

XXXIX CONGRESO ANUAL
SCLHH

SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

ONLINE

—
**28, 29 y 30
de abril
2021**

www.sclhh.org



SOCIEDAD CASTELLANO - LEONESA
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

ISBN: 978-84-09-33956-3

Índice

PRIMER CAPÍTULO: Ponencias XXXIX Congreso SCLHH

DIAGNÓSTICO INTEGRAL DE LOS TRASTORNOS PLAQUETARIOS CONGÉNITOS	5
TROMBOFILIA: ¿QUO VADIS?	5
EL GRUPO SANGUÍNEO ABO Y SU RELACIÓN CON LA SUSCEPTIBILIDAD Y GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 (AÑADIR RESUMEN)	5
ENFERMEDAD FALCIFORME: VIEJOS Y NUEVOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS	5
NUEVAS ESTRATEGIAS DE INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MM TRIPLES- REFRACTARIOS	6
ONTOGENIA, DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN	6
PRONÓSTICA DE LA MASTROCITOSIS SISTEMÁTICA AVANZADA	6
RELACIÓN DEL GRUPO SANGUÍNEO ABO CON LA SUSCEPTIBILIDAD Y LA GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN PRODUCIDA POR SARS-COV-2.	7
SEGUNDO CAPÍTULO: Comunicaciones presentadas formato oral	
NEOPLASIAS HEMATOPOYÉTICAS EN CASTILLA Y LEÓN: RESULTADOS TRAS 20 AÑOS DE REGISTRO.	10
ALTOS NIVELES DE CITOCINAS EN PACIENTES COVID-19 DEL GRUPO SANGUÍNEO O SE RELACIONAN CON UNA MENOR SEVERIDAD Y MORTALIDAD.	13
AMILOIDOSIS AL ASOCIADA A SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS	17
SEGUNDO TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA	20
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA.	20
COMPARACIÓN DE AZACITIDINA Y DECITABINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NUEVO DIAGNÓSTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.	23
RECONSTITUCIÓN AUTÓLOGA PRECOZ TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO EN LEUCEMIA BCR/ABL POSITIVA DURANTE LA PANDEMIA COVID-19	26
TRANSFORMACIÓN DE LINFOMA DE HODGKIN (LH) CLÁSICO A LINFOMA NO HODGKIN B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE (LBDCG)	29
FIEBRE PERSISTENTE EN PACIENTE CON DISCRASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS	32

UNA NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CRÓNICA POCO FRECUENTE	35
LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA CON INFILTRACIÓN MASIVA HEPATOESPLÉNICA	38
CUADRO CATARRAL Y HEPATOESPLENOMEGALIA EN LACTANTE.	43
EOSINOFILIA COMO CLAVE EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE UNA LMA. A PROPÓSITO DE UN CASO.	47
LINFOMA PLASMABLÁSTICO Y TRASPLANTE RENAL: LA INMUNOSUPRESIÓN COMO ESCENARIO	50
TERCER CAPÍTULO: Comunicaciones presentados en formato póster	
IMPLICACIÓN DEL D-DÍMERO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA NEUMONÍA POR SARS-COV-2.	53
ADMINISTRACIÓN DE VIDAZA SUBCUTÁNEO Y VELCADE SUBCUTÁNEO DOMICILIARIO	55
COMPLICACIONES GESTACIONALES RECURRENTE Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO: NUESTRA EXPERIENCIA.	56
ADMINISTRACIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL DE SEGOVIA.	59
INFECCIÓN AGUDA POR SARS-CoV-2 Y "LONG-COVID". REVISIÓN HCUV.	62
INCIDENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS EN LA HISTORIA DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA	65
TRATAMIENTO CON IBRUTINIB Y DESARROLLO DE FA EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS.	67
INFECCIÓN AGUDA POR SARS-CoV-2 Y "LONG-COVID". REVISIÓN HCUV.	70
AFASIA AGUDA: FORMA DE PRESENTACIÓN EN UN RETO DIAGNÓSTICO.	72
EFICACIA DE IBRUTINIB EN LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO CON RECAÍDA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	75
A VUELTAS CON LAS INMUNOGLOBULINAS	78
FIEBRE DE ORIGEN, ¿DESCONOCIDO?	81

PRIMER CAPÍTULO: Ponencias XXXIX Congreso SCLHH

DIAGNÓSTICO INTEGRAL DE LOS TRASTORNOS PLAQUETARIOS CONGÉNITOS

Dr. José Maria Bastida Bermejo

Unidad de Trombosis y Hemostasia
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Salamanca – Salamanca

TROMBOFILIA: ¿QUO VADIS?

Dr. Javier Corral de la Calle

Área de Hematología Experimental
Servicio de Hematología y Oncología Médicas
Hospital Universitario “Morales Meseguer” – Murcia

EL GRUPO SANGUÍNEO ABO Y SU RELACIÓN CON LA SUSCEPTIBILIDAD Y GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Dr. Eduardo Muñiz Díaz

Jefe de la División Inmunohematología
Coordinador de Hemovigilancia
Banc de Sang i Teixits

ENFERMEDAD FALCIFORME: VIEJOS Y NUEVOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Dr. Salvador Payán Pernia

Unidad de Eritropatología
Hospital Universitario “Virgen del Rocío” – Sevilla

NUEVAS ESTRATEGIAS DE INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MM TRIPLES- REFRACTA-

Dra. Paula Rodríguez Otero

Servicio de Hematología
Unidad Central de Ensayos Clínicos
Clínica Universitaria de Navarra – Pamplona

ONTOGENIA, DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LA MASTROCITOSIS SISTEMÁTICA AVANZADA

Dr. José Alberto Orfao de Matos

Banco Nacional de ADN (ISCIII) y Grupo de Citómica del IBSAL
Universidad de Salamanca – Salamanca

RELACIÓN DEL GRUPO SANGUÍNEO ABO CON LA SUSCEPTIBILIDAD Y LA GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN PRODUCIDA POR SARS-COV-2.

Eduardo Muñiz-Diaz. Jefe de la División de Inmunohematología. Banc de Sang i Teixits. Barcelona.

Pocos meses después del inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 apareció en internet un artículo procedente de Wuhan (China) en el que se reportaba una curiosa asociación entre el grupo sanguíneo ABO y el virus causante de la COVID-19 [1]. Según los autores, los individuos de grupo A presentarían una mayor susceptibilidad a la infección y un mayor grado de gravedad clínica y, por el contrario, los de grupo O gozarían de un cierto grado de protección. El impacto de esta observación ha sido tal que, poco después de un año, cerca de 40 trabajos (originales, editoriales, artículos de opinión y metaanálisis) han sido publicados, abordando la misma temática. ¿Tiene alguna base biológica esta asociación? ¿El grupo sanguíneo ABO estaría relacionado exclusivamente con el riesgo de contraer la infección o, además, podría estarlo con el grado de gravedad y el pronóstico de la misma? ¿Qué conocemos, en el momento actual, sobre esta posible asociación?

En el curso de las epidemias producidas por SARS-CoV y MERS-CoV, responsables del Síndrome Respiratorio Agudo Grave y del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente, respectivamente, ya se observó una posible relación entre el grupo sanguíneo ABO y la susceptibilidad de infectarse por ambos coronavirus. Seguramente, el hecho de que ambas epidemias no derivaran en pandemia hizo que esta observación pasara desapercibida. La proteína S del virus contiene el dominio de unión al receptor celular, la enzima convertidora de la angiotensina 2 o ECA2 y, por tanto, es determinante en el proceso de fusión entre la membrana viral y la membrana celular. Esta interacción es el preámbulo necesario para que se produzca la liberación del genoma viral en el interior de la célula infectada. La base biológica de esta asociación reside en que la proteína S es una glucoproteína capaz de adoptar la estructura propia del grupo sanguíneo ABO de la persona infectada. El virus tiene la habilidad de sintetizar el glicano ABO específico y de incorporarlo a la proteína S. La presencia del grupo ABO en las células epiteliales y endoteliales del tracto respiratorio, digestivo y conjuntival, la puerta de entrada del virus, hace posible que los anticuerpos ABO solubles puedan reaccionar frente al virus cuando se dan las condiciones necesarias de incompatibilidad. El mecanismo de defensa ejercido por los anticuerpos ABO, equiparable al que se establece ante una transfusión ABO incompatible, contribuiría a impedir, en mayor o menor proporción, la interacción entre la proteína S vírica y el receptor ECA2 de la célula invadida y con ello, la transferencia del ARN viral, la replicación del virus y la invasión de nuevas células.

A este mecanismo patogénico se suma una observación experimental que viene apoyar la influencia del grupo ABO en la susceptibilidad para adquirir la infección. Utilizando células de ovario de hámster que expresaban una proteína S vírica decorada como un grupo sanguíneo A y una línea celular VERO E6 que expresaba el receptor celular ECA2, se comprobó que era posible inhibir la interacción de la proteína S con el receptor ECA2, ya fuera empleando anticuerpos monoclonales como anticuerpos policlonales anti-A. Además, mediante un modelo matemático, se verificó que esta inhibición podía resultar efectiva para reducir la transmisión del virus: el número de individuos infectados y la velocidad de propagación de la infección.

De los más de 30 trabajos originales publicados hasta el momento, procedentes de un total de 11 países, merecen destacarse las siguientes observaciones: 1) La mayoría coincide en la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre el grupo sanguíneo ABO y la COVID-19, aunque son pocos los que clarifican o investigan si esta asociación se limita al riesgo de adquirir la infección o si, además, se extiende al grado de gravedad de la misma; 2) En algunos trabajos en los que no se alcanza la significación estadística se observa un tamaño de muestra insuficiente; 3) En otros, se pone en evidencia la influencia de la etnia sobre esta posible relación, ya que el efecto de inhibición de la infección es más eficiente en poblaciones con una distribución heterogénea de los grupos sanguíneos, y menos eficiente allí donde la distribución es más homogénea, como sucede en las poblaciones de América Central y del Sur en las que el grupo O es muy prevalente; 4) Finalmente, en un número importante de trabajos, se observa que la población control escogida para comparar la distribución de los grupos sanguíneos ABO no es la más adecuada. En ellos se escoge como población control, la distribución de los grupos ABO en donantes de sangre, en los que habitualmente el porcentaje de personas de grupo O es superior al de la población general, dado que se incide más en la captación de estos donantes por tratarse de donantes universales. Este sesgo repercute en el análisis, de tal forma que cualquier incremento en la proporción de donantes infectados portadores del grupo A puede implicar el hallazgo de una diferencia estadísticamente significativa.

En las series de pacientes que hasta el momento han sido analizadas, confluyen una serie de factores que pueden influir en la susceptibilidad a la infección, tales como la edad, el sexo y comorbilidades muy diversas, que pueden hacer más compleja la demostración de una influencia inequívoca del grupo sanguíneo ABO. En este sentido, el estudio realizado en donantes regulares de sangre que se infectaron de COVID-19 en Cataluña, aporta una información muy útil para dimensionar la magnitud del papel desarrollado por el grupo ABO en relación con el riesgo de adquirir la infección [2]. En una serie de 845 donantes regulares de sangre infectados de COVID-19 se encontró una distribución del grupo ABO significativamente diferente de la existente en el grupo control constituido por un grupo de 75.870 donantes regulares de sangre no infectados. El análisis estadístico demostró que los donantes de grupo A se infectaron más que los de grupo no-A ($p= 0.0024$), y los de grupo O se infectaron menos que los de grupo no-O ($p= 0.0006$). El estudio concluye señalando que la relación existente entre el grupo sanguíneo ABO y la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 se va a poner de manifiesto siempre que se den las condiciones necesarias en la serie de pacientes analizada: personas jóvenes (la mediana de edad de los donantes estudiados en Cataluña era de 45 años), sanas (en ningún donante se identificaron comorbilidades), con un sistema inmune potente y unos anticuerpos ABO eficientes. Y a la inversa, la presencia en una determinada serie, de un número importante de pacientes de edad avanzada y/o con comorbilidades que comporten un estado de inmunodepresión y/o inmunosupresión, hace más improbable el hallazgo de una relación estadísticamente significativa.

Más difícil resulta explicar la posible relación entre el grupo ABO y la gravedad de la infección. Aunque algunos trabajos apuestan por esta relación, también indican que su influencia no sería comparable a la observada en relación con la susceptibilidad y que, en todo caso, vendría condicionada o supeditada a asociaciones conocidas entre el grupo ABO y ciertas patologías, entre las que las enfermedades cardiovasculares representarían el ejemplo más paradigmático [3]. Los niveles de factor von Willebrand y de factor VIII están directamente relacionados con el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular, y en los individuos de grupo sanguíneo no-O se encuentran hasta un 30% más elevados. Diferentes estudios han puesto de manifiesto que los individuos de grupo A poseen los niveles más altos de estos factores y que, por ello, presentan un riesgo superior de sufrir una enfermedad cardiovascular. En la COVID-19, la determinación de los niveles de factor von Willebrand nos informa de los grados de inflamación, de activación endotelial y de lesión multiorgánica que, en conjunto, suelen estar especialmente aumentados en los pacientes de curso clínico más grave y con peor pronóstico. Lo mismo sucede con los niveles de las moléculas de adhesión solubles ICAM-1, P-selectina y E-selectina, cuyo papel es fundamental en el proceso inflamatorio que conduce a la aterosclerosis y, en especial, a la enfermedad coronaria. Los portadores del alelo A1 del gen ABO presentan unos niveles superiores de estas moléculas respecto a los que poseen los portadores de los demás alelos, lo que puede influir en la magnitud de la respuesta inflamatoria desencadenada por el SARS-CoV-2. Las personas de grupo sanguíneo no-O y, especialmente, las de grupo A, tendrían una situación de partida que las haría más vulnerables y con más probabilidad de sufrir una infección de curso clínico grave. En este sentido, cuanto mayor sea el número de individuos de grupo A, afectados de una enfermedad cardiovascular, incluidos en una determinada serie de pacientes, mayor será la probabilidad de encontrar una relación estadísticamente significativa entre el grupo sanguíneo ABO y el grado de gravedad de la infección. En este caso, el grupo sanguíneo podría influir, pero actuaría como un factor subrogado.

En un estudio cooperativo entre diversos países, en el que también han participado investigadores españoles, un análisis de asociación genómica [Genome Wide Association Study, o GWAS] ha permitido encontrar una asociación entre un grupo de genes localizados en el cromosoma 3 (3p.21.31) y la región del cromosoma 9 en la que se localiza el locus ABO (9q.34.2) [4]. No se conoce el gen exacto, pero todos los candidatos son genes implicados en la respuesta inflamatoria frente al virus, en la liberación masiva de citocinas y en la interacción con el receptor ECA2 de los neumocitos. La mutación encontrada en uno de estos genes parece implicar un riesgo superior de desarrollar una insuficiencia respiratoria grave en el curso de la infección, así como de requerir ventilación mecánica, a diferencia de los individuos que actúan como control, en los que en todo caso sólo sería necesario un suplemento con O₂. Y, a su vez, la asociación existente entre este gen y el alelo A del locus ABO va a implicar que los individuos de grupo A portadores de la misma, tengan un mayor riesgo de sufrir una complicación respiratoria grave, una vez que han contraído la infección.

Es previsible que otras asociaciones genéticas similares se vayan documentando de forma progresiva, y que nos ayuden a clarificar cuál es el papel del grupo sanguíneo ABO en relación con la gravedad clínica de la infección. Con los datos actualmente conocidos, ya podemos avanzar que este papel corresponde al de un factor subrogado, cuya magnitud es previsiblemente muy diferente de la desempeñada en relación con la susceptibilidad o riesgo de contraer la infección. La identificación de los polimorfismos genéticos que configuran una susceptibilidad individual asociada a los factores clínicos de riesgo hasta ahora conocidos, resulta fundamental para entender la importancia y el grado de influencia de cada uno de los elementos que determinan el riesgo de contraer la infección y, en especial, el grado de gravedad, el pronóstico y el riesgo de mortalidad asociada a la infección.

1-Zhao J et al. Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. *Clin Infect Dis* 2020; Aug 4; ciaa1150.

2-Muñiz-Diaz E et al. Relationship between the ABO blood group and COVID-19 susceptibility, severity and mortality in two cohorts of patients. *Blood Transfusion* 2020 Jan;19(1):54-63. doi: 10.2450/2020.0256-20.

3-Stowell SR, Stowell CP. Biologic roles of the ABH and Lewis histo-blood groups antigens. Part II: Thrombosis, cardiovascular disease and metabolism. *Vox Sang* 2019; 114: 535-552.

4-Ellinghaus D et al. Genome-wide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 2020;383: 1522-1534.

SEGUNDO CAPÍTULO: Comunicaciones presentadas formato oral

Parte 1. Comunicaciones orales

NEOPLASIAS HEMATOPOYÉTICAS EN CASTILLA Y LEÓN: RESULTADOS TRAS 20 AÑOS DE REGISTRO.

Rodríguez-García JA1, Díez-Baeza E2, Cuevas B3, Sierra M4, Cantalapiedra A5, Cebeira MJ6, Smucler A7, Rodríguez-Domínguez MJ8, Alonso JM9, Calmuntia MJ10, Aguilar C11, Cantalejo RH12, Villalobos L1, Hernández JM10, Vázquez L2

Universitario de León, 2Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, 3Complejo Asistencial Universitario de Burgos, 4Complejo Asistencial de Zamora, 5Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid), 6Hospital Clínico Universitario (Valladolid), 7Hospital El Bierzo (Ponferrada, León), 8Complejo Asistencial de Ávila, 9Complejo Asistencial Universitario de Palencia, 10Complejo Asistencial de Segovia, 11Complejo Asistencial de Soria, 12Hospital Santos Reyes (Aranda de Duero, Burgos). Grupo de Registro de Enfermedades Hematológicas de Castilla y León (REHCL).

Objetivo

Describir las variables demográficas y distribución de las neoplasias hematopoyéticas notificadas al Registro de Enfermedades Hematológicas de Castilla y León (REHCL) de la SCLHH.

Método

Registro de base poblacional de los hospitales públicos de Castilla y León (CyL) con análisis de datos demográficos y estadística descriptiva de los procesos.

Resultados

Durante los 20 primeros años del REHCL se han notificado 23.296 neoplasias hematopoyéticas de nuevo diagnóstico en una población media de 2 millones de habitantes, duplicando los casos de patología linfóide a los mieloides (15.090 Vs. 8.206).

Con 6.943 casos registrados, los linfomas no Hodgkin (LNH) son los procesos más frecuentes (29,8%), duplicando a los siguientes en orden de frecuencia: los síndromes linfoproliferativos con habitual expresión periférica (3.658; [15,7%]), los síndromes mielodisplásicos (3.137; [13,5%]) y las neoplasias mieloproliferativas crónicas (3.088; [13,3%]) [tabla 1].

