esquema Burkimab-14 y se realiza profilaxis del sistema nervioso central con triple terapia intratecal.

Es valorado por Neurología con realización de RMN cerebral y mandibular sin hallazgos relevantes y siendo concluyentes de cuadro clínico compatible con síndrome del mentón entumecido (SME) o signo de Roger, probablemente secundario a hemopatía maligna de base, con resolución de la clínica tras inicio de tratamiento quimioterápico.

Durante su ingreso, ha presentado anemia y trombocitopenia grado 3 según la Clasificación CTCAE versión 5.0, que ha requerido soporte transfusional, sin otras complicaciones asociada. Tras finalizar bloque 1 de inducción presenta enfermedad mínima residual negativa.

Discusión y conclusiones

Presentamos un caso de SME como primera manifestación paraneoplásica de una leucemia linfoblástica aguda (LLA-3/Burkitt), que se resolvió en días posteriores gracias a un diagnóstico y tratamiento precoz.

El SME es una neuropatía sensorial debida a la lesión aislada del nervio mentoniano (rama del nervio trigémino), caracterizada por entumecimiento, parestesia y, muy raramente, dolor en la distribución del nervio mentoniano. Su incidencia es desconocida y es un indicador de mal pronóstico que requiere la búsqueda sistemática de un proceso maligno subyacente. Por tanto, su aparición sin causas locales que lo justifiquen se asocia con neoplasias malignas, como forma de debut, progresión o recaída (1,2).

Galán et al. en una revisión sistemática analizó 136 casos, siendo la enfermedad maligna primaria más frecuente el cáncer de mama (40.4%), seguido de los linfomas (20.5%), el cáncer de próstata (6.6%) y la leucemia (5.1%). El resto de casos fueron causas misceláneas como sarcoma, mieloma, cáncer de pulmón y melanoma (3).

Se han encontrado casos aislados en la literatura de SME como manifestación de LB. El LB es un tipo de linfoma no Hodgkin de células B que surge más comúnmente de la translocación cromosómica del gen C-MYC del cromosoma 14 al cromosoma 8, lo que conduce a la sobreexpresión de la proteína MYC y al aumento de la proliferación de células B(2).

Como conclusión, es importante hacer un reconocimiento temprano del SME, para orientar el diagnóstico e iniciar el tratamiento específico del proceso maligno de base con la mayor prontitud posible (1).

Conflicto de intereses: Sin conflicto de intereses

Bibliografía

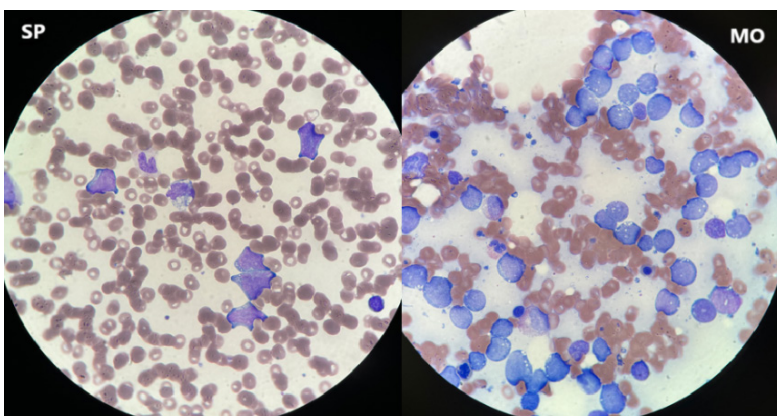
1. Carrasco S, et al. Neuropatía mentoniana: un signo de alarma que no debe ser infravalorado. A propósito de 2 casos. *Neurol Arg.* 2012; 4(3): 165-168.
2. Neel S, Lohana AC, Abbasi Z, Madeiro M. Why is That Chin Numb? A Case of Burkitt's Lymphoma Presenting as Numb Chin Syndrome. *Cureus.* 2020; 12(9): e10243.
3. Galán-Gil S, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Diago M. Malignant mental nerve neuropathy: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(10):E616-21.

Tabla 1

Pruebas complementarias	Resultado
Estudio en SP	
CMF	26.4% de células blásticas con inmunofenotipo CD19+, CD79a+, CD10+, CD38+, CD20+, Kappa+, CD34-, Lambda-, compatible con LLA-L3/linfoma de Burkitt.
Citogenética	Cariotipo 46,XY,t(8;14)(q24;q32)[20].
FISH	La translocación t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC muestra el 20% de células con gen fusión IGH::MYC y reordenamiento del gen MYC.
BM	Translocaciones t(9;22) BCR/ABL Major y minor, t(12;21) TEL/AML1, t(1;19) E2A/PBX1 y t(4;11) MLL/AF4 negativas.
BMO	
Medulograma	Médula ósea hiper celular con presencia de 81% de linfoblastos, compatible con LLA-L3, tipo Burkitt, según la clasificación F.A.B.
AP	Proliferación de células linfoides de tamaño intermedio, monomorfas, con escaso citoplasma y cromatina fina, con ocasionales nucléolos. En algunas áreas se observan histiocitos con cuerpos apoptóticos, dando una imagen de cielo estrellado. Las mitosis son frecuentes. Conclusión: Médula ósea extensamente infiltrada por linfoma de Burkitt.
Inmunohistoquímica (IHQ)	CD20+, PAX5+, C-MYC+, CD10+ y BCL6+. CD3-, LMP-1-, TdT-, CD44-. Ki67 100%.
FISH	Positiva para el reordenamiento del gen CMYC (88%).