Dentro de cada grupo diagnóstico los procesos más habituales son: 1) la trombocitemia esencial (que representa la mitad de las neoplasias mieloproliferativas crónicas), 2) los SMD de bajo riesgo (cuatro veces más frecuentes que los más agresivos), 3) las leucemias agudas mieloblásticas (que son el 80% del total de las leucemias agudas y cuya distribución por fenotipo FAB se ha mostrado bastante

homogénea), 4) el subtipo esclerosis nodular del linfoma de Hodgkin, 5) los linfomas no Hodgkin de fenotipo B (que suponen más del 90% del total y entre los que predominan los de bajo grado histológico), 6) los síndromes linfoproliferativos crónicos de fenotipo B (que representan el 95% de su grupo patológico) y 7) el mieloma múltiple de tipo IgG (que son la mitad de las neoplasias de células plasmáticas).

La incidencia bruta global es de 58,24 casos/105 hab.-año y de 39,42 tras ajustarla por edad. En la mayoría de ellos es superior en el sexo masculino, oscilando la relación M:F entre 1,2-1,5:1. Únicamente unos pocos predominan entre las mujeres, destacando entre los más frecuentes: la trombocitemia esencial, la leucemia aguda promielocítica y el linfoma folicular. Por contra, la leucemia mielomonocítica crónica, la mielofibrosis primaria, algunas variedades de linfoma de Hodgkin y el linfoma linfoplasmocítico son mucho más habituales en el sexo masculino (M:F >2).

1

Alrededor del 60-75% de la mayoría de procesos se diagnostican en mayores de 65 años, siendo la 7ª década de la vida el momento de mayor incidencia; y representado los síndromes mielodisplásicos y los linfomas de Hodgkin ambos extremos. Junto a los LNH-T (50%), los diagnósticos menos habituales entre la población de mayor edad son las leucemias agudas linfoblásticas (26%) y los linfomas de Hodgkin (23%).

La incidencia de neoplasias hematopoyéticas en conjunto es mínima en la primera década de la vida, se duplica a partir de la segunda y permanece estable hasta final de la 4ª década. A partir de ahí comienza un curso ascendente donde se duplica en cada década respecto a la anterior hasta alcanzar su máximo en la 9ª. Este comportamiento es similar hasta ese momento en ambos sexos, separándose las curvas con posterioridad [figura 1a].

Cada década de la vida viene definida por un proceso predominante; así, mientras que las LAL son claramente las neoplasias más habituales entre los más pequeños, los linfomas de Hodgkin predominan en la 2ª y 3ª décadas, pasando a ser los LNH los procesos más incidentes entre la 4ª- 8ª décadas, hasta que los SMD finalmente los superan entre los más ancianos. Algo similar se observa al analizar la incidencia por género, ya que mientras que la relación M:F raramente supera 1,2:1 en las primeras décadas, asciende paulatinamente hasta 1,4-1,5:1 en la etapa central de la vida y superior a 2:1 a partir de los 80 años de edad [figura 1b].

Salvo en el caso de los LNH, cuya curva de incidencia se adelanta una década al resto, la 6ª década de la vida supone el punto de inflexión para el incremento exponencial de la incidencia de la mayoría de los procesos, con ciertos matices:

- La estabilidad mostrada por la leucemia mieloide crónica a lo largo de la vida, a diferencia del resto de neoplasias mieloproliferativas crónicas.
- El suave repunte de la incidencia de SMD de alto riesgo entre los más ancianos frente a lo que sucede con los menos agresivos.
- La suave caída que muestra la incidencia de las LAL a lo largo de toda la vida tras alcanzar su pico máximo en la infancia, lo contrario de lo que sucede con las LAM, que tienen un comportamiento similar al resto de neoplasias.
- La clásica distribución bimodal observada en el linfoma de Hodgkin, que está influenciada por el género.
- La estabilidad de la incidencia de los LNH-T a lo largo de toda la vida frente a lo observado en las neoplasias B, independientemente de su grado de agresividad.

Todo ello nos permite concluir que el 5,5% de la población de nuestro entorno tiene alguna neoplasia hematológica antes de los 90 años de vida, oscilando entre el 4,5% en las mujeres y el 7% de los varones.

Conclusiones:

- 1.- El registro de 23.296 neoplasias hematopoyéticas convierten probablemente al REHCL en el mayor de este ámbito en nuestro país.
- 2.- La incidencia de patología linfoide duplica a la mieloide, siendo los linfomas no Hodgkin su máxima representación.
- 3.- Se estima que el 5,5% de la población general de nuestro entorno tendrá alguna neoplasia hematológica antes de los 90 años de vida, alcanzando el 7% en el caso de los varones al ser la mayoría de procesos entre 1,2-1,5 veces más frecuentes en ellos.
- 4.- Más del 60% de diagnósticos ocurren en mayores de 65 años, alcanzando el pico de incidencia en la 7ª década de la vida; siendo las leucemias agudas linfoblásticas y los linfomas de Hodgkin las excepciones más notables, aunque con numerosos matices en función del proceso.

Bibliografía

.- Rodríguez-García JA, Vázquez L, Ramos F, Cuevas B, Martín A, Smucler A, Guerola DN, Cantalapiedra A, et al. Estudio de la incidencia de las neoplasias hematopoyéticas en Castilla y León. Med Clin (Barc). 2015;144(11):491-500.

Anexos

	n	Ratio M: F	Edad			
			Mediana	% <15 años	% 15-65 a.	% ≥65 años
Neoplasias Mieloproliferativas crónicas	3.088	1,09	70	0,2	36,6	63,2
- Policitemia vera	689	1,18	71	0	37,0	63,0
- Leucemia mieloide crónica	511	1,35	63	0	52,0	48,0
- Trombocitemia esencial	1.418	0,86	71	0,3	36,5	63,2
- Mielofibrosis idiopática	242	2,13	73	0	28,4	71,6
Sind. Mielodisplásicos	3.137	1,62	78	0,1	12,0	87,8
- SMD bajo riesgo	2.245	1,57	78	0,2	11,2	88,6
- SMD alto riesgo	650	1,71	77	0	15,2	84,8
Leucemias agudas	2.360	1,22	69	5,9	36,0	58,1
- L. A. Mieloblásticas	1.891	1,21	71	1,0	34,5	64,5
+ L. Promielocítica	201	0,81	81	2,5	73,9	23,6
- L. A. Linfoblásticas	379	1,24	35	30,2	43,9	25,9
Linfoma de Hodgkin	1.242	1,42	40	2,7	73,9	23,4
- Predominio linfocítico	136	2,68	44	0,7	77,9	21,3
- Esclerosis nodular	588	0,98	32	3,5	82,5	14,0
- Celularidad mixta	246	2,10	52	1,2	68,1	30,7
Linfomas No Hodgkin	6.943	1,21	69	0,5	38,8	60,6
- LNH-B bajo grado	3.465	1,19	69	0,2	37,7	62,1
+ L. Folicular	1.290	0,93	64	0,2	50,0	49,8
- LNH-B alto grado	2.577	1,16	69	0,7	38,6	60,7
+ L. Difuso células grandes	2.130	1,10	70	0,1	37,5	62,3
- LNH- T	558	1,38	64	1,6	48,5	49,9
Sind. Linfoproliferativos con expresión periférica	3.658	1,43	72	0,1	27,5	72,4
- Fenotipo B	2.715	1,42	73	0,1	28,5	71,4
- Fenotipo T	76	1,64	68	0	48,6	51,4
- Otros	243	1,48	68	0	52,5	47,5
Neopl. células plasmáticas	2.868	72	0	25,2	74,8	
- Mieloma múltiple	2.719	1,24	72	0	25,1	74,9
+ IgG	1.404	1,26	73	0	27,3	72,7
+ IgA	634	1,09	74	0	22,3	77,7
+ Cadenas ligeras	381	1,22	72	0	31,0	69,0
- Leucemia céls. Plasmáticas	28	1,00	70	0	35,7	64,3

Tabla 1

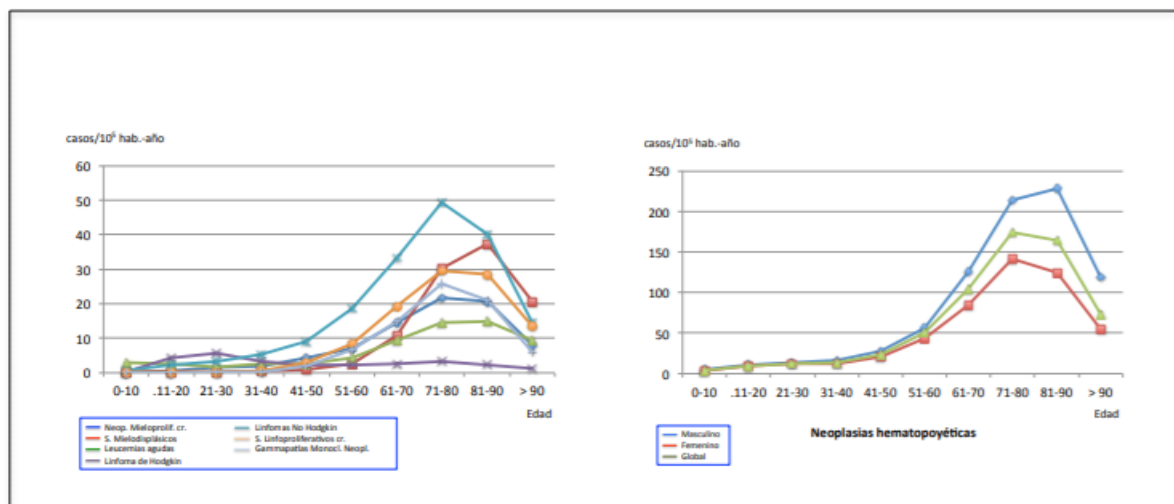


Figura 1

ALTOS NIVELES DE CITOCINAS EN PACIENTES COVID-19 DEL GRUPO SANGUÍNEO O SE RELACIONAN CON UNA MENOR SEVERIDAD Y MORTALIDAD.

Tamayo Velasco A1, De la Fuente Graciani I1, Pérez González S1, Bombín Canal C1, Caballero Berrocal JC1, Pérez Martínez C1, Acevedo García R1, García Bacelar A1, Herrera Robles KA1, Bourgeois García M1, Golvano Guerrero EM1, Cebeira Moro MJ1, García de Coca A1, Cuello García R1, Gómez García L1, Campano García A1, Gonzalo Benito H2, Martínez Paz P3, Martín Fernández M3, Rico L1, Jiménez García MT1, Sánchez Rodríguez A1, Hijas Villaizan M1, Peñarrubia Ponce MJ1.

1. Hematología Clínica. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Valladolid. 2. Unidad de Investigación. Hospital Clínico Universitario Valladolid. 3. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Introducción:

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es actualmente una de las peores pandemias de la historia. Los grupos sanguíneos ABO están asociados con diferentes riesgos de infecciones virales y también podrían desempeñar un papel en la enfermedad COVID-19. Los estudios in vitro han demostrado cómo los anticuerpos anti-A y B neutralizan la capacidad infecciosa del SARS-CoV-2. Esos mecanismos biológicos podrían estar asociados con un menor riesgo de gravedad y mortalidad en los pacientes del grupo sanguíneo O3.

Objetivos:

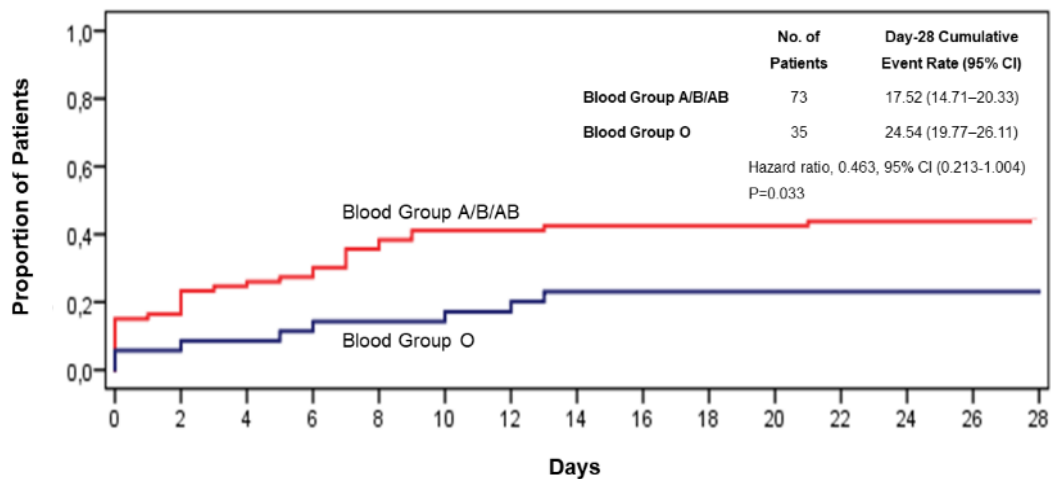
Realizar prospectivamente un estudio de citocinas en muestras de plasma de pacientes con COVID-19 que fueron estratificados en función de su tipo de sangre, con el fin de describir la respuesta inflamatoria y proporcionar una mayor comprensión de los posibles mecanismos de protección provocados por el tipo de sangre O.

Material y métodos:

Estudio prospectivo y consecutivo con muestras de sangre de 108 pacientes adultos diagnosticados de COVID-19 e ingresados en el Hospital Clínico Universitario (Valladolid, España) entre el 24 de marzo y el 11 de abril de 2020. La distribución porcentual del grupo sanguíneo ABO corresponde a 54,6 %, 9,3%, 3,7% y 32,4% para los grupos A, B, AB y O respectivamente. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: i. Tipo de sangre O (n=35); ii. Tipos de sangre A/B/AB (n=73). Se midieron 45 citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento por duplicado para cada paciente utilizando un sistema MAGPIX (Luminex). El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico R versión 4.0.2. Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III, número COV20 / 00491.

Resultados:

Encontramos un menor riesgo (2,16 veces) de ventilación mecánica o muerte en pacientes con tipo sanguíneo O [Log Rank: $p=0,033$, Hazard Ratio: 0,463, IC 95% (0,213-1,004), $p=0,050$] (Figura 1).



No. at Risk

Group A/B/AB	62	56	54	51	45	43	43	42	42	42	42	41	41	41	41
Group O	33	32	32	30	30	29	27	26	26	26	26	26	26	26	26

Figura 1: Diferencias en el tiempo hasta la ventilación mecánica o la muerte al día 28 según el grupo sanguíneo A / B / AB o el grupo sanguíneo O.

En ambos grupos sanguíneos, las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Según el perfil analítico, el grupo sanguíneo O mostró niveles plasmáticos más altos de linfocitos ($p=0,057$) y bilirrubina total ($p=0,009$) más bajos que el grupo A/B/AB. Además, 15 citocinas estaban sobreexpresadas (y 1 infraexpresada) en el tipo de sangre O (Figura 2). Por último, un modelo multivariante encontró BDNF, IL-13 e IL-27 como las mejores citocinas capaces de diferenciar el perfil inmunológico según el tipo de sangre.

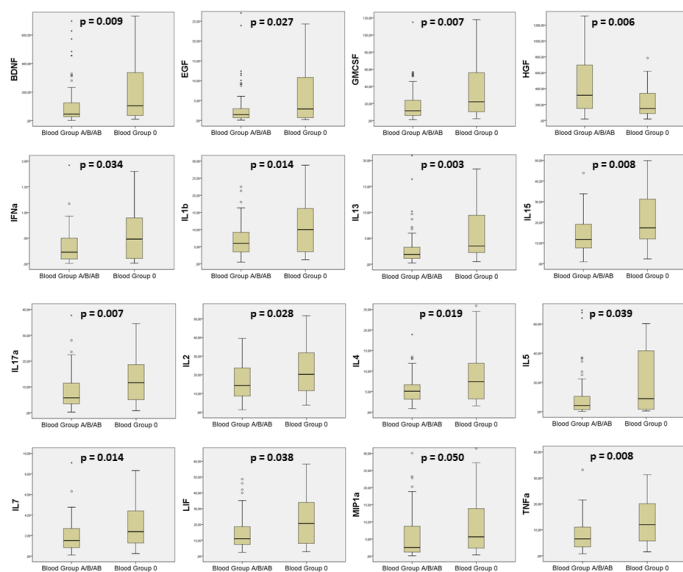


Figura 2: Diagramas de cajas que muestran las citocinas estadísticamente significativas comparando pacientes del grupo sanguíneo A/B/AB y O.

Discusión:

En primer lugar, los grupos sanguíneos de la población general atendida por nuestro hospital son 42%, 9%, 4% y 47% para los grupos sanguíneos A, B, AB y O respectivamente. Sin embargo, nuestra cohorte encontró aumento del tipo de sangre A [54,6%] y disminución del tipo de sangre O [32,4%]. Por tanto, y según nuestros resultados, el grupo sanguíneo O no solo se asoció a un menor riesgo de mortalidad o ventilación mecánica, sino también a la necesidad de ingreso hospitalario. En segundo lugar, una fuerte regulación a la baja de ACE2 - inhibición competitiva de ACE2 por SARS-CoV-2 y anticuerpos anti-A y B4 - asocia niveles plasmáticos elevados de Ang-II lo que permite la producción de citocinas inflamatorias y, al mismo tiempo, una posible menor capacidad infecciosa por SARS-CoV-2 en pacientes del grupo sanguíneo O (Figura 3). Además, la existencia de un estado de activación superior del sistema inmunológico también podría permitir una activación rápida de la respuesta inmunitaria en pacientes con el tipo de sangre O y asociar un aclaramiento viral más rápido.

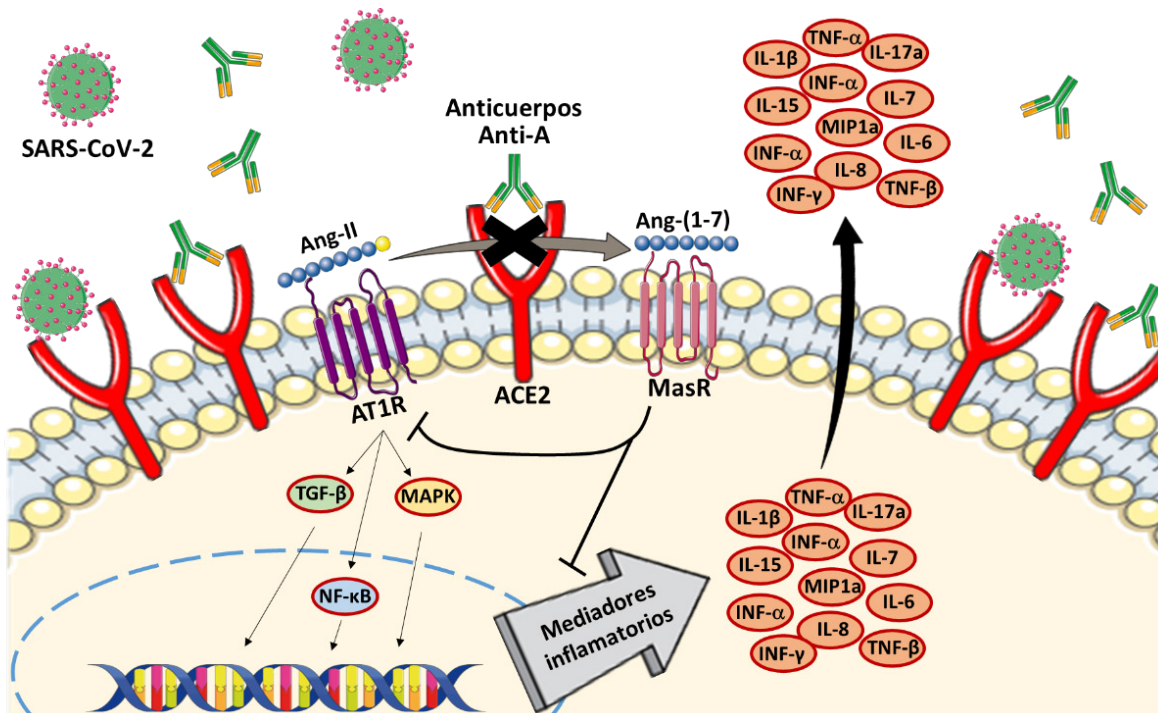


Figura 3: Inhibición competitiva de ACE2 tanto por anticuerpos anti-A como por SARS-CoV-2 en pacientes del grupo sanguíneo O.