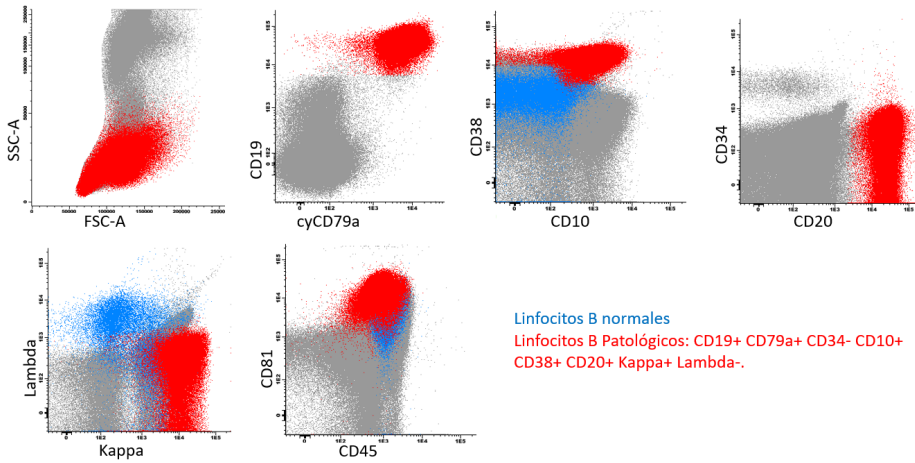
Pruebas complementarias

Imagen 1



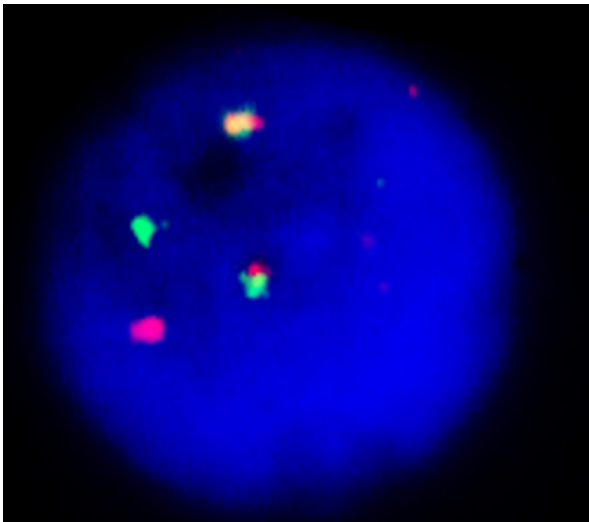
Citomorfolo gía de SP y MO

Imagen 2



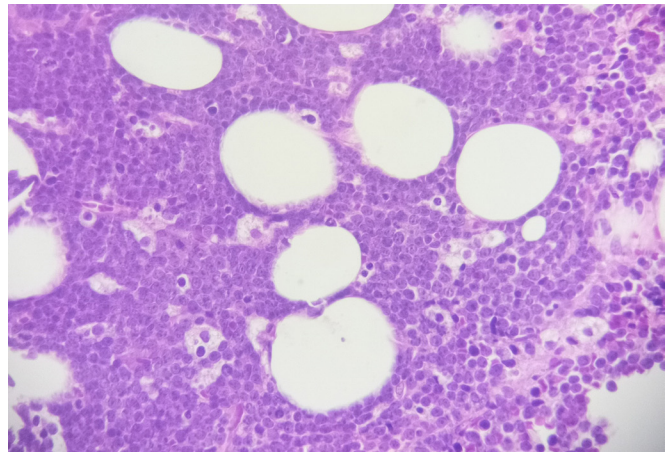
Citometría de flujo de SP

Imagen 3



FISH de SP

Imagen 4



Anatomía patológica de MO

19 Trombocitopenia a estudio

Echevarria Lorenzo, Leyre (1); Jano Fernández, Virginia (1); Martín García, Andrea (1); Díaz Villafaña, Janire (1); Francisco Ravelo, Melchor Eloy (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de León

Motivo de Consulta

Síndrome de Bernard-Soulier (SBS).

Antecedentes personales

No reacciones medicamentosas conocidas.

HTA.

No hábitos tóxicos.

Hipoacusia neurosensorial bilateral diagnosticada a los 7 años.

Enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a Nefritis de origen desconocido 1990 (a los 22 años). Doble trasplante renal (1996 y 2016).

Hematológicos: Trombocitopenia desde la infancia. Diagnosticado de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) a los 3 años con mala evolución. Estudiado en Boston a los 5 años (aporta informe), concluyeron trombocitopatía similar al SBS aunque sin cumplir todos los criterios (agregación normal con ristocetina). Hematomas y equimosis con traumatismo leves. Episodios de epistaxis controlados con medidas físicas.

Antecedentes familiares (AF)

No antecedentes de trombocitopenias.

Enfermedad actual

Varón de 52 años, que acude a primera consulta de Hematología en nuestro centro por trombocitopenia estable (rango entre 20-30x10³/μL). Escasa tendencia hemorrágica, sin precisar tratamiento salvo transfusión de plaquetas previo a procedimientos invasivos.

Exploración física

ISTH-BAT: 2 puntos. Hematomas y equimosis en miembros superiores e inferiores en distintos estadios evolutivos.

Pruebas Complementarias

- Hemograma: Leucocitos 10.5 10³/μL. Hb 14.3 g/dL. Plaquetas 16 10³/μL.
- Frotis de sangre periférica (FSP): macrotrombocitos frecuentes. Plaquetas gigantes escasas. Cifra de plaquetas calculada por Fonio: 28.000/mm³.

- Bioquímica: destacar colestasis disociada.

Dados los antecedentes personales (trombocitopenia desde la infancia con macrotrombocitos, ERC, hipoacusia neurosensorial), en ausencia de un diagnóstico concluyente, se solicita estudio genético.

Pruebas complementarias

Estudio genético: mutación heterocigota en el gen MYH9.

Estudio de agregación plaquetaria: no realizado por baja rentabilidad con plaquetas < 100 103/ μ L.

Diagnóstico

Enfermedad relacionada con MYH9 con manifestaciones no-hematológica a 2 niveles.

Tratamiento

Manejo de complicaciones hemorrágicas. Ante procedimientos programados: soporte transfusional o Eltrombopag/Romi-

Evolución

La cifra de plaquetas se mantuvo estable (30-50/mm³ por Fonio). Dos años después de la confirmación diagnóstica, debuta con cataratas bilaterales pre-seniles.

Diagnóstico definitivo

Enfermedad relacionada con MYH9 con afectación no-hematológica a todos los niveles descritos.

Discusión

Los trastornos plaquetarios congénitos son un grupo heterogéneo de enfermedades raras debidas a alteraciones moleculares en genes responsables de la formación y/o función plaquetaria.(1,2) Se han descrito 60 alteraciones moleculares en 75 genes. (1,2) Se estima una prevalencia global de 1x10⁴-1x10⁶.2,3 Distinguimos dos grupos: trombocitopenias hereditarias (TH) (disminución del recuento de plaquetas; ejemplo Enfermedad relacionada con MYH9) y trastornos hereditarios de la función plaquetaria (THFP) (caracterizados por disfunción plaquetaria; ejemplo SBS).(2,3) Cursan con diátesis hemorrágica desde la infancia entre leve y grave. (2,3) El diagnóstico definitivo se obtiene mediante el estudio molecular.(1,2) Aquellos casos sin AF puede no sospecharse un origen hereditario, siendo mal diagnosticados de PTI e incurriendo en tratamientos innecesarios. (1,2)

La enfermedad relacionada con MYH9 es una TH autosómica dominante (AD) debida a mutaciones monoalélicas en el gen MYH9, que codifica para la cadena pesada IIA de la miosina no-muscular (NMM-IIA).(1,2,3)

Es la causa más frecuente de TH (aproximadamente 30% de ellas), con una prevalencia estimada de 3.75:1,000,000.(1)

Un 30-40% de los casos no presentan AF, se deben a mutaciones “de novo”, mosaicismo somático o germinal.(1,2)

Se han descrito hasta 107 variantes genéticas.1 Los residuos S96, R702, R1165, D1424, E1841 y R1933, sin puntos calientes mutacionales (suponen el 68.9% de los casos). (1,2)

Presenta una alta correlación genotipo-fenotipo.^{1,2} Generalmente, las mutaciones que afectan al extremo N-terminal del dominio motor causan los fenotipos más graves y las que afectan al extremo C-terminal del dominio cola, a fenotipos más leves.^(1,2)

Defectos en la NMMIA alteran la maduración y fragmentación de los megacariocitos, causando un descenso en la cifra de plaquetas pero siendo estas de gran tamaño (macrotrombocitos).⁽¹⁾

Se caracteriza por distintos grados de trombocitopenia desde el nacimiento con macrotrombocitos o plaquetas gigantes.^{1,2} Generalmente presentan tendencia hemorrágica leve (equimosis o hematomas post-traumatismos).^(1,2)

Las manifestaciones no-hematológicas asociadas se resumen en la imagen 1.

El diagnóstico de sospecha se basa en la historia clínica (trombocitopenia desde el nacimiento, AF, tendencia hemorrágica y 1 o más manifestaciones no-hematológicas) y los hallazgos en FSP (macrotrombocitos y cuerpos de Döhle; imagen 2).^{1,2} En el estudio de agregación plaquetaria no se observan alteraciones.^(1,2) El estudio molecular (mediante next-generation sequencing, NGS) aporta el diagnóstico definitivo demostrando una alteración heterocigota del gen MYH9.^(1,2)

Los cuerpos de Döhle en el FSP (inclusiones basófilas intracitoplasmáticas en los neutrófilos, formadas por agregados de NMMIA) es un hallazgo muy característico de esta entidad, aunque sólo se detectan en el 50%.¹ El análisis por inmunofluorescencia (imagen 2) tiene más sensibilidad.

El tratamiento consiste en el manejo y prevención de complicaciones hemorrágicas y manifestaciones no-hematológicas asociadas.^{1,2,3} Medidas locales, anti-fibrinolíticos y desmopresina han demostrado buenos resultados.^{1,2} La transfusión de plaquetas debe restringirse, debido al riesgo de aloinmunización, a hemorragias severas o previo a intervenciones en casos de trombocitopenia severa.² Estudios recientes proponen agonistas del receptor de trombopoetina como alternativa para aumentar el recuento plaquetario ante procedimientos programados.^{1,2} El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la única opción curativa, aunque se reserva para casos graves.² Actualmente están en desarrollo terapias génicas.² Se recomienda monitorización estrecha de función renal, evaluación auditiva y oftalmológica.^(1,2)

Las características del SBS se muestran en la tabla 1. Una de las mutaciones monoalélicas más importantes es la de Bolzano (515C>T, en el gen GP1BA).⁴ Se han descrito algunos casos con esta mutación, con mayor trombocitopenia y clínica hemorrágica severa.⁴ En estos casos, la agregación plaquetaria con ristocetina es normal o ligeramente disminuida.⁴ Esto podría explicar el diagnóstico emitido inicialmente.

A pesar de que el tratamiento de las dos entidades es muy similar, la enfermedad relacionada con MYH9 asocia manifestaciones no-hematológicas que requieren un estrecho seguimiento, mientras que el SBS no. Así mismo, el consejo genético para las dos entidades es distinto (AD versus AR).

Conclusiones

EL MYH9 es la TH más frecuente.

Destacar la importancia de la historia clínica y los hallazgos citológicos para la sospecha diagnóstica.

No descartarlo ante la ausencia de AF (30-40% no presentan).