Conclusiones:

Nuestra cohorte mostró cómo el grupo sanguíneo O se asoció con tasas más bajas de ingreso hospitalario y menor riesgo de intubación o muerte. De hecho, estos pacientes produjeron mayores cantidades de citocinas en respuesta al SARS-CoV-2, por lo que generaron una respuesta inmune eficaz que les permitió controlar la infección viral y, por lo tanto, disminuir el riesgo de complicaciones adicionales. Por último, un modelo multivariante encontró BDNF, IL-13 e IL-27 como las mejores citocinas capaces de diferenciar el perfil inmunológico según el tipo de sangre.

Bibliografía

1. Cooling L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28(3):801-870. doi:10.1128/CMR.00109-14
2. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1653-1659. doi:10.1056/NEJMsr2005760
3. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol*. 2020;99(9):2113-2118. doi:10.1007/s00277-020-04169-1
4. Guillon P, Clément M, Sébille V, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*. 2008;18(12):1085-1093. doi:10.1093/glycob/cwn093
5. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-724. doi:10.1126/science.abc6027

AMILOIDOSIS AL ASOCIADA A SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

Mosquera Tapia, M.; Lorenzo Jambrina, A.; Torres Tienza, A.; Jiménez Montero, P.; García Mateo, A.; Valencia Castillo, S.; Galán Álvarez, P; Marcellini Antonio, S.; Queizán Hernández, J.A.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario de Segovia.

Introducción:

La amiloidosis es un trastorno caracterizado por el depósito extracelular de amiloide en los distintos órganos, a nivel sistémico o localizado¹. La más prevalente y de peor pronóstico es la amiloidosis AL o amiloidosis de cadenas ligeras, con una incidencia anual de 1 caso nuevo por 100.000 habitantes y año, con una mediana de edad de 65 años². La amiloidosis localizada suele ser una patología benigna, aunque la progresión es posible³, mientras que en los casos de afectación sistémica se trata de una enfermedad grave caracterizada por la disfunción progresiva de los órganos vitales que puede ser fatal si no se trata a tiempo⁴.

La amiloidosis asociada a componente monoclonal IgM comprende alrededor del 5% al 7% de todos los casos⁵ y se asocia típicamente a linfoma linfoplasmocítico. Sin embargo, es infrecuente su asociación a otros síndromes linfoproliferativos (SLP) y, cuando lo hace, el depósito amiloide suele ser localizado, siendo el linfoma de la zona marginal el linfoma no linfoplasmocítico más comúnmente asociado a amiloidosis AL⁶.

Dada la infrecuencia de la asociación de estas dos entidades, no existen ensayos clínicos aleatorizados que permitan establecer una estrategia óptima de tratamiento⁷, por lo que las recomendaciones terapéuticas se basan en estudios retrospectivos con un limitado número de pacientes.

Objetivos:

Describir las características clínicas y analíticas de los pacientes diagnosticados de amiloidosis y síndromes linfoproliferativos de nuestro centro.

Material y métodos:

Revisamos retrospectivamente los resultados de las punciones aspiraciones con aguja fina (PAAF) de grasa abdominal realizadas en nuestro centro desde Enero de 2010 a Febrero de 2021. De todas las punciones que se realizaron, 10 resultaron positivas para amiloide, de ellas 4 pertenecían a pacientes con diagnósticos de SLP. Adicionalmente, se revisaron las biopsias de distintos tejidos positivas para amiloide, resultando 6 positivas, sólo una de ellas correspondía a un paciente con un linfoma difuso de célula grande B (LDCGB).

Material y métodos:

Revisamos retrospectivamente los resultados de las punciones aspiraciones con aguja fina (PAAF) de grasa abdominal realizadas en nuestro centro desde Enero de 2010 a Febrero de 2021. De todas las punciones que se realizaron, 10 resultaron positivas para amiloide, de ellas 4 pertenecían a pacientes con diagnósticos de SLP. Adicionalmente, se revisaron las biopsias de distintos tejidos positivas para amiloide, resultando 6 positivas, sólo una de ellas correspondía a un paciente con un linfoma difuso de célula grande B (LDCGB).

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
SEXO	Varón	Mujer	Mujer	Varón	Varón
EDAD AL DIAGNOSTICO	89	57	75	81	78
ENFERMEDAD HEMATOLOGICA	MW	MW	LF grado I	LDCGB subtipo ABC	LM
COMPONENTE MONOCLONAL CUANTIFICACIONCM (g/dL)	IgM-kappa 1.7	IgM-kappa 4.3	IgG-kappa 0.1	-	-
CADENAS LIGERAS (mg/L) RATIO	- -	Kappa: 37 2.89	Kappa: 38.3 2.24	Normal 0.97	Normal 0.47
PROTEINAS EN ORINA 24H	4.57	-	0	-	-
NT-proBNP (pg/mL)	-	76	2566	-	4040
TROPONINAS(pg/mL)	62	-	25	-	<0.01
HIPERTROFIA VI	NO	NO	SI	NO	SI
CREATININA (mg/dL) EPI (mL/min)	0.8 79.20	0.8 82.10	2 24	0.8 84.7	1.1 63.96

MW: Macroglobulinemia Waldeström. LF: Linfoma Folicular. LDCGB: Linfoma Difuso de Célula Grande
B.LM: Linfoma del Manto. CM: Componente Monoclonal.

Tabla 1. Características de los 5 pacientes con amiloidosis AL y SLP

Resultados:

Identificamos a 5 pacientes de nuestro Centro con amiloidosis y SLP correspondientes al 40% de todas las amiloidosis diagnosticadas en nuestro centro. 4 (80%) pacientes presentaban amiloidosis sistémica y 1 (20%) localizada. Se tipificó el amiloide en sólo 2 casos.

3 pacientes eran varones y 2 mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de su SLP de 78 años. 2 pacientes fueron diagnosticados de Macroglobulinemia Waldeström y 3 de Linfoma No Hodgkin (LNH), 2 de alto grado (LDCGB y LM) y 1 de bajo grado (LF), en los 3 casos en estadio avanzado (IV). En 4 casos el diagnóstico de SLP y amiloidosis coincide en el tiempo, en el otro el diagnóstico de amiloidosis se produjo a los dos años, coincidente con la primera recaída de su SLP. Sólo 1 paciente presentaba síntomas gastrointestinales, neurológicos y cardiológicos.

3 de los pacientes con amiloidosis sistémica presentaban un pico monoclonal en suero y/o un ratio anormal de cadenas ligeras libres en suero. La cadena más frecuentemente afecta fue kappa. En 1 caso no se realizaron cadenas ligeras en suero por la situación del paciente. Se realizó proteína en orina de 24 horas en sólo 2 casos y en 1 de ellos se detectó proteinuria en rango nefrótico con Bence-Jones positiva. En los demás, se realizó sistemático de orina, sin detectarse proteinuria y sólo 1 paciente presentó insuficiencia renal.

Todos los pacientes tenían ecocardiograma transtorácico realizado, sólo en 2 casos se objetivó hipertrofia septal del ventrículo izquierdo, que fue el motivo del estudio. En 2 casos se objetivó un NT-proBNP \geq 1800 pg/mL y en otros 2 una elevación de troponinas \geq 25 pg/mL.

En 1 paciente con MW se solicitó PAAF por síndrome nefrótico, y en el otro como estudio de extensión de su enfermedad. En el paciente con amiloidosis localizada se realizó biopsia de pólipo nasal por captación en PET/TC a ese nivel. Sólo se detectó amiloidosis en una de las biopsias de médula ósea de las 2 que se hicieron. Todos los pacientes recibieron regímenes de tratamiento basados en Rituximab para su enfermedad de base, excepto uno que se desestimó por su mala situación basal. El paciente con LDCGB y amiloidosis localizada alcanzó respuesta completa y 1 paciente con MW respuesta parcial. 3 pacientes fallecieron en los meses posteriores al diagnóstico de amiloidosis, con una mediana de 6 meses, en relación a complicaciones derivadas de su patología hematológica.

Conclusión:

La amiloidosis asociada a SLP es una entidad rara, más frecuentemente asociada a linfoma linfoplasmocítico y marginal dentro de los SLP. En nuestra serie, 2 pacientes estaban diagnosticados de MW y 3 de otros subtipos de linfoma, uno de ellos asociado a una amiloidosis localizada, pero ninguno de linfoma marginal.

A pesar del limitado tamaño de nuestro registro, nuestros pacientes reproducen las características clínicas y analíticas de los casos previamente reportados, así como el pronóstico adverso en el caso de amiloidosis sistémica.

La amiloidosis asociada a SLP es una entidad muy infrecuente pero que debe descartarse en todos aquellos pacientes con SLP y síntomas clínicos o hallazgos analíticos sugestivos de amiloidosis, para evitar el diagnóstico tardío y la afectación orgánica irreversible.

Debido a lo inusual de esta asociación, es fundamental la creación de estudios multicéntricos que permitan establecer recomendaciones estandarizadas en el diagnóstico, manejo y tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía:

Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215-219.

Cibeira, M.A.; Krsnik, I.; Lecumberri, R.; González, E.; Mateos, M.; Ríos, R.; Abella, E.; Oriol A.; Escoda, L.; López Anglada, L.; García Sánchez, R.; Cardesa, R.; Cabañas, V.; Bargay, J.; Infante, M.; Lakhwani, S. (2020) Guía de diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis de cadenas ligeras (amiloidosis AL). Grupo Español de Mieloma (GEM). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

Kourelis TV, Kyle RA, Dingli D, et al. Presentation and outcomes of localized immunoglobulin light chain amyloidosis: the Mayo Clinic experience. *Mayo ClinProc*. 2017;92(6):908-917.

Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*. 2016;128(2):159-168.

Milani P, Merlini G. Monoclonal IgM-related AL amyloidosis. *BestPract Res ClinHaematol*. 2016;29(2):241-248.

Basset M, De francesco I, Milani P, Nuvolone M, Rattotti S, Foli A, Mangiacavalli S, Varettoni M, Benvenuti P, Salvatore Cartia C, Paulli M, Merlini G, Arcaini L, Palladini G. Non lymphoplasmacytic lymphomas associated with light-chain amyloidosis. *Blood*. 2020; 135 (4):293-296.

Wechalekar A, Chakraborty R, Lentzsch S. Systemic Amyloidosis due to Low-Grade Lymphoma. *HematolOncol-Clin North Am*. 2020; 34(6):1027-1039.

SEGUNDO TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA.

F. Peña Muñoz, M. López Parra, E. Pérez López, M. Cabrero Calvo, A. Martín López, L. Vázquez López, F. Sánchez Guijo, A. Hernández Sánchez, L. Román Molano, D. Palomino Mendoza, M. Baile González, M. Cortes Rodríguez, A. Cabero Martínez, A. Avendaño Pita, A. Navarro Bailón, L. López Corral, D. Caballero Barrigón

Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca / IBSAL, Salamanca, España

Introducción

El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TAPH) es una opción terapéutica con idea curativa para neoplasias hematológicas. Sin embargo la recaída post trasplante oscila entre el 20% -70% siendo así la primera causa de fallo terapéutico [1]

El pronóstico de los pacientes que recaen post trasplante es bastante malo y la mejor estrategia terapéutica no está claramente definida [1-4]. La realización de un segundo trasplante (TAPH2) es una opción viable en algunos pacientes, principalmente en aquellos que recaen después de los primeros 6 meses post TAPH1 y tienen un adecuado estado general para tolerar la toxicidad del procedimiento [1-4].

El objetivo de este estudio es analizar la experiencia de nuestro centro en la utilización de segundo trasplante alogénico en pacientes que recaen tras un primer trasplante alogénico buscando identificar posibles factores que ayuden a identificar qué pacientes se beneficiarían de este procedimiento..

Materiales y Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de nuestra base de datos identificando 44/1119 pacientes que han recibido TAPH2 como tras la recaída tras trasplante alogénico (TAPH1). El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS.

Resultados

En la tabla 1 se resumen las distintas características de los pacientes y los trasplantes. La mediana de edad al TAPH2 fue 42 años (15-62) y la mediana de tiempo desde TAPH1 hasta la recaída fue de 13 meses (2,5-117) siendo la mediana de tiempo entre trasplantes de 22 meses (3,3-121).

El diagnóstico más frecuente fue la leucemia aguda (77%) (Mieloide = 41%, Linfoide B= 23%, Linfoide T= 9%). Respecto al estatus de la enfermedad al TAPH2, el 75% estaban en Remisión Completa (RC), con Enfermedad Mínima Residual (EMR) negativa en el 41% y positiva en el 36% de los pacientes respectivamente. El 25% restante recibieron TAPH2 con enfermedad activa.

El 60% de los pacientes recibieron Acondicionamiento Mieloablativo (AMA) en TAPH1 y 32% en el segundo trasplante. En el 46% de los pacientes se utilizó el mismo donante en ambos trasplantes, siendo en el TAPH2 el donante Emparentado HLA idéntico (DE) en el 57%, No emparentado (DNE) 18% y Haploidéntico 25% respectivamente.

Con una mediana de seguimiento de 9 meses para la serie global (1,3-253) y de 39 meses (3-253) para los sobrevivientes. 80% de los pacientes han fallecido siendo en la mayoría de ellos (68%) la progresión de la enfermedad la causa de muerte. Nueve pacientes (20%) están vivos, todos ellos libres de enfermedad.

La supervivencia global a 2 y 4 años es del 27% (DE \pm 1,66) y 23% (DE \pm 1,66) y la supervivencia libre de evento (progresión o muerte) a 2 y 4 años del 25% (DE \pm 1,40) and 11% (DE \pm 1,11) respectivamente.

La incidencia de la Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR) Aguda post TAPH2 fue del 60% (Grado I-II 33%, Grado III-IV 27%) y crónica fue del 9% respectivamente.

En el análisis univariante, las variables que demostraron impacto en la supervivencia global fueron: el estado de la enfermedad al TAPH2 (RC 13 meses (DE \pm 5,23) vs EA 5 meses (DE \pm 2,27), $p=0.003$) (Gráficas 1 y 2), El tipo de acondicionamiento recibido (AMA 13 meses (DE \pm 22) vs RIC 8 meses (DE \pm 1,23), $p=0.017$) y la recaída antes de los 12 meses post TAPH1 (<12 meses = 5 meses (DE \pm 1,57) vs >12 meses= 18 meses (DE \pm 10,23), $p=0.001$) (Gráficas 3 y 4).

Conclusiones

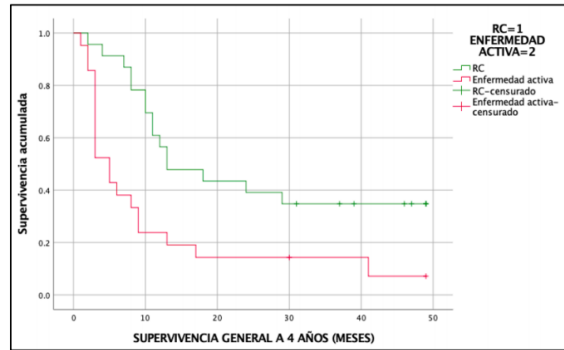
Nuestros resultados en más de 1000 trasplantes demuestran que la indicación de un segundo trasplante se realiza en muy pocos pacientes (4%) y confirma el mal pronóstico reportado por otros estudios uni y multicéntricos (1-5). A pesar de las nuevas estrategias de manejo en trasplante alogénico (esquemas de acondicionamiento, inmunosupresión y profilaxis EICR), las tasas de mortalidad y recaída post TAPH2 siguen siendo elevadas. Sin embargo, la realización de un segundo trasplante alogénico puede ser una buena opción de tratamiento, con intención curativa, para pacientes con recaídas tardías que logren remisión completa antes del trasplante y mantengan un estado general adecuado para tolerar el procedimiento y posiblemente un acondicionamiento AMA.

Con los datos analizados no encontramos diferencias significativas en el tipo de donante utilizado en TAPH2, datos que concuerdan con otras series y datos reportados recientemente (4,5). Estos resultados abren la opción a utilizar otros donantes para el segundo trasplante sin impacto significativo en la sobrevida de los pacientes ni en el resultado terapéutico. A futuro, se requieren nuevas estrategias de manejo y estudios adicionales para ofrecer opciones terapéuticas adicionales para los pacientes que requieren TAPH2, especialmente para aquellos con recaída temprana y/o quimio resistencia.

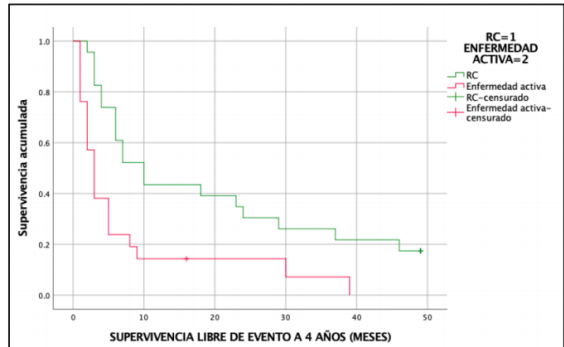
Bibliografía

- (1) Choi Y, Choi E, Lee J, Lee K, Jo J, Park H, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical transplantation* 2021 Mar;35(3):e14199-n/a.
- (2) Tachibana T, Matsumoto K, Tanaka M, Hagihara M, Motohashi K, Yamamoto W, et al. Outcome and prognostic factors among patients who underwent a second transplantation for disease relapse post the first allogeneic cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma* 2016 -10-16;58(6):1403.
- (3) Orti G, Sanz J, Bermudez A, Caballero D, Martinez C, Sierra J, et al. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Relapse of Myeloid Malignancies following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Cohort on Behalf of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico. *Biology of blood and marrow transplantation* 2016;22(3):584-588.
- (4) Paumard E, Vázquez Díaz M.S, García Torres E, Rojas Contreras R, Molina J.R, et al. Results of Second Allogeneic Hematopoietic Stem Cell transplantation in patients with hematological diseases: retrospective analysis of our hospital. Poster P078 presentado en Virtual 47th EBMT Annual Meeting, Marzo 14-17 de 2021
- (5) Savani B. et al. Second allogeneic HSCT. Presentacion durante Workshop Battling Acute Leukemia relapse after allogeneic HSCT en Virtual 47th EBMT Annual Meeting, Marzo 14-17 de 2021

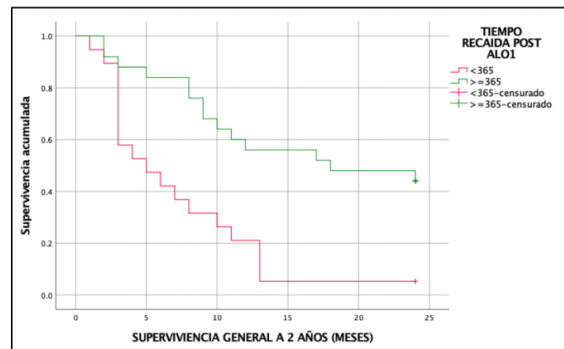
Tabla 1. Características de los pacientes y TAPH			
Factor		TAPH1	TAPH2
Edad	Mediana	42 años	45 años
	Rango	(15-62)	(15-65)
Sexo	Hombre	24	24
	Mujer	20	20
Diagnóstico	LMA	14	14
	LMA 2ria	4	4
	LLA-B	10	10
	LLA-T	4	4
	Leucemia Bifenotípica	2	2
	LLC	2	2
	MM	1	1
	SMD	5	5
	Linfoma Burkitt	1	1
	Policitemia Vera	1	1
Estado de la Enfermedad	RC	33	23
	EMR+	16	12
	EMR-	18	11
	Aplasia	3	7
	Enfermedad Activa	8	14
Donante			
Edad	Mediana	35 años	38 años
	Rango	(16-68)	(16-68)
Sexo	Hombre	32	25
	Mujer	12	19
Mismo Donante	Si	20	20
	No	24	24
Compatibilidad HLA	Emparentado Idéntico	29	25
	No Relacionado	13	8
	Haploidéntico	1	11
	Cordon Umbilical	1	0
Incompatibilidad ABO	Isogrupo	28	29
	Mayor	11	11
	Menor	5	4
Transplante			
Acondicionamiento	AMA	26	14
	AIR	18	30
Profilaxis EICR	CsA + MTX	20	7
	MTX + Tacrolimus	11	3
	Tacrolimus + Sirolimus	7	12
	MMF + Tacro + CyPost	0	9
	Otro	6	6
	Sin Profilaxis	0	7
Características de Recaida y Mortalidad			
Factor		N = 44	
Tiempo entre TAPH1 y Recaida	Mediana (rango)	13,5 meses (2,5-117)	
	< 12 meses	19	
	> 12 meses	25	
Tiempo entre TAPH1 y TAPH2	Mediana (rango)	22 meses (3,3-121)	
	< 6 meses	5	
	6m - 1año	7	
	1año - 2años	12	
	> 2 años	--	
Recaida Extramedular Post TAPH1	No	27	
	Si	17	
EICR agudo post TAPH2	No	18	
	Grado 1-2	14	
	Grado 3-4	12	
EICR crónico post TAPH2	Si	9	
	No	35	
Recaida post TAPH2	Si	24	
	No	29	
Tiempo entre TAPH2 y Recaida	Mediana (rango)	3,6 meses (1-24)	
	< 12 meses	26	
	> 12 meses	4	
Mortalidad	Si	35	
	No	9	
	Mediana (rango)	22 meses (3,3-121)	
	< 6 meses	15	
	6m - 1año	11	
	1año - 2años	6	
	> 2 años	3	
Por Progresion	24		



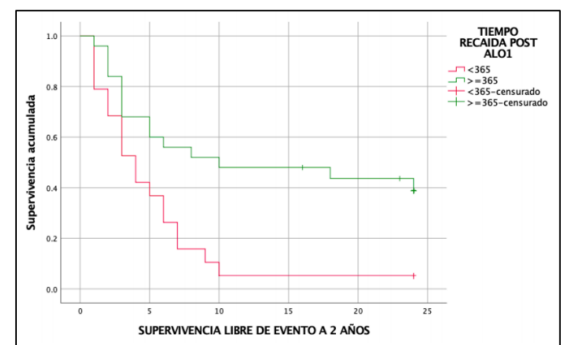
Gráfica 1



Gráfica 2



Gráfica 3



Gráfica 4

COMPARACIÓN DE AZACITIDINA Y DECITABINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NUEVO DIAGNÓSTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.

Labrador J^{1,2*}, Saiz-Rodríguez M², Cuevas B¹, Martínez-Cuadrón D³, Campuzano V¹, Alcaraz R², Cano I³, Sanz MA³, Montesinos P³.

* Estos autores han contribuido igualmente a este trabajo y deben ser considerados como primeros autores.

¹Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Burgos.

²Fundación Burgos por la Investigación de la Salud, Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Burgos.

³Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

INTRODUCCION

Los avances en el tratamiento de la LMA han mejorado el resultado de los pacientes más jóvenes, aunque el pronóstico de supervivencia de los pacientes de edad avanzada sigue siendo muy malo ¹, ya que aproximadamente el 70% de los pacientes mayores de 65 años mueren en el primer año tras el diagnóstico ². La toxicidad y la elevada mortalidad relacionada con el tratamiento asociada a la quimioterapia de inducción limitan su uso en los ancianos, considerados no aptos para una terapia intensiva ³. Entre las opciones de tratamiento para estos pacientes de edad avanzada, se suelen considerar las dosis bajas de Ara-C y los agentes hipometilantes (AHM), ya que parecen más fáciles de tolerar y tienen una eficacia aceptable ⁴. Los AHM, decitabina (DEC) y azacitidina (AZA), han sido progresivamente más utilizados para el tratamiento de pacientes de edad avanzada, ya sea en monoterapia o en combinación con terapias dirigidas ⁴. A pesar del uso generalizado de estos fármacos, no hay consenso en cuanto a la comparación de su eficacia y beneficio clínico, con una notable variabilidad entre estudios ⁴.

La AZA y la DEC no se han comparado directamente en un ensayo clínico aleatorizado. De hecho, la elección del AHM depende sobre todo de la experiencia y las preferencias del médico responsable. En esta revisión sistemática y meta-análisis, nos propusimos analizar y comparar la eficacia de azacitidina y decitabina en monoterapia como tratamiento actualmente disponible para los pacientes de edad avanzada, con el fin de arrojar luz para el manejo de una población difícil de tratar.

MÉTODOS

El protocolo de este estudio fue desarrollado a priori y registrado en PROSPERO (ID CRD42020181405), y se realizó siguiendo las declaración PRISMA ⁵.

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados y estudios retrospectivos que reclutaron adultos diagnosticados con LMA de nuevo diagnóstico tratados con AZA o DEC, no aptos para quimioterapia intensiva. Sólo se incluyeron los datos de los brazos de monoterapia con AZA o DEC. Se incluyeron estudios que informaran de al menos de uno de los siguientes resultados: mortalidad a 1 año, supervivencia global (SG), remisión completa (RC), RC con recuperación hematológica incompleta (RCi), respuesta parcial (RP).

Para la estimación de la variabilidad, se consideraron las siguientes medidas: varianza inter-estudios, varianza intra-estudios, coeficiente de variación inter-estudios. Además, el coeficiente I², que representa la proporción de la varianza total debida a la varianza entre estudios, se consideró el principal coeficiente para contabilizar la variabilidad. I²>0,5 sugiere una heterogeneidad sustancial.

Para la evaluación de la respuesta, la mortalidad y la supervivencia global (SG), se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios según la variabilidad de los estudios en los resultados para todos los criterios de valoración. Los resultados se resumieron mediante una estimación puntual y un intervalo de confianza (IC) del 95% para la media de los diferentes resultados entre los estudios. Todos los análisis se basaron en el principio de intención de tratar (ITT).

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda mostró 681 citas, antes de eliminar los duplicados. Finalmente, se incluyeron 20 artículos tras el análisis de los resúmenes y el texto completo. En total, se incluyeron 3000 pacientes pertenecientes a 23 cohortes (12 de AZA y 11 de DEC).

La tasa de RC para los dos AHM fue del 22% (IC del 95%: 19%-26%), y la respuesta global (RC + RCi + RP) fue del 34% (IC del 95%: 29%-40%), con una elevada heterogeneidad global entre los estudios ($I^2=86,15\%$, $p<0,001$). Se observó una menor respuesta global para la AZA (31%, IC 95%: 24%-37%) en comparación con la DEC (40%, IC 95%: 31%-49%), $p=0,081$, y ambos mostraron altos coeficientes de I^2 ($>80\%$).

En cuanto a la mortalidad a 1 año, no se observaron diferencias significativas entre AZA (54%, IC 95%: 48%-60%) y DEC (62%, IC 95%: 47%-77%) ($p=0,298$). Se observó una alta heterogeneidad entre los estudios, siendo para ambos HMA superior al 75%.

No hubo diferencias en la mortalidad precoz a los 30 días entre AZA (7%, IC 95%: 5%-9%) y DEC (7%, IC 95%: 5%-10%), $p=0,910$. Hubo una tendencia hacia una menor mortalidad a los 60 días para la AZA (15%, IC 95%: 11%-19%) en comparación con la DEC (20%, IC 95%: 16%-24%), $p=0,119$.

La mediana de la SG de AZA fue de 9,99 meses (IC 95%: 8,17-11,82 meses) y de 8,88 meses para la DEC (IC 95%: 7,67-10,08 meses), ($p=0,550$).

También comparamos los resultados de estudios que utilizaron los regímenes aprobados de ambos fármacos (75 mg/m², 7 días para AZA y 20mg/m², 5 días para DEC, respectivamente). Se observó una menor respuesta global para la AZA (30%, IC del 95%: 23%-37%) en comparación con la DEC (46%, IC del 95%: 42%-50%), ($p<0,001$). Los estudios con AZA mostraron una elevada heterogeneidad ($I^2=87,7\%$). La mortalidad a un año también fue significativamente diferente entre la AZA (51% de mortalidad, IC 95%: 46% -57%) y la DEC (72% de mortalidad, IC 95%: 67% -76%), $p<0,001$, y ambos regímenes mostraron una alta heterogeneidad entre los estudios ($>75\%$). La mediana de la SG fue de 10,90 meses (IC 95%: 8,92-12,89 meses) para la AZA, y de 8,57 meses (IC 95%: 7,02-10,13 meses) para la DEC, $p=0,221$.

Para saber qué régimen sería más beneficioso, comparamos AZA 75 mg/m² durante 5 días frente a 7 días (aprobado). Observamos una respuesta global del 36% (IC del 95%: 13%-60%) y del 30% (IC del 95%: 23-37), respectivamente ($p=0,613$). La mortalidad a un año fue mayor cuando se administró durante 5 días (72%, IC del 95%: 61%-82%) frente a 7 días (51%, IC del 95%: 46%-57%), $p=0,001$. La mediana de la SG fue menor cuando se administró durante 5 días (6,28 meses, IC del 95%: 4,23 meses - 8,32 meses) frente a 7 días (10,90 meses, IC del 95%: 8,92 meses -12,89 meses), $p=0,002$.

Al comparar los regímenes de 5 días frente a los de 10 días de DEC, se observó una respuesta global del 46% (IC del 95%: 42%-50%) y del 40% (IC del 95%: 25%-56%), respectivamente ($p=0,420$). No hubo diferencias significativas en las tasas de respuesta, mortalidad y SG.

CONCLUSIÓN

En este estudio realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis de 23 cohortes que incluyeron a 3.000 pacientes con LMA tratados con azacitidina o decitabina en monoterapia en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y estudios retrospectivos. Hasta donde sabemos, este es el primer metaanálisis que compara todos los regímenes publicados de azacitidina frente a decitabina en su conjunto, y los esquemas de dosis estándar frente a otros esquemas alternativos para cada fármaco. A pesar de la notable heterogeneidad entre los distintos estudios, no hubo diferencias significativas en la mortalidad a 1 año y en la SG para la azacitidina y la decitabina, cercana a los 9 meses. Además, este estudio muestra que no hay diferencias significativas en la eficacia de los esquemas de 5 o 10 días de decitabina, pero los pacientes tratados con esquemas de dosificación recortados de 5 días de azacitidina tuvieron resultados inferiores al esquema estándar de 7 días de azacitidina. Nuestros resultados, que exploran los regímenes en monoterapia, podrían ser útiles para diseñar y utilizar nuevos esquemas de combinación basados en los AHM.

REFERENCIAS

1. Shah A, Andersson TM-L, Rachev B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol*. 2013 Aug;162(4):509–16.
2. Meyers J, Yu Y, Kaye JA, Davis KL. Medicare Fee-for-Service Enrollees with Primary Acute Myeloid Leukemia: An Analysis of Treatment Patterns, Survival, and Healthcare Resource Utilization and Costs. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Jun;11(3):275–86.
3. Erba HP. Finding the optimal combination therapy for the treatment of newly diagnosed AML in older patients unfit for intensive therapy. *Leuk Res*. 2015 Feb;39(2):183–91.
4. Stone A, Zukerman T, Flaishon L, Yakar RB, Rowe JM. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Res*. 2019 Jul;82:36–42.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1006–12.

Parte 2. Casos Clínicos

RECONSTITUCIÓN AUTÓLOGA PRECOZ TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO EN LEUCEMIA BCR/ABL POSITIVA DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

Hernández-Sánchez A[1], Puertas B[1], Gómez-Úbeda S[1], Cabero A[1], López-Villar O[1], Vidriales MB[1], Hernández-Rivas JM[1], Cabrero M[1], Sánchez-Guijo F[1], García-Bacelar A[2], Golvano EM[2], García de Coca A[2], Pérez López E[1], Avendaño A[1], Baile M[1], Martín-López AA[1], Caballero MD[1]

[1] Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Salamanca [2] Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia hematológica más frecuente en niños, en los cuales está asociada a buen pronóstico. Por otra parte, su incidencia en adultos es inferior y se sitúa en aproximadamente 1,7 casos por cada 100.000 habitantes al año¹.

La presencia de t(9;22) [BCR/ABL1] define un subtipo de leucemia linfoblástica aguda asociado históricamente a peor pronóstico². Sin embargo, el desarrollo de inhibidores tirosín-kinasa (ITKs) como terapia dirigida ha supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de esta enfermedad³. A pesar de ello, sigue vigente la indicación de trasplante alogénico en pacientes candidatos como consolidación tras el tratamiento quimioterápico de inducción.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 33 años, diagnosticada de leucemia aguda linfoblástica (fenotipo LLA-B común) Filadelfia positiva (BCR/ABL minor) en diciembre de 2019 en otro centro. Recibió tratamiento de inducción alcanzando RC morfológica, respuesta citogenética completa y ratio BCR-ABL/ABL de 1,1% (15/01/2020). Tras la consolidación recibió tratamiento de mantenimiento con imatinib, pero ante ausencia de respuesta molecular óptima se decidió cambiar a dasatinib. En la médula ósea de reevaluación (04/06/2020) se encontraba en RC con EMR negativa y RM 4.5 (0,002% copias BCR/ABL), por lo que se programó trasplante alogénico de sangre periférica de donante no emparentado HLA-idéntico con acondicionamiento mieloablativo (ciclofosfamida + irradiación corporal total con dosis total de 12Gy) con fechas de infusión 25 y 26/06/2020.

La colecta se realizó el 18/05/20 en el centro de origen (fuera de España) recibándose en nuestro centro más de 48h después por las restricciones de viaje por la pandemia. La celularidad previa a la criopreservación fue de 12,5x10⁶/kg células CD34+ y de 20,9x10⁸/kg células nucleadas, con una viabilidad del 88%. El 25/06/20 (día 0) se realizó la descongelación detectando una viabilidad del 5,46% por lo que se decidió descongelar el producto restante confirmando la baja viabilidad (<5%). La infusión de progenitores hematopoyéticos se realizó los días 25 y 26/06/20, con un recuento de CD34+ viables estimadas de 0,6x10⁶/kg, cuando la cifra considerada adecuada para conseguir el injerto es de al menos 1-2x10⁶/kg⁴. Debido al riesgo de fallo de injerto por el escaso número de células infundidas, se decidió iniciar tratamiento con G-CSF 300mcg diarios desde el día +1 y se inició el estudio del padre como posible donante haploidéntico.

La infusión se realizó sin complicaciones, pero la paciente presentó un importante incremento de la LDH (hasta un máximo de 2300U/L) en probable relación a lisis celular por gran porcentaje de progenitores hematopoyéticos en fase de apoptosis. El día +20 la paciente presentó exantema eritematoso en región torácica, interpretado clínicamente como pitiriasis rosada atípica, pero con lesiones de interfase en histología de biopsia cutánea compatibles con EICR incipiente.

El injerto granulocitario (>500 neutrófilos/mm³) se produjo en el día +21, alcanzando una cifra máxima de 1200/mm³, que se mantuvo tras la suspensión de G-CSF. En el estudio de quimerismo en sangre periférica y médula ósea (día +21) se objetivó que el 100% de la hematopoyesis era del receptor y, por tanto, fallo de injerto primario. Asimismo, en el estudio molecular de la médula ósea se objetivaron 2114 copias del gen quimérico BCR/ABL, hallazgo que fue confirmado en sangre periférica mediante técnicas citogenéticas de hibridación in situ (FISH), con un 75% de células positivas para dicha fusión. El estudio mutacional del gen ABL1 mediante secuenciación masiva fue negativo. No obstante, el análisis morfológico y por citometría de flujo (CMF) objetivó la ausencia de blastos en médula en dicha reevaluación y en las sucesivas.