Es preciso un diagnóstico temprano y seguimiento estrecho. Debido a la alta correlación genotipo-fenotipo, el diagnóstico molecular permite un manejo clínico adecuado.

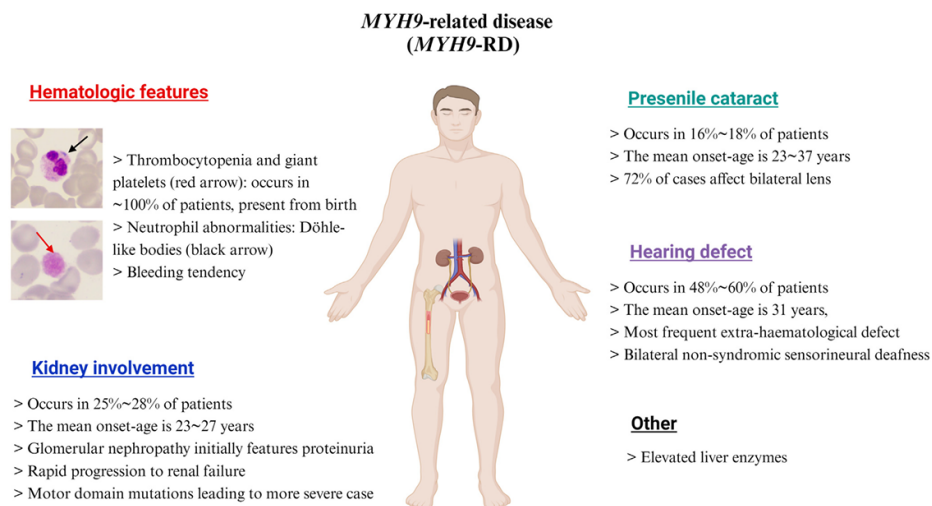
Actualmente el único tratamiento curativo es el Alo-TPH. Están en desarrollo terapias génicas.

Ante cuadros clínicos que no encajan con diagnóstico realizados previamente, valorar repetir estudios.

Bibliografía

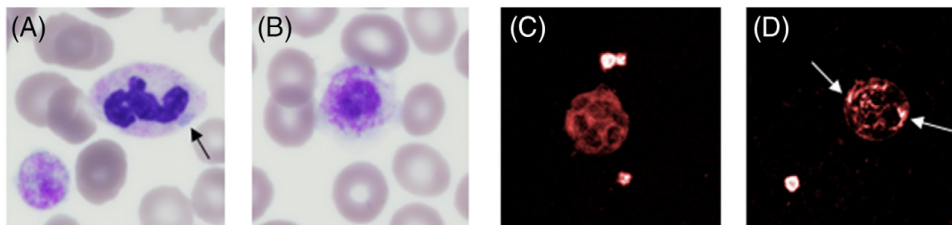
1. Shen K, Chen T, Xiao M. MYH9-related inherited thrombocytopenia: the genetic spectrum, underlying mechanisms, clinical phenotypes, diagnosis, and management approaches. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8: e102552. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102552>
2. Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A, Zamora Cánovas A, Rodríguez-Alén A, Marín-Quílez A, González-Porras J.R, Vicente V, Lozano M.L, Bastida J.M, et al. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4521). <https://doi.org/10.3390/ijms22094521>
3. Sanz MA; Carreras E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 7º ed. 2022.
4. Grainger JD, Tachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. *BJH.* 2018;182:621–632. doi: 10.1111/bjh.15409

Imagen 1



Resumen manifestaciones no hematológicas en Enfermedad relacionada con MYH9. Shen K, Chen T, Xiao M. MYH9-related inherited thrombocytopenia: the genetic spectrum, underlying mechanisms, clinical phenotypes, diagnosis, and management approaches. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8: e102552. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102552>

Imagen 2



Cuerpos de Döhle y plaquetas gigantes en Enfermedad relacionada con MYH9 mediante microscopía óptica e inmunofluorescencia. Cuerpos de Döhle (A) y plaquetas gigantes sin defectos de granulación (B) en frotis de sangre periférica (objetivox5000). Inmunofluorescencia dirigida contra cadena pesada IIA de la miosina no-muscular (NMMIIA) control marcado en rojo (C) y gránulos intracitoplasmáticos en granulocitos (D).⁴ Grainger JD, Tachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. BJH. 2018;182:621–632. doi: 10.1111/bjh.15409

Imagen 3

	ENFERMEDAD RELACIONADA CON MYH9	SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER
Tipo de TPC	TH	THFP
Herencia	AD	- Bialélica: AR - Monoalélica: AD
Gen	MYH9	- Bialélica: GP1BA,GP1BB,GP9 - Monoalélica: GP1BA,GP1BB
Trombocitopenia	Moderada-Severa	- Bialélica: moderada-severa - Monoalélica: leve-moderada
Plaquetas	Gigantes	- Bialélica: gigantes - Monoalélica: gigantes o macrotrombocitos
Tendencia hemorrágica	Ausente-Leve	- Bialélica: severa - Monoalélica: ausente- leve
Manifestaciones no hematológicas	- Nefropatía - Hipoacusia neurosensorial - Cataratas - Alteración de pruebas de función hepática	No
Pruebas complementarias	- Frotis sangre periférica: Cuerpos de Döhle - Estudio de agregación plaquetaria: Normal	- Estudio de agregación plaquetaria: disminuida con ristocetina que no corrige con plasma
Tratamiento	- Manejo de hemorragias (anti-fibrinolíticos, desmopresina, transfusión de plaquetas). - Agonistas de receptor de trombopoyetina: ante procedimientos invasivos programados - Alo-TPH: única opción curativa - Terapia génica: en desarrollo	- Manejo de hemorragias (anti-fibrinolíticos, desmopresina, transfusión de plaquetas, factor VII recombinante). - Alo-TPH: única opción curativa - Terapia génica en desarrollo