A nivel clínico, era comprensible que se produjera un fallo de injerto primario dada la baja viabilidad celular del producto infundido. Sin embargo, el hecho de que además presentara reconstitución autóloga en el día +21 después de acondicionamiento mieloablativo hizo que se replantea el diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica aguda. Por ello, se realizó un estudio citogenético específico por FISH en poblaciones separadas (CD15+ frente a CD3+), que puso de manifiesto la presencia de la traslocación BCR/ABL en la población de origen mieloide y que, por tanto, modificó el diagnóstico de base de la paciente a leucemia mieloide crónica (LMC), con debut en forma de crisis blástica (CB) linfocítica. Se revisaron a posteriori analíticas del diagnóstico en el centro de origen, sin datos sugerentes de fase crónica de LMC.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Al constatarse fallo de injerto primario y reconstitución autóloga y con el diagnóstico de CB inicial de LMC, se decidió proceder a la realización de un segundo trasplante alogénico, de donante emparentado haploidéntico (padre) con acondicionamiento de intensidad reducida, con fecha de infusión 17/11/2020. La reevaluación de la enfermedad previa al trasplante fue de respuesta hematológica completa, con respuesta citogenética parcial (22% de células con fusión BCR/ABL por FISH) y sin respuesta molecular (12,87% de células con fusión BCR/ABL en MO y 4,49% en SP), a pesar de haber recibido tratamiento con dasatinib entre ambos trasplantes. Como complicaciones, la paciente presentó EICR agudo cutáneo grado 2 que requirió corticoterapia sistémica (ante ausencia de respuesta a terapia tópica), así como EICR agudo digestivo grado 1, resuelto con budesonida y beclometasona. Asimismo, a partir del día +21 la paciente presentó cuadro de hepatomegalia dolorosa, con ganancia ponderal (>5% sobre basal) y aumento progresivo de perímetro abdominal, sin hiperbilirrubinemia asociada pero con prueba de imagen compatible con diagnóstico de síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS). Dado que la paciente cumplía criterios de SOS tardía moderada, se pautó defibrotide durante 21 días, con mejoría progresiva de la sintomatología hasta su completa resolución.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática, con reevaluación de la enfermedad en el día +100 (18/02/21) en situación de respuesta hematológica completa y respuesta molecular grado 4.5 (BCR/ABL 0.003% en MO, negativo en SP) y quimerismo completo en SP y MO5. Se reintrodujo tratamiento con dasatinib el 01/03/21 tras la estabilización de cifras hemoperiféricas, con el objetivo de profundizar la respuesta molecular.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La proteína de fusión codificada por el gen BCR/ABL presenta dos isoformas principales en función del punto de ruptura del gen BCR6. La mayor (p210) está presente en el 95-98% de las LMC y únicamente en aproximadamente un cuarto de los pacientes con LLA Filadelfia positivas. Por otra parte, la menor es más frecuente en LLA (75%) y solo está presente en una pequeña proporción de las LMC (1-2%). Por ello, un caso de debut de LMC en forma de crisis blástica linfocítica con BCR/ABL menor es excepcional, aunque hay casos descritos incluso en población pediátrica⁷.

La presencia de fusión BCR/ABL menor en LMC ha sido asociada con menor tasa de respuesta a ITKs así como con mayor riesgo de progresión a crisis blástica y por tanto menor supervivencia. El estudio de las vías de señalización in vitro ha revelado que esta línea celular presenta hiperfosforilación de la kinasa SRC8 y por ello mayor respuesta a dasatinib (inhibidor dual SRC/ABL). Todo ello pone de relieve la importancia de la caracterización molecular detallada en estos pacientes, así como la necesidad de realizar un correcto diagnóstico diferencial entre las dos entidades presentadas en el caso clínico.

Cabe destacar que el diagnóstico definitivo solo fue posible debido al fallo de injerto ocasionado por problemas derivados de la criopreservación de progenitores hematopoyéticos en contexto de la pandemia Covid-19. En primer lugar, se produjo un importante retraso en el transporte del producto desde el centro de origen. Asimismo, en los controles del producto se detectó que la concentración celular superaba en más de 3 veces lo recomendado para el almacenamiento en fresco⁹ y se objetivó un hematocrito elevado y un contenido elevado de granulocitos. A pesar de que no se ha podido confirmar, se ha propuesto que la alta concentración celular del producto, la composición del mismo, y el tiempo hasta la criopreservación pudieran condicionar la pérdida de viabilidad celular. A pesar de que la probabilidad de recibir un producto de progenitores hematopoyéticos en condiciones similares a las descritas en el caso es baja, se han implementado medidas de valoración de los productos recibidos más estrictas para disminuir el riesgo de que vuelva a producirse una situación similar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol*. 2018;5(1):e14-e24.
2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577.
3. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2020;383(17):1613-1623.
4. Shpall EJ, Champlin R, Glaspy JA. Effect of CD34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1998;4(2):84- 92.
5. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984.
6. Melo J V. BCR-ABL gene variants. *Baillieres Clin Haematol*. 1997;10(2):203-222.
7. Yamanaka J, Shimizu M, Sato M, et al. A case of childhood blastic phase chronic myeloid leukemia with minor BCR-ABL. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(6):E459-E462.
8. Awad SA, Hohtari H, Javarappa KK, et al. BCR-ABL1 p190 in CML: A Minor Breakpoint with a Major Impact. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):190-190.
9. Watts MJ, Linch DC. Optimisation and quality control of cell processing for autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2016;175(5):771-783.

TRANSFORMACIÓN DE LINFOMA DE HODGKIN (LH) CLÁSICO A LINFOMA NO HODGKIN B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE (LBDCG)

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoide de origen B caracterizado por una peculiar composición celular que incluye menos del 1% de células neoplásicas (células Reed Sternberg), en un entorno celular de linfocitos reactivos normales, eosinófilos e histiocitos. Supone el 10% de todos los linfomas y su incidencia en España se estima en torno a 3,1, con una mortalidad de 0,7 individuos/100.000 habitantes y año. Presenta una distribución bimodal relacionada con la edad, con un pico en jóvenes adultos (20-40 años) y otro en edad más avanzada (mayores de 55 años)¹. Aunque es una enfermedad con una tasa de curación global del 85-90%, alrededor del 10-15% de los pacientes se muestran refractarios a la estrategia terapéutica de primera línea y alrededor del 20-25% (especialmente en formas avanzadas) recaerán ².

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 50 años con mastopatía fibroquística como único antecedente relevante. En ecografía mamaria de control realizada en febrero de 2017 se objetivan adenopatías axilares izquierdas de tamaño patológico, por lo que se realiza biopsia con aguja gruesa (BAG), siendo diagnosticada de Linfoma de Hodgkin clásico estadio IA, con inmunofenotipo CD30+, CD15+(focal), CD20+, PAX 5+, CD45-, CD3-, EBER-.

La paciente recibió inicialmente tratamiento según esquema ABVD x3 (marzo a mayo 2017), alcanzando Respuesta Metabólica Completa (RMC) mediante PET/TAC, Deauville score 1 (DS 1). En prueba de imagen de reevaluación (PET/TAC) realizada en abril de 2019 se observaron lesiones hipercaptantes supra e infradiaphragmáticas, así como múltiples lesiones esplénicas, por lo que se asume recaída de su neoplasia hematológica. En este momento se inicia segunda línea de tratamiento con esquema de poliquimioterapia tipo ESHAP, del cual recibe 3 ciclos (mayo a julio 2019), alcanzando Respuesta Metabólica Parcial, con persistencia de una única lesión esplénica, DS 5. Ante estos hallazgos, se decidió inicio de tercera línea de tratamiento con Brentuximab Vedotina + Bendamustina, del que recibió 3 ciclos (julio a septiembre 2019), alcanzando con ello RMC.

En situación de 2º RMC tras 3 líneas de tratamiento, se realiza trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como tratamiento de consolidación, acondicionado con esquema BEAM con fecha de infusión el 11/10/2019. Como complicaciones durante el ingreso presentó neutropenia febril con foco en mucositis grado III, así como infección del tracto urinario por E.Coli sensible, que se resolvió con antibioterapia intravenosa con Piperacilina-Tazobactam. Coincidiendo con la recuperación de cifras hemoperiféricas, nuevo síndrome febril sin foco aparente ni aislamientos microbiológicos, con estudio completo de fiebre (TAC torácico, ecocardiograma, ecografía abdominal) sin hallazgos. Ante la posibilidad de fiebre de etiología inmune en el contexto de la recuperación hematológica, aunque no cumplía criterios completos de síndrome de injerto, se inició tratamiento con esteroides a dosis de 0,5 mg/Kg, con defervescencia y resolución del cuadro.

EVOLUCIÓN

En enero de 2020 (2 meses y medio post trasplante autólogo), la paciente reingresó por síndrome febril, a lo que se asociaba sudoración nocturna profusa y alteración moderada de pruebas de función hepática, a expensas de enzimas de colestasis, así como discreto incremento de LDH. A la exploración física destacaba dolor a la palpación en hipocondrio derecho con signo de Murphy positivo, por lo que se realizó ecografía abdominal, con diagnóstico de colecistitis litiasica. En dicha prueba de imagen, se observaban además múltiples lesiones milimétricas en parénquima hepático, sugerentes de microabscesos vs lesiones infiltrativas. Requirió colecistectomía laparoscópica urgente, procedimiento durante el cual se realizó además biopsia de lesiones hepáticas, macroscópicamente visibles.

La histología de las lesiones hepáticas mostró infiltración por Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG), con inmunofenotipo CD20+, PAX-5+, CD3-, CD5-, CD10-, bcl6+, MUM-1+, bcl2+, c-myc-, CD30-, EBER-, p53 con patrón wildtype, índice proliferativo (ki67) del 70%. Se realizó estudio mediante hibridación in situ (FISH), que no reveló alteraciones en BCL-2, BCL-6, MYC o p53. Tras el estudio completo de extensión, fue diagnosticada de LBDCG transformado de LH clásico, no centro germinal, estadio IVBs, con afectación fundamentalmente hepato-esplénica. Se decidió tratamiento según esquema de inmuno-quimioterapia tipo R-CHOP, realizando previamente prefase de corticoides por el elevado riesgo de lisis tumoral. Recibió el tratamiento sin complicaciones, tras lo cual desapareció el síndrome febril y se produjo un descenso progresivo de los parámetros de colestasis y LDH.

Tras completar 6 ciclos de R-CHOP (enero a mayo de 2020), alcanzó RMC y se realizó tratamiento de consolidación con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) de donante emparentado HLA idéntico, con acondicionamiento de intensidad reducida e incompatibilidad ABO mayor (paciente O positivo, donante A positivo) con fecha de infusión el 15/06/2020. Como complicaciones posteriores presentó EICH agudo cutáneo grado 2 y digestivo grado 1 (EICH agudo grado global II), resueltos con tratamiento tópico. Respecto a la enfermedad de base, en última reevaluación realizada en noviembre de 2020 mantiene en RMC, con quimerismo en médula ósea completo.

En cuanto al injerto eritroide, la paciente ha permanecido con una cifra de hemoglobina estable en torno a 10-11 g/dl, sin presentar datos clínicos ni analíticos de hemólisis (bilirrubina y LDH normales). En febrero de 2021 (7 meses post alo-TPH) en estudio inmunohematológico se obtuvieron los siguientes hallazgos: el grupo hemático corresponde al donante (A positivo) y presenta isohemaglutininas en plasma que corresponden al donante (grupo sérico tanto en salino como en antiglobulina: A). Se realizó escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI), que fue negativo y test de Coombs directo (TCD) poliespecífico, que resultó positivo (monoespecíficos: anti-IgG positivo, anti C3bC3d negativo), con test de elución por congelación-descongelación no valorable.

Ante la sospecha de anti-A en eluido, en marzo de 2021 (8 meses post ALO-TPH) se realizó nuevo estudio inmunohematológico. En este caso el grupo hemático corresponde al del donante (A positivo) y en plasma presenta isohemaglutininas correspondientes al donante y a la paciente (grupo sérico tanto en salino como en antiglobulina: O; con positividad diferenciada en HA1 y HB). Se repitió EAI, resultando de nuevo negativo, con TCD poliespecífico +/- (monoespecíficos: ambos negativos). Se repitió igualmente test de elución por congelación-descongelación, confirmándose anti-A positivo, lo que implica la persistencia de linfocitos de la paciente. Dada la ausencia de anemia significativa ni datos de hemólisis, por el momento se ha recomendado mantener descenso de la inmunosupresión, vigilar datos de hemólisis y repetir el estudio en 1-2 meses.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los linfomas indolentes tienen típicamente un curso clínico prolongado y un pronóstico favorable. Sin embargo, ocasionalmente se transforman a un linfoma agresivo, habitualmente con una rápida progresión adenopática, síntomas constitucionales y repercusión analítica, que requieren tratamiento intensivo de forma precoz³. El subtipo de linfoma más frecuentemente relacionado con transformación a alto grado es el linfoma folicular (LF). Existen sin embargo muy aislados casos en la literatura referentes a la transformación de LH a LDCBG o a su coexistencia. Dichos reportes se limitan fundamentalmente al subtipo de LH predominio linfocítico nodular, con tan solo un caso reportado de transformación de LH clásico a LBDCG4. Cabe destacar asimismo que en su mayoría fueron refractarios al tratamiento con Brentuximab-Vedotina, pese a ser CD30+ y parece existir un mayor riesgo de transformación en aquellos que han recibido más tratamiento quimioterápico y en los que presentan afectación esplénica al diagnóstico⁵.

Este caso refleja la necesidad de contemplar la posibilidad de transformación de un linfoma indolente a uno de comportamiento más agresivo, cuando los datos clínicos, analíticos o radiológicos así lo sugieran. Cabe además enfatizar en la necesidad de confirmación histológica en las recaídas, especialmente en las tardías, así como la comparación clínica e histológica teniendo en cuenta los datos al diagnóstico.

Por otro lado, se pretende poner de manifiesto la importancia de los estudios inmunohematológicos en el seguimiento de los pacientes sometidos a trasplante alogénico, especialmente aquellos con incompatibilidad ABO. Estos estudios pueden resultar útiles no solo en el diagnóstico de complicaciones asociadas, sino también, en la detección precoz de recaída o pérdida del injerto y actuar en consecuencia a los mismos.

FIEBRE PERSISTENTE EN PACIENTE CON DISCRASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Puertas, B; Avendaño, A; Hernández A; Gómez, S; Rey, B; Román, L; Peña-Muñoz, F; Palomino Mendoza, D; Fonseca Santos, M; Azibeiro Melchor, R; De Ramón, C; Cabero Martínez, A; Baile González, M; Martín López, A; González Calle, V; Mateos Manteca, MV; Puig Morón, N.

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome infrecuente en cuya patogenia se asocia disfunción de las células NK y de los linfocitos T citotóxicos junto a una activación macrofágica excesiva. En consecuencia, se producen descontroladamente diversas citocinas inflamatorias que pueden inducir un fallo multiorgánico potencialmente mortal. La LHH primaria tiene una causa genética que altera la actividad y regulación de las células T y NK; la LHH secundaria (LHHs) o adquirida está desencadenada por infecciones (principalmente virales), enfermedades autoinmunes, metabólicas o neoplásicas. El diagnóstico de LHH requiere confirmación genética o, al menos, 5 de los 8 criterios clínicos establecidos por la Histiocyte Society: fiebre, dos o más citopenias (hemoglobina <9g/dL, plaquetas <100x10⁹/L, neutrófilos <1x10⁹/L) esplenomegalia, hiperferritinemia (>500ng/mL), hipofibrinogenemia (<150mg/dL) o hipertrigliceridemia (>265mg/dL), ausencia o disminución de la actividad citotóxica de las células NK, aumento de la concentración sérica de CD25 (>2400U/mL) y hemofagocitosis en médula ósea, hígado, bazo o ganglios linfáticos. En general, la LHHs a neoplasias es poco común; sin embargo, dentro de este grupo, el subtipo más frecuente es el descrito en el contexto de hemopatías malignas (≈50%) y especialmente de linfomas T. El mieloma múltiple (MM) es la tercera hemopatía más frecuente; sin embargo, en la mayoría de las series publicadas, representa <1% de los casos de LHHs.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 75 años diagnosticado de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgG[⊗] en 2002 que fue controlado en otro centro hasta 2018 sin evidencia de progresión. Además, tenía antecedentes de cardiopatía isquémica, fiebre Q y tuberculosis.

En julio de 2018 fue ingresado en nuestro servicio por empeoramiento del estado general y fiebre persistente sin foco. En la exploración física, destacaba un ECOG 2 por caquexia y debilidad y analíticamente se objetivó anemia (hemoglobina 7,3 g/dL), trombopenia (plaquetas 46.000/uL), LDH 696 U/L (135 – 225 U/L) y PCR 6,27 mg/dL (0 – 0,5 mg/dL).

Como tratamiento del síndrome febril se inició piperacilina/tazobactam, a lo que después se añadió teicoplanina. Posteriormente, se modificó la antibioterapia según los aislamientos microbiológicos: *K. pneumoniae* BLEE y *S. maltophilia* en esputo sensibles, respectivamente, a carbapenémicos y cotrimoxazol, que recibió durante 7 días; candidemia por *C. albicans* sensible a fluconazol, que se mantuvo a dosis terapéuticas durante 3 semanas tras descartar afectación a otros niveles con fondo de ojo, ecografía abdominal y ecocardiograma.

Durante el ingreso se reevaluó la GMSI, objetivándose un 38% de células plasmáticas en el medulograma (97,8% patológicas por citometría de flujo) sin alteraciones en la hibridación in situ fluorescente. Tenía una paraproteína IgG[⊗] de 0,82 g/dL, ratio de cadenas ligeras libres en suero de 42, proteinuria de Bence Jones de 1,4 g/día y [⊗]2-microglobulina de 6mg/L. Se realizó PET-TC en la que no se identificaron lesiones óseas compatibles con MM. Por tanto, la GMSI había evolucionado 6 años después a un MM IgG[⊗] BJ positivo, ISS 3 y R-ISS 3 cuyo criterio CRAB era la anemia.

Las infecciones intercurrentes se trataron y resolvieron, pero el paciente continuaba con fiebre sin foco evidente. Se realizó entonces el estudio de fiebre de origen desconocido según el protocolo de nuestro centro, que incluye ecocardiograma, TACAR y ecografía abdominal. Los dos primeros resultaron normales y la ecografía mostró esplenomegalia y lesiones compatibles con angiomas. Ante la ausencia de datos clínicos, radiológicos, o microbiológicos que justificaran la fiebre se realizó el estudio de síndrome hemofagocítico. El paciente tenía: 1) anemia (Hb 8,3 g/dL) y trombopenia (31.000/uL), 2) hipertrigliceridemia (347 mg/dL), 3) hiperferritinemia (13.491 ng/mL), 4) niveles de CD25s > 7500 U/L, 5) esplenomegalia y 6) fenómenos de hemofagocitosis en la médula ósea, por lo que reunía 6 de los 8 criterios y se diagnosticó de LHHs a MM. Se inició tratamiento con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD), tras lo cual el paciente se quedó afebril, por lo que se decidió alta hospitalaria y seguimiento ambulatorio.

En mayo de 2019, tras recibir 9 ciclos de CyBorD, el paciente alcanzó respuesta completa estricta con enfermedad mínima residual negativa por citometría de flujo. Sin embargo, 5 meses después, se documentó progresión clínica del MM, nuevamente con anemia y deterioro del estado general. El paciente aceptó participar en el ensayo clínico GEM-KyCyDex y le correspondió la rama de carfilzomib-dexametasona (Kd), que inició en octubre de 2019.

Tras 3 ciclos de tratamiento con Kd, el paciente presentó nuevamente un síndrome febril sin foco, refractario a antibioterapia oral con amoxicilina-clavulánico y azitromicina, que precisó ingreso hospitalario e interrupción del tratamiento. La exploración física era superponible a la descrita en el primer ingreso. Desde el punto de vista analítico, presentaba bicitopenia (hemoglobina de 9,6 g/dL y 49.000 plaquetas/uL), PCR 4,35 mg/dL y LDH 204 U/L.