Tabla comparativa de Enfermedad relacionada con MYH9 y Síndrome de Bernard-Soulier. TPC, trastornos plaquetarios congénitos. TH, trombocitopenias hereditarias. THFP, trastornos hereditarios de la función plaquetaria. AD, autosómica dominante. AR, Autosómica recesiva. Alo-TPH, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

20 Masa presacra a estudio en paciente pediátrico

Díaz Villafañe, Janire (1); Francisco Ravelo, Melchor Eloy (1); Sánchez-Real Linacero, Javier (1); Fuertes Núñez, Marta (1); Rondón García, Filomeno Edwig (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de León

Exposición del caso

HC: Varón de 15 años acude a urgencias por caída con traumatismo en región sacra que desencadena intenso dolor, episodio de retención aguda de orina e imposibilidad para la sedestación y la marcha.

AP: Sin antecedentes de interés.

EF: buen estado general. Hematomas en resolución en ambas EEII. ACP: anodina. Abdomen: blando y depresible. No masas, megalias ni signos de irritación peritoneal. Dolor a la palpación en región sacra.

PC:

Microbiología: cultivos y serologías negativas.

RM columna completa: masas de partes blandas paravertebrales dorsales en los niveles D3-D4-D5-D12 con signos de compresión medular a nivel D4.

PET-TAC: masa de partes blandas presacra y alrededor de T4, ambas sugestivas de malignidad. Hipermetabolismo difuso y polifocal de la médula ósea que insufla corticales en el esqueleto axial, también sugestivo de malignidad.

TAC-torácico: normal.

Biopsia masa presacra: células de tamaño pequeño-intermedio de aspecto blástico, dispuestas difusamente sin destruir las trabéculas. Diagnóstico: Leucemia aguda no linfoide (sarcoma granulocítico, cloroma) con diferenciación mieloide. Inmunohistoquímica: CD45-MPO-MNDA-CD68-CD117-CD99 positivos. FISH del gen EWSR1(22q12.2): negativa. Biología molecular: mediante RQ-PCR, las mutaciones NPM1--FLT3-ITD--FLT3-TDKD835 resultan negativas. Mediante NGS se detecta una mutación puntual en FLT3 (Ala680Val) con una VAF del 15%, localizada en TKD1 no detectada por técnica convencional por encontrarse fuera de la posición D835.

1º Estudio medular:

Anatomía Patológica: células de aspecto blástico, sin observación de celularidad eritroide ni megacariocítica. IHQ: CD34-/MPO++/CD68++/CD45+.

Citología: desviación izquierda. Blastos 1,5%, promielocitos 28,7%.

CMF: muestra muy contaminada con sangre periférica.

BM: muestra no valorable.

2º Estudio medular:

Anatomía patológica: displasia arquitectural con frecuentes acúmulos de células mieloides. Marcada hiper celularidad trilineal.

Citología: serie neutrofílica con promielocitos 14,2%, blastos 1% de aspecto mieloide.

CMF: 15% progenitores mieloides fenotípicamente compatibles con promielocitos que expresan CD13 con mayor intensidad que los promielocitos normales, sin otras alteraciones. .

BM: t(15;17)PML/RARalfa, inv(16)CBFB/MYH11, t(8;21)RUNX1/RUNX1T1, mutaciones NPM1--FLT3-ITD--FLT3-TKD D835--IDH1--IDH2--WT1 NEGATIVAS

Diagnóstico-evolución-tratamiento

En las primeras horas de ingreso, el paciente presenta signos de compresión medular por lo que Neurocirugía realiza una laminectomía descompresiva con toma de biopsia de la masa.

Tras la cirugía, se realiza una RM de columna en la que se observan signos de compresión medular a nivel D4. Anatomía Patológica (AP) informa de la visualización morfológica en la masa de células pequeñas redondas azules que sugieren el diagnóstico de Sarcoma de Ewing (SE) (sin confirmación inmunohistoquímica ni FISH).

Ante la situación de compresión medular y la impresión diagnóstica de SE, se inicia urgentemente un ciclo de quimioterapia con Vincristina, Doxorrubicina y Ciclofosfamida junto con 3 dosis de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), según establece el protocolo de SE.

Posteriormente, se realiza el estudio de extensión del SE mediante un TAC-torácico que descarta metástasis pulmonares, un PET-TAC que objetiva hipermetabolismo en cuerpo vertebral T4, 4º arco costal izquierdo y espina anterosuperior iliaca izquierda sugestivas de malignidad y dos BMO con medulograma poco valorable, con aumento de promielocitos en ambas, que podrían estar relacionados con la terapia G-CSF.

Durante todo el proceso previamente descrito, el paciente ha desarrollado una coagulopatía con un descenso de la tasa de protrombina, descenso del fibrinógeno Clauss, elevación de Dímero D y PDF con predominio de hiperfibrinólisis y un déficit moderado del factor-V y grave del factor-X, que se resuelve con la transfusión de plasma fresco congelado y fibrinógeno. Debido a los resultados del medulograma y a la coagulopatía, se plantea como posible diagnóstico una Leucemia Aguda Promielocítica, pero tanto la CMF como la FISH para la t(15;17), la descartan. Días más tarde, AP informa de FISH para EWSR1 negativa en masa sacra y confirma el diagnóstico definitivo de sarcoma mielóide (SM).

Finalmente, el paciente es trasladado al Hospital de La Paz (Madrid) para continuar tratamiento.

Discusión

El SM (cloroma, sarcoma granulocítico) es una neoplasia hematológica definida como una masa tumoral extramedular de blastos mieloides con o sin maduración, que altera la arquitectura normal de los tejidos circundantes(1,2).

Esta masa tumoral puede preceder, manifestarse concomitantemente con el diagnóstico de una LMA (sobre todo LMA t(8;21) e inv(16)) o constituir una forma de recaída1,2. Se puede presentar en cualquier región del cuerpo. En nuestro caso, se presenta como una masa a nivel toraco-lumbar sin infiltración medular, a pesar de la captación parcheada que se objetiva en el PET-TAC.

El diagnóstico diferencial se lleva a cabo con entidades que comparten una forma de presentación similar como por ejemplo una neoplasia linfoproliferativa, un SE o una lesión reactiva tras la terapia con G-CSF1. Inicialmente se sospechó un SE debido a la histología observada en la masa y a que normalmente este se presenta en niños de mayor edad como una masa que comprime estructuras y compromete el estado general del paciente.

El diagnóstico definitivo se realiza a través de la histología, inmunohistoquímica (que revela la positividad de los blastos mie-

loides a MPO-CD33-CD68 y CD99), citometría de flujo y estudios citogenéticos y moleculares (mutaciones más frecuentes NPM1 y FLT3)(1,2) de la masa tumoral.

El tratamiento se realiza con protocolos de LMA sistémica. Se utilizan modalidades variables de tratamiento incluida la radioterapia local, quimioterapia, alo-TPH, terapias dirigidas y la inmunoterapia (1,2).

La coagulopatía se debe a la segregación de factores procoagulantes por parte de las células tumorales como el factor tisular y al déficit de factores de la coagulación. Además, la generación de trombina y la formación de fibrina generan un estado de hipercoagulabilidad. Es frecuente el consumo de los factores de coagulación tras la administración de quimioterapia.

Conclusiones

El SM es una entidad muy heterogénea que representa una entidad propia entre las neoplasias mieloides.

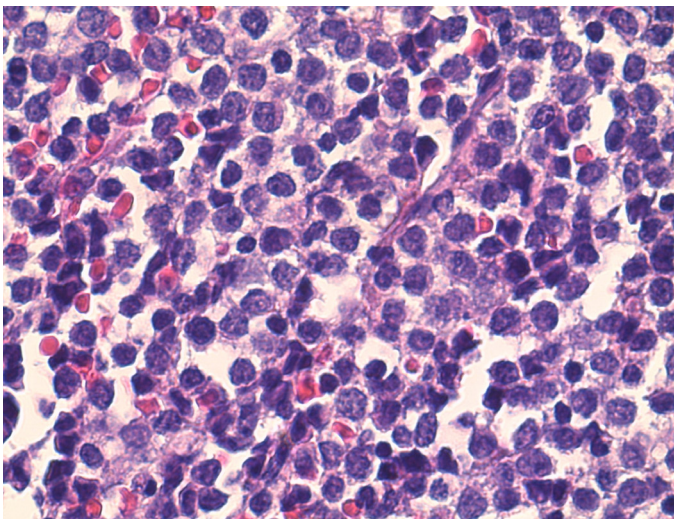
El diagnóstico es complejo, ya que ante una masa en la infancia, se plantean de inicio neoplasias no hematológicas.

Ante la presencia de un tumor sin diagnosticar y coagulopatía, hay que plantearse entre los diagnóstico diferenciales la posibilidad de un sarcoma mieloides.

Bibliografía

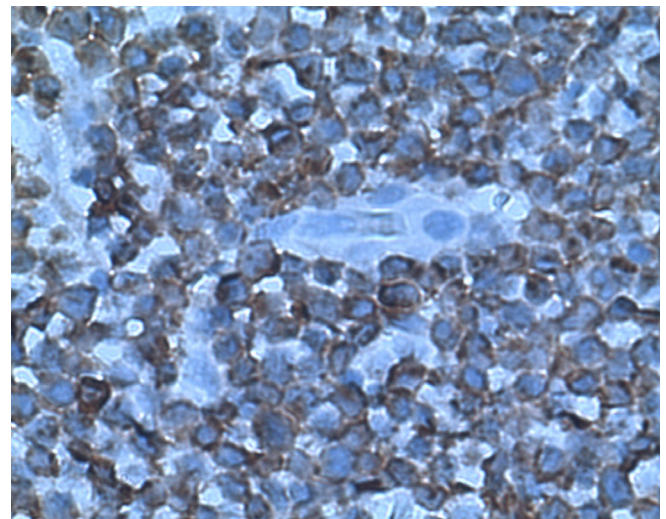
1. Ramia de Cap, M., -amp; Chen, W. (2023). Myeloid sarcoma: An overview. *Seminars in diagnostic pathology*, 40(3), 129–139.
2. Loscocco, G. G., -amp; Vannucchi, A. M. (2023). Myeloid sarcoma: more and less than a distinct entity. *Annals of hematology*, 102(8), 1973–1984.

Imagen 1



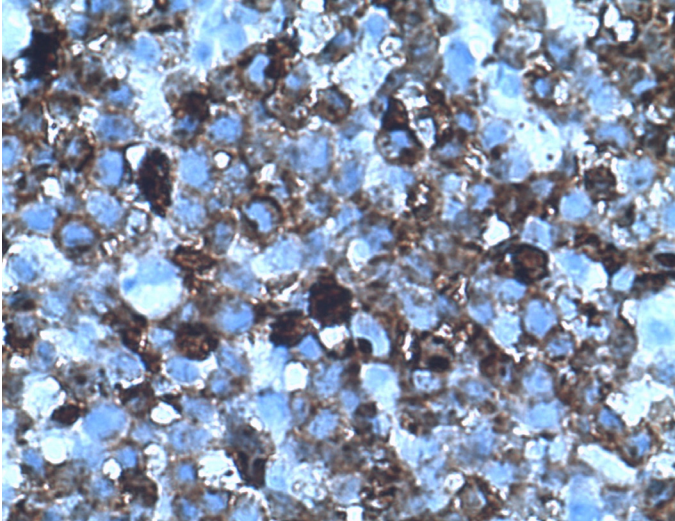
Visualización general de la biopsia de la masa presacra.