Se inició antibioterapia empírica, cuya cobertura fue ampliándose progresivamente debido a la persistencia de la fiebre. Se solicitó nuevamente estudio de fiebre de origen desconocido junto con una PET-TAC, que no aportaron hallazgos relevantes. Dado que todos los estudios microbiológicos y radiológicos fueron negativos, se decidió reevaluar la enfermedad, objetivándose en el medulograma un 34% de células plasmáticas (95,3% patológicas por citometría de flujo), compatible con progresión del MM. El paciente continuó con fiebre persistente a pesar de tratamiento anti-infeccioso, por lo que se revisaron los 8 criterios de síndrome hemofagocítico, de los que presentaba 5: fiebre, pancitopenia (Hb 7,2 g/dl; RAN 600/mm³; plaquetas 31.000/ul), hiperferritinemia (31.478 ng/ml) esplenomegalia y CD25s elevado (> 7500 UI/ml). Por segunda vez, el paciente se diagnosticó de LHHs a MM, esta vez en situación de progresión. Se inició tratamiento según protocolo HLH 2004 con dexametasona 10 mg/m² a lo que se asoció lenalidomida 25mg/día como inmunomodulador anti-MM. Posteriormente, ante empeoramiento clínico, se decidió añadir VP16 a dosis de 150 mg/m²/día, a pesar de lo cual el paciente presentó deterioro respiratorio agudo con radiología compatible con hemorragia alveolar. Se administraron bolos de metilprednisolona 250 mg/6 horas durante 5 días sin mejoría y el paciente falleció 48 horas después.

DISCUSIÓN

La LHHs se caracteriza por un estado proinflamatorio patológico inducido por linfocitos T citotóxicos y células NK incapaces de organizar una respuesta inmune proporcionada frente a células infectadas o tumorales, que compromete la vida del paciente.

La LHHs a neoplasia supone la variante de peor pronóstico. En concreto la LHHs a MM, es una complicación excepcional tal y como muestra la literatura, con menos de diez casos publicados hasta la fecha. Se han descrito casos en diferentes circunstancias: al diagnóstico, en la recaída, tras trasplante autólogo... Sin embargo, no hay ningún caso descrito como el que presentamos, en el que la progresión de la enfermedad (desde GMSI o tras tratamiento), se asocie al desarrollo de un síndrome hemofagocítico.

La LHH es una complicación potencialmente mortal que requiere tratamiento precoz, por lo que es necesario un diagnóstico rápido. Así, se necesita tener un alto índice de sospecha, especialmente en el paciente hematológico, que con frecuencia presenta fiebre, citopenias graves, megalias, aumento de los reactantes de fase aguda como la ferritina, que podrían enmascarar el diagnóstico. Con este caso ilustramos que, aunque es muy infrecuente, la LHHs puede diagnosticarse en pacientes con MM.

El tratamiento de la LHHs se basa en el control de la enfermedad subyacente, por lo que es necesario alcanzar un equilibrio entre el tratamiento de la LHH y el específico de la enfermedad asociada. En el caso de los linfomas, algunos grupos apuestan por combinar el etopósido (VP16) con esquemas clásicos de quimioterapia (CHOEP). Sin embargo, no se dispone de información suficiente al respecto en el MM. En los pocos casos publicados se han utilizado distintos tratamientos: esteroides en monoterapia o combinados con inmunoglobulinas, ciclosporina, VP16, y poliquimioterapia como DRV o DVP – PACE (dexametasona, lenalidomida/bortezomib, bortezomib/pomalidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y VP16). Daratumumab podría ser una opción razonable, dado que actúa sobre la enfermedad de base destruyendo las células plasmáticas patológicas, elimina la población de células NK e induce un aumento de los linfocitos T citotóxicos. El paciente del caso que presentamos recibió lenalidomida como tratamiento del MM, dado que no había recibido previamente inmunomoduladores en líneas previas, a la que se asoció dexametasona según el protocolo HLH-2004 y finalmente VP16.

CONCLUSIÓN

La LHHs a neoplasia es una entidad rara que debe tenerse en cuenta en los pacientes oncohematológicos que presentan fiebre persistente, citopenias y/o esplenomegalia. Es determinante el diagnóstico y tratamiento precoz, que consistirá en corticoides a dosis altas para tratar de anular los efectos del síndrome de liberación de citoquinas junto con el tratamiento de la neoplasia subyacente. En el caso del LHHs a MM, no hay evidencia científica suficiente para decidir una actitud terapéutica específica, siendo de vital importancia el conocimiento de la historia hematológica de cada paciente con el fin de poder individualizar el tratamiento.

Referencias bibliográficas

La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465–77.

Terrovitis JV, Matsouka C, Anagnostopoulos A, Anastasiou-Nana MI, Dimopoulos AM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after chemotherapy for multiple myeloma. *Clin Lymphoma*. 2004;5(3):194–6.

Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, Nahi H, Häggglund H. Acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with multiple myeloma. *Med Oncol*. 2011;28(2):539–43.

Bhatt R, Xiao S, Gohari P, Podrumar A. Acquired haemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to multiple myeloma. *BMJ Case Rep*. 2019;12(9):e231084.

Hsu CM, Bennett JM, Lipe B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(1):e29–32.

UNA NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CRÓNICA POCO FRECUENTE

Andrés Hernández, Noelia¹. Gómez-Cornejo Díaz, Fernando¹. Carpizo Jiménez, Natalia¹. Campano García, Ana¹. Cantalapiedra Díez, Alberto¹. Gómez Lacuey, Alfredo¹. Bonis Izquierdo, Esther¹. Cidoncha Morcillo, Borja¹. Fernández Fernández, Esther¹. Gutiérrez Pérez, Oliver¹. Fernández Fontecha, Elena¹. Pozas Mañas, Miguel Ángel¹. Silvestre Cristobal, Amelia¹. Urrutia Rodríguez, Sara¹. García Frade, Luis Javier¹.

Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid¹.

INTRODUCCIÓN:

La leucemia neutrofílica crónica es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) poco frecuente caracterizada por leucocitosis a expensas de neutrófilos maduros ($>25 \times 10^3/\mu\text{L}$) de forma mantenida y en la que se ha detectado mutaciones en el gen CSF3R.

CASO CLÍNICO:

Varón de 86 años sin alergias medicamentosas conocidas. Con antecedentes personales de síndrome de intestino irritable, hipertrofia benigna de próstata, en tratamiento con tamsulosina. Acude al servicio de Urgencias por dolor punzante en hipocondrio izquierdo de ocho días de evolución que coincide con los movimientos y con irradiación al hombro ipsilateral. Afebril sin presentar sensación distérmica. No otra sintomatología asociada. Se realiza ecografía abdominal en el que se observa esplenomegalia de 18,5 cm de eje longitudinal y en la analítica extraída en Urgencias se objetiva reacción leucemoide sin células blásticas en frotis de sangre periférica. Ante estos hallazgos, ingresa en Hematología bajo la sospecha de síndrome mieloproliferativo crónico.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Consciente, orientado y colaborador. Cabeza y cuello sin objetivarse adenopatías. No lesiones en mucosa yugal. No signos de sangrado activo.

Tórax: Ruidos cardiacos rítmicos, con soplo aórtico III/VI, con murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos, no adenopatías axilares.

Abdomen: No hepatomegalia, con esplenomegalia de unos 8 cm por debajo del reborde costal, no doloroso a la palpación, no adenopatías inguinales

Extremidades inferiores: No edemas, no flebitis, no purpuras ni sangrados

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

-Analítica: Fosfatasa Alcalina Granulocítica: 300 /400, Leucocitos: $170 \times 10^3/\mu\text{L}$, Neutrófilos: $164.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, Linfocitos $3.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, Monocitos: $0.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, Eosinófilos: $0.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, Basófilos: $0.3 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hemoglobina: 8 g/dL, Hematocrito: 25.3 %, V.C.M: 104.2, Plaquetas: $117 \times 10^3/\mu\text{L}$.

FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA: Promielocitos: 2%, Mielocitos: 12%, Metamielocitos: 14%, Cayados: 4%, Segmentados: 66%, se observa de forma aislada un blasto. Linfocitos: 1%. Serie roja: moderada anisocitosis.

Discreto punteado basófilo. Se observa un eritroblasto de forma aislada. Serie plaquetar: no agregados.

BIOQUÍMICA: Iones sin alteraciones significativas. Glucosa: 115 mg/dL, Urea 41 mg/dL, Creatinina: 1.32 mg/dL, Acido úrico: 11.92 mg/dL, Proteínas totales: 6.27 g/dL, Alanina aminotransferasa (ALT/GPT): 15.1 U/L, Gam-maglutamil transferasa (GGT): 99 U/L, Bilirrubina Total: 0.81 mg/dL, Fosfatasa alcalina: 668 U/L, LDH: 754 U/L, Hierro: 61 $\mu\text{g}/\text{dL}$, Proteína C reactiva: 94 mg/L, Ferritina $>1500 \text{ ng}/\text{mL}$, Vitamina B12: 1033.6 pg/mL, Ácido Fólico 3.6. Marcadores tumorales normales.

SEROLOGÍAS: VHB negativo, VHC negativo, VIH negativo, IgG VHA positiva, IgG Citomegalovirus positivo, IgG Virus Herpes simple positivo, IgG Rubeola positivo, IgG Varicela Zoster positivo, IgG Toxoplasma positivo. Brucella negativo, Turalemia negativo, Rickettsias negativo, Chlamydia Pneumoniae negativo, Coxiella Burnetii Negativo, Legionella Pneumophila negativo, IgG Virus Epstein-Bar positivo, Sífilis negativo, Borrelia negativo.

-Ecografía abdominal: Esplenomegalia de aproximadamente 18,5 cm de eje longitudinal, identificándose al menos 3 imágenes quísticas de contornos polilobulados y de entre 1,2 y 2,9 cm. Además, se identifica una lesión de ecogenicidad heterogénea, con áreas sólidas iso e hiperecoicas y zonas quísticas, de 6,3 x 5 cm. ----Biopsia de médula ósea:

CITOLOGÍA: Celularidad global aumentada. Relación mieloeritroide desviada a favor de la primera. Serie blanca hiperplásica, representada en todos los estadios madurativos, con elementos de tamaño grande. Serie roja disminuida, con leves rasgos displásicos. Serie megacariocítica normal en número, con elementos de pequeño tamaño y tendencia a la hipolobulación. JD: Médula ósea compatible por citomorfología con NMPc tipo LMC en fase crónica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA: Médula ósea con trabéculas normales y espacios intertrabeculares adecuados para valoración. Es hiper celular (95%). Se observa sobre todo hiperplasia de la serie blanca puesta de manifiesto con mieloperoxidasa, distinguiéndose numerosos elementos maduros. Entre ellos se identifican escasos nidos eritroides, algún acúmulo linfoide e histiocitos con detritus celulares. Los megacariocitos se disponen de forma salpicada y aislada sin formas anómalas ni agrupamientos. No se reconocen vasos dilatados ni signos de hematopoyesis intravascular. El grado de fibrosis es de 2 (escala de la EUMET/WHO de 0 a 3) Diagnóstico: Neoplasia mieloproliferativa crónica tipo Leucemia Mieloide Crónica.

BIOLOGÍA MOLECULAR: JAK2, MPL y CARL no mutado, BCR/ABL mayor y menor negativo) y presencia de la variante mutada T618I en el gen CSF3R

CITOGÉNÉTICA: No se muestra fusión en los genes BCR/ABL. La muestra analizada no está infiltrada por células que presentan t(9;22).

JUICIO DIAGNÓSTICO: Leucemia neutrofílica crónica.

EVOLUCIÓN:

Ante la confirmación de NMPc, se inicia tratamiento con hidroxycarbamida manteniendo dosis de 500mg/día por citopenias. El paciente presenta buena tolerancia al fármaco sin otras toxicidades asociadas. Inicialmente, presentó datos analíticos sugestivos de respuesta tales como una reducción de la cifra de leucocitos de 170x10³/μL a 28x10³/μL, pero posteriormente se objetivó un nuevo ascenso de la cifra leucocitaria, con persistencia/exacerbación de la anemia precisando de soporte transfusional. Antes estos datos de refractariedad al tratamiento, se decide solicitar el uso concomitante de ruxolitinib a dosis de 10mg/12h y aumentar dosis de diaria de hidroxycarbamida. Tras 15 meses del diagnóstico, el paciente permanece estable clínicamente, no ha precisado de ingresos hospitalarios, con una cifra estable de leucocitos en torno a 33x10³/μL a expensas de neutrófilos de 30x10³/μL y con hemoglobina de 8,5 g/dL, con esporádico soporte transfusional. Presenta buena tolerancia al tratamiento sin presentar toxicidades. Persiste leucocitosis a expensas de neutrófilos maduros con apenas mieleemia y sin observar blastos en los sucesivos frotis de sangre periférica solicitados. Con intención de ir aumentando la dosis de ruxolitinib hasta alcanzar dosis máxima de 20mg/12h y a su vez disminuir la dosis semanal de hidroxycarbamida para finalmente, probar a suspender este fármaco.

DISCUSIÓN:

La leucemia neutrofílica crónica se trata de una NMP definida por una leucocitosis a expensas de neutrófilos maduros ($>25 \times 10^3/\mu\text{L}$) de forma mantenida, sin mielema, basofilia, eosinofilia o monocitosis y sin signos de disgranulopoyesis; con médula ósea hiper celular en la que se observan un aumento de los granulocitos neutrófilos, con patrón madurativo anormal y menos de un 5% de mieloblastos respecto al global de células nucleadas de la médula ósea y, por último, ausencia de causa subyacente ni características clínicas y biológicas propias de la leucemia mieloide crónica ni otras NMP aunque puede detectarse la variante mutada T618I en el gen CSF3R.

Enfermedad muy infrecuente, con una mediana de edad de 66 años y con un predominio en varones. Su pronóstico es pobre, con una supervivencia a los cinco años en torno a los veinticuatro meses. Se han identificado mutaciones somáticas en el gen CSF3R, que codifica el receptor para el factor estimulante de colonias. La mutación genética CSF3R más frecuentemente identificada en las personas afectas de leucemia neutrofílica crónica es la mutación T618I que afecta el dominio extracelular. Al unirse a su receptor, el G-CSF ejerce sus efectos a través de las vías clásicas; el transductor de señal Janus quinasa (JAK) y el activador de la transcripción (STAT), SRC quinasa familiar (especialmente LYN), tirosina quinasa no receptora SYK, Ras/Raf/MAP quinasa y vías PI3K/Akt, induciendo así la proliferación y diferenciación de los neutrófilos. Y aunque el tratamiento más utilizado es el uso de hidoxicarbamida, debido a su capacidad para inhibir la señalización oncogénica de la vía JAK-STAT se ha planteado que el tratamiento con ruxolitinib pudiera proporcionar un beneficio clínico a estos pacientes, si bien la experiencia clínica es limitada dado lo infrecuente de esta patología. Maxon et al citan a un paciente en el que el tratamiento con ruxolitinib a dosis de diez miligramos cada doce horas con respuesta sostenida más allá de los once meses. En la cohorte de diecinueve pacientes analizada por Szuber N et al se encuentra una respuesta favorable a ruxolitinib como terapia de rescate en dos de los cuatro pacientes tratados con dicho fármaco tras haber recibido previamente hidoxicarbamida.

BIBLIOGRAFÍA

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20):2391-2405.
- Natasha Szuber Michelle Elliott Ayalew Tefferi, Ayalew Tefferi. Chronic neutrophilic - leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. *American Journal of Hematology*. Volume 95, Issue 2, Pages:131-229, E31-E, February 2020
- Szuber N, Finke CM, Lasho TL, et al. CSF3R-mutated chronic neutrophilic leukemia: long-term outcome in 19 consecutive patients and risk model for survival. *Blood Cancer J*. 2018;8 (2):21.
- Sanz MA, Carreas E. Manual práctico de Hematología clínica. 6ª edición. Barcelona: Editorial Antares;2019.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA CON INFILTRACIÓN MASIVA HEPATOESPLÉNICA

Gómez-Úbeda S.P.1; Navarro Bailón A.1, Díaz Sánchez M.2, Chamorro A.3, Puertas Martínez B.1, Hernández-Sánchez A.1, Caballero Álvarez D.4, Román Molano L.G.1, Baile González M.1, Gutiérrez Gutiérrez N.1, Martín García-Sancho A.1, Alcoceba Sánchez M.1, López Cadenas F.1, Díez Campelo M.1, Caballero Barrigón M.D.1, González Díaz M.1.

1 Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca / 2 Servicio de Hematología, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero / 3 Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca / 4 Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao.

Introducción

Los síndromes linfoproliferativos (SLP) crónicos suponen en ocasiones un reto diagnóstico, dado el solapamiento de características clínicas y biológicas de los distintos subtipos entre sí, así como con otras enfermedades hematológicas o de carácter inflamatorio. Además, a veces el diagnóstico se realiza de forma casual y resulta difícil identificar si el paciente se beneficia de un tratamiento específico para el SLP o es mejor tomar una actitud expectante. Es por tanto muy importante establecer un diagnóstico de precisión integrado y planificar el diagnóstico diferencial con otros procesos.

Motivo de consulta

Mujer de 53 años natural de Burgos que acude a su Médico de Atención Primaria en noviembre de 2020 por síntomas B (sudoración profusa, fiebre vespertina con tiritona y pérdida de peso de aproximadamente 10 kg en 3 meses), junto con dolor en ambos flancos. Se realizó analítica, radiografía de tórax y ecografía abdominal con hallazgo de anemia y múltiples lesiones hipoecogénicas en bazo. La paciente por iniciativa propia acudió a un centro médico privado, donde se completó estudio y la paciente volvió a su centro de origen con el diagnóstico histológico establecido de Leucemia Linfocítica Crónica (Estadio Binet B, Rai 2; con estudio citogenético normal sin mutación de TP53; Índice Pronóstico Internacional 1), así como indicación de iniciar tratamiento con Ibrutinib 420mg/día dada la presencia de síntomas B. Desde Aranda de Duero se consulta el caso clínico con el Hospital Universitario de Salamanca, donde se decide hacer una reevaluación completa.

Historia clínica:

Antecedentes y enfermedad actual

Paciente exfumadora (hace 11 años), no bebedora de alcohol, sin antecedentes médicos de interés ni tratamiento crónico. Tampoco refiere antecedentes familiares de enfermedades hematológicas. Padre y hermano fallecidos por neoplasia de esófago. Anamnesis en el momento de su valoración en Salamanca, completamente asintomática tras tratamiento con esteroides en su centro privado (ver más abajo). A la exploración física destacan adenopatías subcentimétricas laterocervicales bajas izquierdas, adenopatía subcentimétrica axilar derecha. Esplenomegalia dolorosa y hepatomegalia, ambas de un través de dedo. Resto de exploración normal.

Pruebas complementarias

A pesar del estudio diagnóstico completo realizado en un centro privado médico, se decidió realizar una revisión exhaustiva de las pruebas biológicas, histológicas y radiológicas realizadas y ampliación de pruebas complementarias para asegurar el diagnóstico establecido dado la disociación entre el cuadro clínico radiológico de la paciente y el diagnóstico histopatológico, así como su respuesta al tratamiento esteroideo.

Resumen de pruebas complementarias iniciales en centro privado

Analítica	Hemoglobina 10 g/dL, Leucocitos 9200/mm ³ (Neutrófilos 5800/mm ³ , Linfocitos 2800/mm ³), Plaquetas 272.000/mm ³ . VSG 95 mm. Ferritina 573 ng/mL. PCR 49 mg/L. Urato 6,1 mg/dL. LDH 758 U/L. IgG 1816 mg/dL, IgA 419 mg/dL, IgM 96 mg/dL. Inmunofijación: No componente monoclonal.
Serologías	Negativo para VHB, VHC, VIH, Toxoplasmosis
Biopsia de MO / Cito-metría de Flujo MO / Citogenética / Estudio molecular	Presencia de aislados agregados linfoides, sugestivos de proceso reactivo/ Inmunofenotipo: 3.6% de linfocitos B clonales con fenotipo compatible con LLC atípica (CD19+, CD20hi+, CD22lo+, CD5+, CD23-/+ (20%), CD200+, CD10-, CD11c-, CD305+ (93%), CD43-, CD81+, CD27+, CD38lo/-IgS+) Cariotipo normal, FISH LLC Normal / TP53 no mutado; MYD88 no mutado
PET/TC (21/12/20)	Focos de captación ganglionar en región supraclavicular bilateral (SUVmax=2,3), a nivel axilar derecho (SUVmax=6) e infradiafrámicos en región interaortocava (SUVmax=4,9). Tanto en parénquima hepático como esplénico se objetivan incontables lesiones hipermetabólicas inferiores a 1,5cm (SUVmax hepático= 9,6-SUVmax bazo=11,6). Hiper captación difusa heterogénea patológica medular, con tres lesiones líticas subcentimétricas con captación focal elevada (SUVmax 17,3) en cuerpos vertebrales y pala ilíaca izquierda. Juicio Clínico: Infiltración tumoral hepatoesplénica, ganglionar (supra e infradiafragmática) y de médula ósea
Biopsia ganglionar (axilar)	Ganglio linfático con una arquitectura distorsionada a expensas de un infiltrado linfocítico tumoral de crecimiento vagamente nodular. Los linfocitos son de tamaño pequeño-intermedio, contornos irregulares y cromatina grumosa. Se identifican agregados de histiocitos epitelioides que conforman estructuras de aspecto granulomatoso. Inmunohistoquímica: CD20+, BCL2+, CD23+, CD5+, CD3-, CD4-, CD30-, CD8-, Ki67 intermedio. Diagnóstico: Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocito pequeño
Biopsia ganglionar (axilar)	Ganglio linfático con una arquitectura distorsionada a expensas de un infiltrado linfocítico tumoral de crecimiento vagamente nodular. Los linfocitos son de tamaño pequeño-intermedio, contornos irregulares y cromatina grumosa. Se identifican agregados de histiocitos epitelioides que conforman estructuras de aspecto granulomatoso. Inmunohistoquímica: CD20+, BCL2+, CD23+, CD5+, CD3-, CD4-, CD30-, CD8-, Ki67 intermedio. Diagnóstico: Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocito pequeño

Revisión realizada en nuestro centro

Analítica	Hemoglobina 12,5 g/dL; Leucocitos 5680/mm ³ (Neutrófilos 2300/mm ³ ; Linfocitos 2300/mm ³ ; Monocitos 380/mm ³ ; Eosinófilos 630/mm ³); Plaquetas 213.000/mm ³ . VSG 32 mm. Ferritina 269 ng/mL. PCR 0,11 mg/dL. LDH 218 U/L. IgG 973 mg/dL, IgA 213 mg/dL, IgM 52 mg/dL.
Microbiología	Serologías negativas; PCR VEB negativa; PCR VHH-6, 7 y 8 negativa
Medulograma	MO normocelular, polimorfa, adecuadamente representada en la que se observa un 19% de linfocitos maduros polimorfos (si bien aproximadamente el 4% del total de células nucleadas tienen aspecto atípico). Eosinofilia (10%).
Citometría de MO	Fenotipo inmunológico compatible con SLP-B. Población clonal B CD5+ (3% de celularidad total) con un fenotipo no completamente característico de LLC ni de linfoma del manto.
Anatomía Patológica MO	Infiltración intersticial e intrasinusoidal por SLP-B de bajo grado. Inmunofenotipo poco valorable. No se identifican granulomas en la muestra recibida
PET/TC (24/02/21)	Normalización morfometabólica de la mayoría de lesiones descritas en estudio previo. Mínima persistencia de focos residuales hepatoesplénicos.

Tratamiento y evolución

La paciente, tras realización de biopsia de adenopatía axilar en centro médico privado, inició tratamiento con prednisona 60mg en enero de 2021, con pauta descendente cada 3 días. Coincidiendo con dicho tratamiento la paciente no solo notó resolución de los síntomas sino que tal y como se objetivó posteriormente en nuestro centro, se habían reducido notablemente las lesiones hepatoesplénicas con normalización morfometabólica de la mayoría de las lesiones que presentaba en el estudio inicial.

Discusión, conclusiones o interés del caso

Ante el conjunto de información del caso clínico tuvimos en cuenta una serie de datos:

- La paciente presentaba en noviembre síntomas B y elevación de reactantes de fase aguda (VSG, hipergammaglobulinemia, PCR, ferritina) con normalización en febrero. Llamó la atención la eosinofilia leve en médula ósea (10%) y en sangre periférica (630/mm³) en febrero que anteriormente no presentaba.
- Un SLP crónico (fenotipo de LLC) con baja carga tumoral y sin linfocitosis en sangre periférica, sin criterios de tratamiento a pesar de la indicación del centro médico privado. Cumpliría criterios diagnósticos de linfocitosis B monoclonal ya que el tamaño de las adenopatías detectadas en el estudio de PET/TC son inferiores a 1,5cm y presenta linfocitosis clonal B de <5x10⁹/l.
- Presencia de algunos granulomas no caseificantes en biopsia ganglionar, si bien no es un hallazgo específico.
- Disociación entre el diagnóstico de Linfoma de célula pequeña con adenopatías subcentrímetricas y por el contrario, importantes síntomas constitucionales (síntomas B) y múltiples lesiones hipermetabólicas en hígado y bazo y captación difusa en médula ósea con pequeñas lesiones líticas en los estudios iniciales, con una respuesta completa a tratamiento esteroideo.
- Se realizó una revisión de diferentes entidades con afectación hepatoesplénica junto con afectación ganglionar, planteándose como diagnósticos diferenciales las siguientes enfermedades:

Tratamiento y evolución

La paciente, tras realización de biopsia de adenopatía axilar en centro médico privado, inició tratamiento con prednisona 60mg en enero de 2021, con pauta descendente cada 3 días. Coincidiendo con dicho tratamiento la paciente no solo notó resolución de los síntomas sino que tal y como se objetivó posteriormente en nuestro centro, se habían reducido notablemente las lesiones hepatoesplénicas con normalización morfometabólica de la mayoría de las lesiones que presentaba en el estudio inicial.

Discusión, conclusiones o interés del caso

Ante el conjunto de información del caso clínico tuvimos en cuenta una serie de datos:

- La paciente presentaba en noviembre síntomas B y elevación de reactantes de fase aguda (VSG, hipergammaglobulinemia, PCR, ferritina) con normalización en febrero. Llamó la atención la eosinofilia leve en médula ósea (10%) y en sangre periférica (630/mm³) en febrero que anteriormente no presentaba.
- Un SLP crónico (fenotipo de LLC) con baja carga tumoral y sin linfocitosis en sangre periférica, sin criterios de tratamiento a pesar de la indicación del centro médico privado. Cumpliría criterios diagnósticos de linfocitosis B monoclonal ya que el tamaño de las adenopatías detectadas en el estudio de PET/TC son inferiores a 1,5cm y presenta linfocitosis clonal B de <5x10⁹/l.
- Presencia de algunos granulomas no caseificantes en biopsia ganglionar, si bien no es un hallazgo específico.
- Disociación entre el diagnóstico de Linfoma de célula pequeña con adenopatías subcentrímetras y por el contrario, importantes síntomas constitucionales (síntomas B) y múltiples lesiones hipermetabólicas en hígado y bazo y captación difusa en médula ósea con pequeñas lesiones líticas en los estudios iniciales, con una respuesta completa a tratamiento esteroideo.
- Se realizó una revisión de diferentes entidades con afectación hepatoesplénica junto con afectación ganglionar, planteándose como diagnósticos diferenciales las siguientes enfermedades:

Grupo	Grupo
Hematológicas	Linfoma (ej.: linfoma T hepatoesplénico) Leucemia (ej.: sarcoma mielóide) Mieloma múltiple Amiloidosis
Infecciosas	Tuberculosis Enfermedad de Castleman Pneumocystis jirovecii Candidiasis Infección crónica por virus Epstein-Barr Leishmaniasis
Autoinmunes	Sarcoidosis
Neoplásicas	Metástasis de tumores sólidos
Otros	Síndrome hemofagocítico Enfermedad de Gaucher Peliosis

Con la información derivada de las distintas pruebas diagnósticas, en conjunto con la rápida resolución de los síntomas y de las lesiones tras una pauta corta de esteroides, así como la presencia y normalización de reactantes de fase aguda y la eosinofilia se planteó la sarcoidosis como diagnóstico más plausible.

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la presencia de granulomas no caseosos. Dado que no es un signo específico de sarcoidosis hay que descartar otros trastornos como infecciones por micobacterias, hongos o neoplasias malignas. Aunque la frecuencia de afectación pulmonar como cuadro clínico inicial es de hasta un 95%, existe un 12% y 7% donde la afectación inicial es hepática y esplénica. La anemia e, incluso, la presencia de alguna linfadenopatía no torácica estarían presentes hasta en un 20% de los enfermos. El diagnóstico de sarcoidosis se puede realizar sin confirmación histopatológica en el caso de presentaciones muy características (síndrome de Löfgren, síndrome de Heerfordt, o adenopatías hiliares bilaterales asintomáticas). En cualquier otro caso se deben buscar órganos afectados accesibles para biopsia, demostración histopatológica de granulomas no caseificantes, exclusión de otras causas de granulomas, documentación de afectación de al menos un órgano adicional y exclusión de enfermedades granulomatosas multisistémicas.

En nuestro caso, se cumplirían los criterios, y la presencia de granulomas en la biopsia ganglionar apoyaría este diagnóstico, si bien este es un hallazgo inespecífico que se puede observar en otras enfermedades, entre ellas las hematológicas. Se consultó el caso con Medicina Interna, y dada la ausencia de lesiones y de síntomas en el momento actual, se decidió mantener una actitud expectante, y repetir la biopsia en el caso de reaparición de lesiones para confirmar el diagnóstico.

La sarcoidosis es uno de los diagnósticos diferenciales clásicos con los linfomas, dada la presencia de síntomas B, la respuesta a esteroides, y la aparición de lesiones en territorios linfáticos. En este caso, la presencia de un SLP con baja carga tumoral y la presencia de lesiones con captación elevada en PET, poco propias de este tipo de patologías, nos llevó a sospechar que había otro proceso de base que estaba produciendo la sintomatología. En los SLP crónicos es muy importante realizar una evaluación inicial minuciosa en caso de sospecha de sintomatología derivada de los mismos para establecer si el paciente cumple criterios de tratamiento.

Bibliografía

Tomasian et al, (2015). Hematologic Malignancies of the Liver : Spectrum of Disease. RadioGraphics 2015 ; 35 : 71-86.

Jameson et al, (2019). Harrison. Principios de Medicina Interna. 20 edición. Mc Graw Hill. Cap 360 [p 2600]
De la Serna et al (2019). Preguntas clave en Leucemia Linfocítica crónica. Mallorca. Permanyer.

Marchelle et al, (2004). Concurrent Focal Hepatic and Splenic Lesions. A pictorial Guide to Differential Diagnosis. J Comput Assist Tomogr 2004 ; 28 :605-612.

Parte 3. Casos Clínicos - Citológicos

CUADRO CATARRAL Y HEPATOESPLENOMEGALIA EN LACTANTE.

Acevedo García, R.M.1 Bourgeois García, M.1 Golvano Guerrero, E.M.1 Jiménez García, M.T.1 González García, H.2 Herraiz Cristóbal, R.2 Moreno Carrasco, J.L.2 Bombín Canal, C.1 Cebeira Moro, M.J.1 De La Fuente Graciani, I.1 Gómez García, L.M.1 Pérez González, S.1 García de Coca, A.1 Cuello García, R.1 Caballero Berrocal, J.C.1 Pérez Martínez, C.1 García Bacelar, A.1 Tamayo Velasco, Á.1 Herrera Robles, K.A.1 Peñarrubia Ponce, M.J.1

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Servicio de Hematología y Hemoterapia¹. Servicio de Pediatría²

CASO CLÍNICO:

HISTORIA CLÍNICA:

Mujer de 20 días de vida, que presenta cuadro catarral con tos y mucosidad de 3 días de evolución. Al acudir al Servicio de Urgencias, se objetiva fiebre de 39°C, asociada a disminución de la ingesta y 2 vómitos. Deposiciones y diuresis normales.

Antecedentes familiares: Padres y hermanos sanos.

Antecedentes personales: Madre con SARS-CoV-2 positivo en el momento del parto, la lactante resulta negativa.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Temperatura: 37.9 °C FC: 173 l/min FR: 50 r/min SatO₂: 98% TA: 75/45 mmHg

Cabeza y cuello: Se palpan dos bultomas parietales escasamente móviles, ligeramente deprimibles de 1x1 cm en región parietal izquierda y occipitoparietal derecha. Se palpan adenopatías axilares e inguinales bilaterales. No adenopatías a otros niveles.

Auscultación cardíaca y pulmonar dentro de la normalidad.

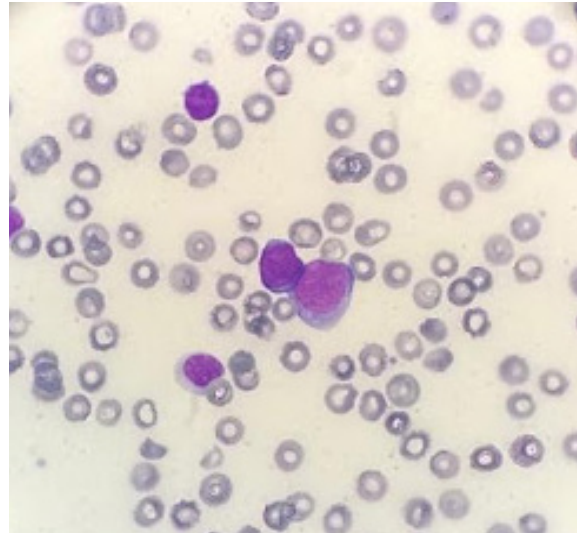
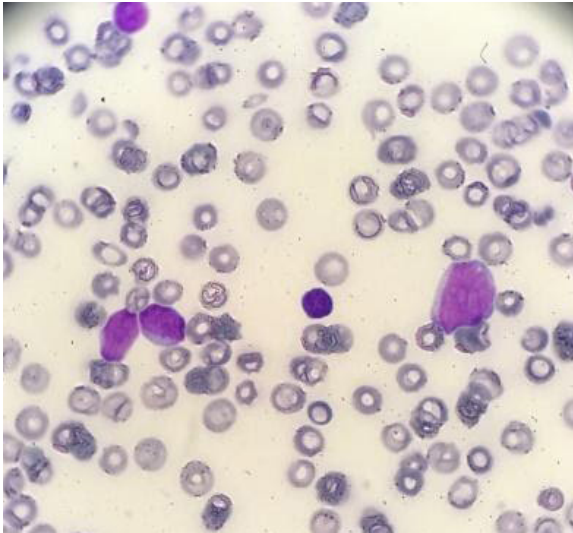
Abdomen: Blando y depresible. Se palpa hepatomegalia dura de 4 cm. Esplenomegalia 5 cm.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

ANALÍTICA DE INGRESO:

-Hemograma: Hb 11.4 g/dL, Leucocitos $93.36 \times 10^3/\mu\text{L}$, Linfocitos absolutos $63.30 \times 10^3/\mu\text{L}$, Monocitos absolutos $20.44 \times 10^3/\mu\text{L}$, Neutrófilos absolutos $9.54 \times 10^3/\mu\text{L}$, Plaquetas $35 \times 10^3/\mu\text{L}$.

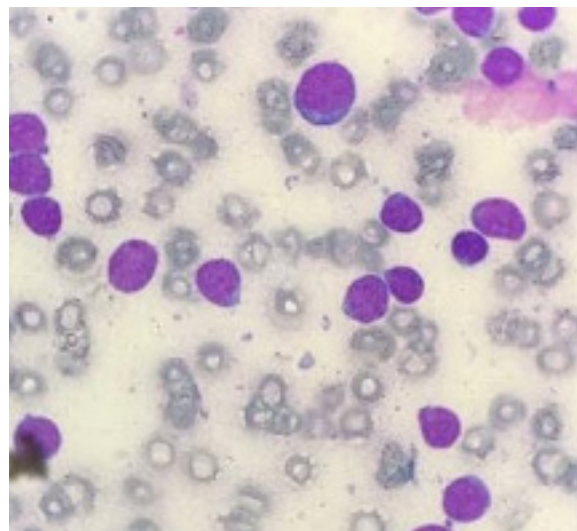
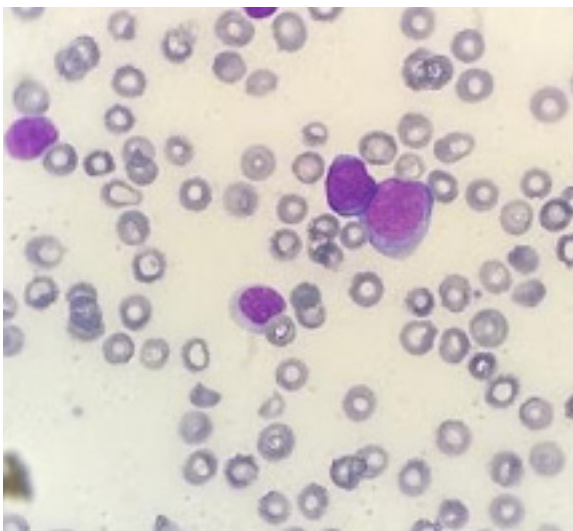
-Frotis de sangre periférica: Anisopoiquilocitosis 1+. Se observan células anómalas con gran relación núcleo-citoplasma y presencia de nucléolos.