Imagen 2



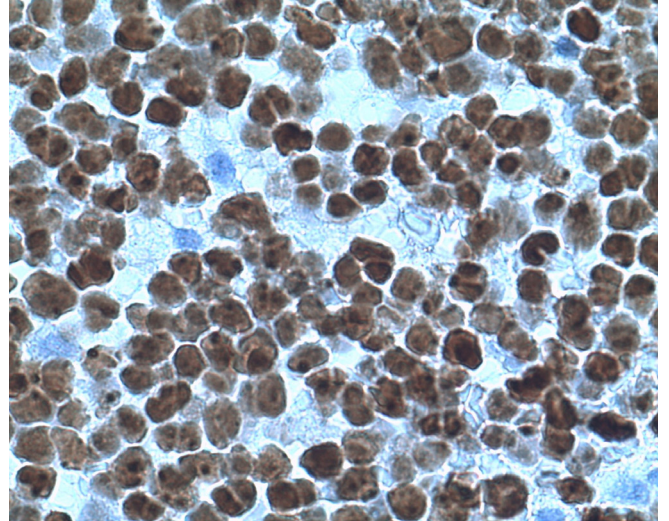
MPO+ en la masa presacra.

Imagen 3



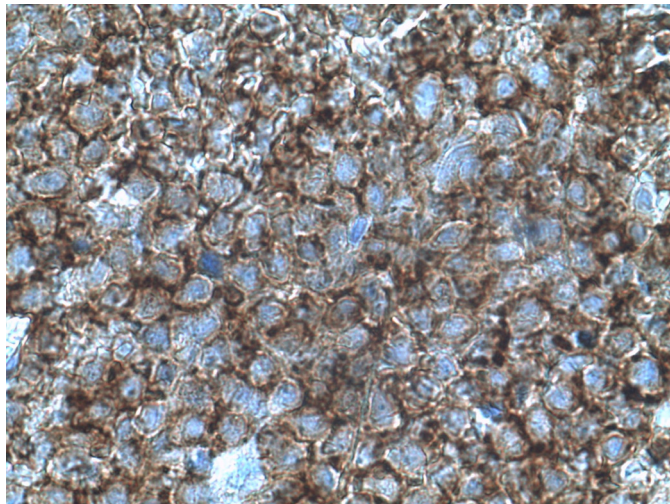
CD45+ en la masa presacra

Imagen 4



NMDA+ en la masa presacra

Imagen 5



CD99+ en la masa presacra

21 Trombocitopenia y anemia en un antiguo conocido

Puerta Vázquez, Carlos (1); Zapata Tapia, Evelyn Gabriela (1); García Jaén, Pablo (1); Nuñez Medina, Paola (1); González Porras, Jose Ramón (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Motivo de consulta e historia clínica

Varón de 44 años ya conocido por el servicio de Hematología que acude a urgencias por cuadro febril acompañado de sintomatología gastrointestinal de 24 horas de evolución. Sin hallazgos de interés en la exploración física y en la analítica destacaba elevación de proteína C reactiva (PCR) junto con discreta elevación de bilirrubina indirecta y LDH y una trombocitopenia moderada (79.000 plaquetas/uL) con cifras de hemoglobina normales en el hemograma. Fue dado de alta con antibioterapia empírica y los hallazgos analíticos se atribuyeron al proceso infeccioso.

El paciente vuelve a Urgencias a las 48 horas por persistencia de la clínica junto con aparición de petequias en miembros inferiores y sensación de mareo. A la exploración se objetivan petequias y hematomas de pequeño tamaño sin otros signos de sangrado y la exploración neurológica descartó focalidad. Se repite analítica y una PCR de virus respiratorios por clínica catarral asociada.

Pruebas Complementarias

En la analítica realizada se objetiva elevación de LDH a 475 UI/ml, elevación de bilirrubina total (2,6 mg/dL con 1,9 mg/dL de bilirrubina indirecta) y en el hemograma anemia con hemoglobina de casi 3 puntos de hemoglobina respecto a la previa con 11,4 g/dL, con reticulocitos incrementados, además de un agravamiento de la trombocitopenia (26.000 plaquetas/uL). Así mismo, el paciente presentó positividad en la PCR de Sars-CoV2, que justificaba el cuadro febril.

Ante estos resultados se solicita test de Coombs directo (TCD) con resultado negativo y un frotis de sangre periférica donde se confirma la trombocitopenia, con una serie blanca sin displasia ni células inmaduras y en la serie roja llama la atención la presencia de hasta un 6% de esquistocitos (Imagen 1).

Diagnóstico

En este momento entran en juego los antecedentes del paciente, que ya era conocido por nuestro servicio de Hematología por presentar una Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) congénita diagnosticada en 1996 tras un brote desencadenado por una infección gastrointestinal y que durante su evolución ha presentado varios brotes de anemia hemolítica y trombocitopenia en el contexto de procesos infecciosos. Se realizó igualmente una determinación de actividad de ADAMTS-13 con un resultado de 0.3%, concordante con el diagnóstico. En cuanto a los antecedentes familiares, su hermana también presenta el mismo diagnóstico, teniendo ambos mutaciones en ADAMTS13 (c.3728T>C [p.Leu1243Pro] y c4078-2G>C [Splicing]) en doble heterocigosis.

Tratamiento y evolución

Tras los hallazgos clínico-analíticos y considerando la aparición de un nuevo brote de la enfermedad desencadenado por la infección por Sars-CoV2 se decidió ingresar al paciente para vigilancia clínica y administración de tratamiento con plasma fresco congelado (PFC) con el objetivo de reponer la actividad de ADAMTS-13.

El paciente recibió tratamiento con PFC a dosis entre 10-15 ml/Kg de peso diarias (repartidas cada 12 horas) con excelente evolución clínica y recuperación de cifras de hemoglobina y plaquetas junto con disminución de esquistocitos en frotis de control, siendo dado de alta tras 5 días de ingreso con controles posteriores ambulatorios con estabilidad de cifras y ausencia de nuevos brotes.

Discusión

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de enfermedades caracterizadas por presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y afectación orgánica variable¹. Dentro de ellas podemos diferenciar las MAT primarias de las secundarias, que pueden estar asociadas a múltiples causas (fármacos, enfermedades autoinmunes, infecciones, gestación...). Entre las primarias las entidades más importantes son el Síndrome Hemolítico Urémico (SUH) asociado a infección por bacterias productoras de toxina Shiga, el Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SUHa) causado por defectos en el complemento y la Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) que puede ser adquirida o congénita⁽¹⁾.

La PTT congénita (PTTc), también conocida como Síndrome de Upshaw-Schulman es una enfermedad genética rara con herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen de ADAMTS13 que conllevan un descenso o ausencia en la producción de la proteína ADAMTS13⁽²⁾. Esta proteína es necesaria para cortar los multímeros de Factor von Willebrand (FvW), la disminución de su actividad conlleva un incremento de tamaño de los multímeros de FvW lo que produce un riesgo incrementado de trombosis microvascular ⁽³⁾. Los pacientes con PTTc pueden presentar clínica desde el nacimiento o permanecer asintomáticos durante años, siendo el momento del nacimiento y el embarazo los dos periodos de mayor riesgo⁽³⁾. El diagnóstico de sospecha se basa en la presencia de anemia hemolítica microangiopática junto con trombocitopenia, síntomas neurológicos y actividad muy disminuida (< 10%) de ADAMTS13, junto con historia familiar de PTT, pero el diagnóstico definitivo requiere la confirmación de la mutación patogénica en el gen de ADAMTS13⁽²⁾.

El objetivo del tratamiento en los episodios agudos es reemplazar la actividad de ADAMTS13 para lo que la administración de plasma suele ser suficiente (dosis 10-15ml/kg/día hasta recuperación plaquetar) aunque en casos graves pueden requerir recambio plasmático⁽³⁾. En pacientes con episodios recurrentes se puede plantear la profilaxis mediante administración periódica de plasma o de concentrados de F VIII derivados del plasma que también contienen ADAMTS13. Otra posibilidad prometedora a futuro es la administración de ADAMTS13 recombinante que permitiría una mejor profilaxis con administraciones cada 2-3 semanas y mantenimiento de niveles óptimos de ADAMTS13⁽⁴⁾. Caplazimumab puede tener un papel en casos refractarios a otros tratamientos⁽⁵⁾ y otros tratamientos como la terapia génica están en desarrollo ⁽²⁾.

Conclusiones

Las microangiopatías trombóticas son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática junto con trombocitopenia y daño orgánico variable.

Las microangiopatías trombóticas pueden ser primarias o secundarias, destacando dentro de las primarias el SHU, SHUa y la PTT en sus formas adquirida o inmune y su forma congénita.

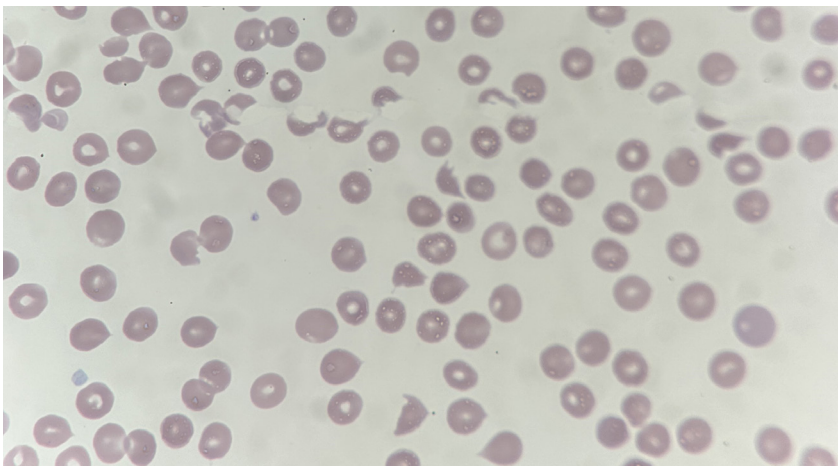
La PTT congénita o Síndrome de Upshaw-Schulman es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen de ADAMTS13 causando una disminución o ausencia de su actividad.

El tratamiento en los episodios agudos consiste en reponer los niveles de ADAMTS13, principalmente con infusiones de plasma, aunque hay otras terapias prometedoras de cara a plantear tratamiento profiláctico que asegure unos niveles adecuados de ADAMTS13 en estos pacientes.

Bibliografía

1. Contreras, E. et al. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. *Med. Clínica Engl. Ed.* 144, 331.e1-331.e13 (2015).
2. Nusrat, S., Beg, K., Khan, O., Sinha, A. - George, J. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Genes* 14, 1956 (2023).
3. Kremer Hovinga, J. A. - George, J. N. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N. Engl. J. Med.* 381, 1653–1662 (2019).
4. Scully, M., Knöbl, P., Kentouche, K., Rice, L., Windyga, J., Schneppenheim, R., ... - Ewenstein, B. (2017). Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 130(19), 2055-2063.
5. Boothby, A. - Mazepa, M. Caplacizumab for congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 97, (2022).

Imagen 1



Frotis de sangre periférica (50x) con presencia de esquistocitos



**II JORNADAS
RESIDENTES**