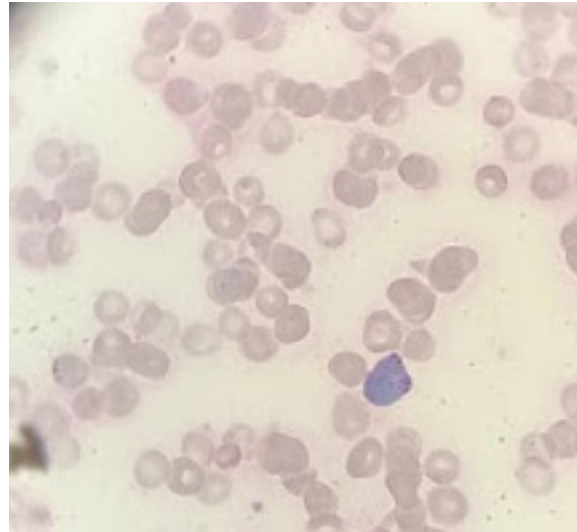
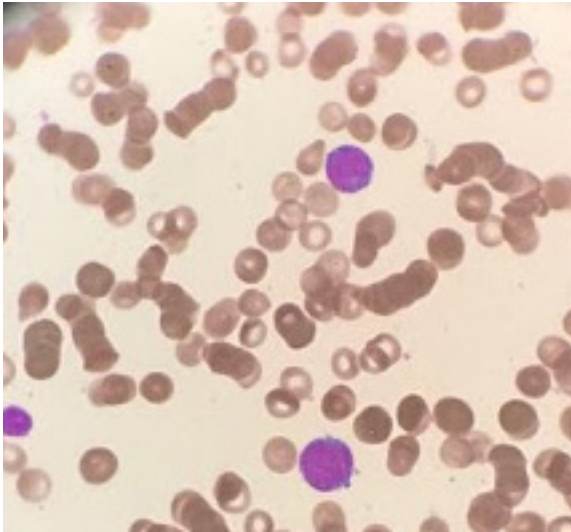
-Bioquímica: Glucosa 84 mg/dL, Creatinina 0.36 mg/dL, Bilirrubina total 2.43 mg/dL, Bilirrubina directa 1.85 mg/dL, LDH 1274 U/l, Urato 12.6 mg/dL, Fósforo 7 mg/dL, Magnesio 1.7 mg/dL, PCR 46.6 mg/L.

ESTUDIO MEDULA ÓSEA:

-MIELOGRAMA: Se observa una infiltración masiva por 99% de blastos, de los cuales se pueden diferenciar dos poblaciones: 54% de blastos de pequeño tamaño, con relación núcleo citoplasma muy disminuida, el contorno nuclear es regular con cromatina ligeramente condensada con nucléolo poco evidente; y 45% de blastos de mediano tamaño, citoplasma basófilo agranular, con relación núcleo citoplasma disminuida, núcleo en su mayoría de contorno regular cromatina laxa y presencia de 2 nucléolos.



-CITOQUÍMICA: Ambas poblaciones de blastos son PAS positivo y peroxidasa negativos.



-INMUNOFENOTIPO: La reactividad de las células blásticas (88%) frente a los distintos marcadores fue: Antígenos precursores: CD34+/- (33%), TdT+d, CD38+, CD45+d. Antígenos B: CD19+D/+ (39%), CD10-, CD20-, CD79a+, CD22+, CD81+d, CD58+, CD24-/+ (26%), CD21-. Antígenos T: CD3-, CD7-. Antígenos mieloides: CD13-/+D (16%), CD33-/+D (5.5%), CD117-, CD66c-, CD123+, MPO-. Fenotipo compatible con Leucemia Aguda Linfoblástica Pro-B (Estadio I EGIL).

-CITOGÉNÉTICA: Cariotipo 46XX.

-BIOLOGÍA MOLECULAR: Traslocación t(4;11) MLL positivo (37634.5 copias). FLT3-ITD, FLT3-TKD, NPM1, IDH1, IDH2 no mutados.

ESTUDIO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR):

-Citometría de flujo: En la muestra de LCR se detectan un número absoluto de 2.7 células/ μ L que se distribuyen en: 52.4% de blastos, 4% de Linfocitos T, 43.6% de Monocitos. Fenotipo de los blastos: CD19+, CD15+, 7.1-/+ (16%), CD34-/+ , CD10-, CD38-, CD20-, CD45+.

DIAGNÓSTICO:

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA PRO -B MLL +.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:

La paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos para monitorización e hiperhidratación con pauta de 180-200 ml/kg/día y tratamiento con Rasburicasa, por hallazgos compatibles con síndrome de lisis tumoral al ingreso.

Según los hallazgos del frotis de sangre periférica, se realiza aspirado de médula ósea, con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda PRO-B MLL+ y se inicia tratamiento quimioterápico según protocolo INTER-FANT-06 (Vincristina 1.5 mg/m², Citarabina 75 mg/m², Daunorrubicina 30 mg/m², Asparraginasa-Pegilada 1500 mg/m², Prednisona 60 mg/m²).

También se administra tratamiento periódico con Triple Terapia Intratecal (Metotrexato, Citarabina e Hidrocortisona) por infiltración de LCR al diagnóstico.

Se realizan mielogramas de control en los días +7, +14 y +30, que resultan poco valorables desde el punto de vista morfológico por la obtención de escaso grumo medular. Sin embargo, en el estudio inmunofenotípico del día +30 se observa.

En el momento actual, la paciente se encuentra en respuesta completa con enfermedad mínima residual 10⁻² en el estudio del día +30

DISCUSIÓN:

La leucemia neonatal se define como aquella que tiene lugar en los primeros 28 días de vida. Esta enfermedad representa menos del 1% de las leucemias en la infancia.

La leucemia neonatal más frecuente es la que se asocia al síndrome de Down, que normalmente se presenta como una hematopoyesis anormal transitoria.

Se puede presentar como: Leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia aguda de fenotipo mixto o, más raramente, como neoplasia de células dendríticas. Dos tercios de estos pacientes se presentan como leucemia mieloblástica aguda.

Los signos clínicos más comunes de este tipo de enfermedades son la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia y las lesiones cutáneas. En el 50% de los casos, se observa infiltración del sistema nervioso central. El diagnóstico diferencial de la leucemia neonatal incluye las reacciones leucemoides (se observan frecuentemente en los neonatos pretérmino o cuando existe corioamnionitis materna o sepsis neonatal), el neuroblastoma estadio IV y la hematopoyesis anormal transitoria.

Con respecto a las alteraciones genéticas, el reordenamiento del gen KMT2A (gen MLL) es el que con más frecuencia se asocia a la leucemia aguda monocítica.

Esta leucemia se asocia a mal pronóstico y a una alta mortalidad, más acusada en la leucemia linfoblástica aguda.

El tratamiento consiste en quimioterapia ajustando las dosis a la edad, y el riesgo de toxicidad y de recaída es mucho mayor en este tipo de leucemia que en aquella que afecta a niños de mayor edad.

BIBLIOGRAFÍA:

Van der Linden MH, Creemers S, Pieters R. Diagnosis and management of neonatal leukaemia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicina* 17 (2012) 192-195.

Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2018, 182, 170-184.

Sande JE, Arceci RJ, Lampkin BC. Congenital and Neonatal Leukaemia. *Seminars in Perinatology*, Vol 23, No 4 (August), 1999: pp 274-285.

Bresters D, Reus ACW, Veerman AJP et al. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. *British Journal of Haematology*, 2002, 117, 513-524.

EOSINOFILIA COMO CLAVE EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE UNA LMA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Rey-Búa, B1; López-Cadenas, F1; de Cabo, E2; Valerdiz, S3; González, V1; Gutiérrez, NC1; González, T1; Yeguas, A1; Vidriales, MB1; Palomino, D1; Cabero, A1; Fonseca, M1; Azibeiro, R1; Díez Campelo, M1

1Servicio de Hematología, Complejo Universitario Asistencial de Salamanca, Salamanca

2Servicio de Hematología, Hospital El Bierzo, Ponferrada

3Servicio de Anatomía patológica, Hospital El Bierzo, Ponferrada

Introducción:

La eosinofilia es una alteración frecuente del hemograma. Se define como la presencia de más de un 3-5% de eosinófilos (siempre que supongan $>500/\text{mm}^3$) y se ha clasificado de forma un tanto arbitraria en leve (hasta $1500/\text{mm}^3$), moderada ($1500-5000/\text{mm}^3$) y grave ($>5000/\text{mm}^3$) sin que necesariamente exista una correlación directa entre la cifra de eosinófilos y la etiología diagnóstica o la afectación tisular resultante. En la mayor parte de los casos, la eosinofilia es secundaria a un proceso no-hematológico (alergias, fármacos, parasitosis, infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes) que se deben descartar antes de sospechar una eosinofilia primaria. Este último grupo es mucho menos numeroso, pero supone un verdadero reto diagnóstico. Así, hay eosinofilia que aparecen en el contexto de alteraciones "molecularmente definidas" principalmente como resultado de genes fusión con actividad tirosin-quinasa (neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamiento de PDGFRa, PDGFRb o FGFR1 o con PCM-JAK2, entre otras) y otras de carácter clonal, pero sin objetivarse una lesión molecular que las defina (leucemia eosinofílica crónica) o acompañando a otra entidad hematológica (NMPc, LMC Ph +, SMD/SMP, SLP-T). En relación a las hemopatías agudas mieloides, la eosinofilia aparece principalmente en las LMA CBF, siendo especialmente típica en los casos con inv16 / t(16;16) donde ha sido profusamente descrita. Al margen de éstas, la eosinofilia aparece de forma muy infrecuente en las LMA.

Historia clínica/anamnesis:

mujer de 30 años sin AP de interés ni tratamiento habitual. Acude a urgencias presentando astenia marcada y aumento del perímetro abdominal con ganancia ponderal de 5kg en las semanas previas. Así mismo refiere, infecciones respiratorias de repetición el último mes. No ha iniciado recientemente ningún tratamiento ni ha viajado al extranjero.

Exploración física:

Regular estado general. Era patente la palidez cutáneo-mucosa. Así como hipoventilación bibasal pulmonar y hepatoesplenomegalia con abdomen distendido y semiología ascítica. Importante edema hasta ambas rodillas.

Pruebas complementarias:

Ante esta clínica, se solicitó una primera analítica general:

- Hemograma: Hb 9.6 g/dL, Hematocrito 29.1 %, Reticulocitos $51.30 \times 10^9/\text{L}$, Leucocitos $17.45 \times 10^3/\mu\text{L}$, Neutrófilos $6.72 \times 10^3/\mu\text{L}$, Linfocitos $4.65 \times 10^3/\mu\text{L}$, Monocitos $1.81 \times 10^3/\mu\text{L}$, Eosinófilos $4.14 \times 10^3/\mu\text{L}$, Basófilos $0.02 \times 10^3/\mu\text{L}$, Plaquetas $99.0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Ante anemia y trombocitopenia + leucocitosis se amplió frotis de sangre periférica (SP):

Serie roja: Anemia arregenerativa con poiquilocitosis y ocasionales dacriocitos. Se observan 2 EB/100CB. Serie blanca: S-36%, Eo-26% (displásicos), Ba-1%, Linf-11%, Mo-1%, Cay-15%, Meta-3%, Mielo-1%, Blastos 5% (sin granulación). Conclusión: Leucocitosis con neutrofilia, desviación izquierda, eosinofilia y blastos, compatible con hemopatía aguda.

-Bioquímica: Urato 8.0 mg/dL, Creat 1.11 mg/dL, LDH 525. Resto normal

-Imagen: Ante los hallazgos clínicos: Se solicitaron ECO / TC abdominal que pusieron en evidencia la presencia de derrame pleural bilateral, derrame pericárdico, ascitis de gran cuantía, y marcada hepato-esplenomegalia (22 cm de diámetro CC).

Bajo la sospecha de LMA, se realizó estudio de médula ósea (MO):

-Mielograma: Aspirado dificultoso, con escaso grumo medular. Celularidad adecuadamente valorable sobre impronta de BMO. Se observa infiltración blástica mieloide (>20%) con eosinofilia dismórfica (granulación preeosinófila, núcleo de aspecto monocitoide) y disgranulopoyesis. Sugiere de LMA con eosinofilia. Posible LMA inv(16).

-CMF MO: 15% Blastos CD34+, TdT-, CD117+HET, HLA-DR+, CD33+, CD64-, CD45+, CD2+-. Otras poblaciones: Eos:27.58%, Ly 11.6%, SGr 44.4%, SMon 0.49% (93% IREM+) S Roj-1.95%, Mastocitos 0.08% (75% CD25+/2% CD2+).

-Biopsia MO: Cilindro MO ocupado casi en su totalidad por una proliferación de células de mediano tamaño con presencia de nucleolo (MPO+, CD34+, CD117+) con pequeños grupos aislados de células pequeñas de núcleo hiperromático correspondiente a serie roja. Aumento de la trama reticulínica (MF3). Compatible con Leucemia Mieloide Aguda.

- CTG/BM: Ante LMA se solicitó FISH LMA (C-8, 11q23-MLL, 7q, 5q) y dada la eosinofilia se añadió sonda inv(16), t(8;21) y t(9;22): Todas resultaron negativas. El cariotipo salió posteriormente y fue normal: 46,XX[20]. Entre los estudios de Biología Molecular, ante el cuadro clínico (hepatoesplenomegalia, fibrosis MO (MF-3) se descartaron mutaciones en JAK2/CALR/MPL. Si bien, la eosinofilia dismórfica tanto en periférica como en MO nos llevó a solicitar el despistaje de reordenamientos PDGFRa y PDGFRb (por PCR) advirtiéndose positivo el primero (se detecta gen fusión FIP1L1-PDGFRalfa exón 8A)

Diagnóstico final:

LMA con reordenamiento de PDGFRa-FIP1L1

Tratamiento:

Ante la eosinofilia, leucocitosis, el derrame pleural/ascitis y las megalias se inició tratamiento con esteroides e hidrea. Tras la detección de FIP1L1-PDGFRalfa se decidió iniciar IMATINIB inicialmente 400mg/día. A los 7 días, la leucocitosis había desaparecido, así como la eosinofilia y los blastos en SP. Tras dos semanas, se descendió dosis a 200mg/día. Se reevaluó con MO en el día +21 de tratamiento (monoterapia IMATINIB) observándose respuesta parcial (8% blastos por morfología / EMR + (0.04%) por CMF. Además, adecuada evolución de megalias y derrames pleural/pericárdico/ascítico. La siguiente evaluación MO un mes después a la previa ya era de RC con EMR- por CMF (PCR + FIP1L1-PDGFRalfa). Manteniéndose desde entonces de forma indefinida IMATINIB 100mg. En última revisión: 8 meses tras diagnóstico ya no se identifica FIP1L1-PDGFRalfa (Respuesta molecular) y la paciente se mantiene asintomática hasta el día actual (1 año y 4 meses tras el diagnóstico)

Discusión, conclusiones e interés del caso:

La eosinofilia tanto en SP como en MO puede aparecer en algunos tipos de LMA. Se ha relacionado especialmente con la presencia de translocaciones subyacentes del "core binding factor" (CBF), principalmente inv(16) o t(16;16) y menos frecuentemente t(8;21). Así, ante una sospecha de LMA con eosinofilia en SP y/o MO lo primero que debe hacerse es descartar estas alteraciones citogenéticas. Fuera de esta etiología, la eosinofilia es un hallazgo excepcional, y debe estudiarse la presencia del reordenamiento del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) que supone menos del 1% de las LMA.

Respecto a las alteraciones de PDGFR destacan el reordenamiento FIP1L1-PDGFRa (translocación 4q12) (cuya forma de presentación habitual es la de una NMPC con fibrosis y/o monocitosis y marcada eosinofilia madura tanto en SP como en MO y de forma mucho más infrecuente en el contexto crisis blástica mieloide (como nuestro caso) o linfóide) y numerosas translocaciones afectando a PDGFRb (la más frecuente ETV6-PDGFRb). Al contrario que en las LMA con inv16 o t(16;16) donde la eosinofilia en SP puede estar ausente y es más evidente en MO (eosinófilos inmaduros con coexistencia de granulocitosis basofílica y pre-eosinofílica y núcleo monocitoide) en las neoplasias con reordenamiento PDGFR, la eosinofilia madura en sangre periférica está presente de forma prácticamente universal (especialmente en PDGFRa) sin que se haya descrito una morfología eosinofílica concreta.

El diagnóstico de las translocaciones que afectan a PDGFR deben descartarse en todo paciente con blastos y eosinofilia en los cuales no se haya podido demostrar la presencia de translocaciones CBF. Es necesario reseñar que su diagnóstico precisa de un alto índice de sospecha, principalmente las relacionadas con PDGFRa, pues este reordenamiento no es objetivable en el cariotipo convencional y las sondas FISH que lo identifican no forman parte de los protocolos citogenéticos diagnósticos iniciales.

En cuanto al tratamiento, las LMA CBF se tratan mediante protocolos de quimioterapia intensiva, resultando en unas tasas favorables de respuesta y supervivencia global, dada la sensibilidad adecuada a la quimioterapia. Sin embargo, en el caso de las LMA con reordenamiento PDGFR, dada su presentación infrecuente, el enfoque terapéutico no está tan claro.

Desde hace años se conoce el papel del Imatinib como tratamiento de las neoplasias mieloides/linfoides con reordenamiento PDGFR, si bien, este es especialmente evidente en el contexto de neoplasias crónicas y no hay demasiada experiencia en la crisis blástica. La serie más larga y mejor estudiada en este contexto, de Metzgeroth et al., incluía 12 pacientes con LMA y reordenamiento en PDGFR (10 eran PDGFRa), mostrando supervivencias globales >80% y frecuentes respuestas moleculares completas y mantenidas con imatinib. Si bien, otros casos descritos no han reflejado unos resultados tan espectaculares, principalmente en aquellos casos que asocian al reordenamiento PDGFR otras alteraciones citogenéticas.

Con todo ello, la evidencia biológica y clínica actual, apoya el tratamiento inicial con imatinib en monoterapia en todos aquellos casos en los que se haya identificado reordenamiento de PDGFRa/b, también en el contexto de crisis blástica (principalmente en aquellos casos con hemopatías agudas de novo y sin complejidad clonal). El papel de la quimioterapia intensiva quedaría relegado como tratamiento de rescate en el pequeño número de pacientes que no responda o recaiga a imatinib.

Nuestro caso pone en relieve la necesidad de sospechar y descartar siempre el reordenamiento PDGFR en toda hemopatía mieloide aguda sin translocaciones típicas CBF, más teniendo en cuenta que su presencia (PDGFRa) no se detecta en el cariotipo convencional. Su detección implica un cambio radical en el enfoque terapéutico ya que sustituiría a la quimioterapia intensiva y posible aloTPH, por un tratamiento oral con imatinib en monoterapia con excelentes resultados.

Bibliografía

Leonard Naymagon et al, Eosinophilia in acute myeloid leukemia: Overlooked and underexamined. Blood Reviews 36, (2019) 23-31

Metzgeroth G, Schwaab J, Gosenca D, et al. Long-term follow-up of treatment with imatinib in eosinophilia-associated myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFR rearrangements in blast phase. Leukemia. 2013;27(11):2254-2256

Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndromes: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol. 2009;124: 1319-1325

LINFOMA PLASMABLÁSTICO Y TRASPLANTE RENAL: LA INMUNOSUPRESIÓN COMO ESCENARIO

A. García Bacelar, M. Bourgeois García; E. Golvano Guerrero, L.M Gómez García, I. De la Fuente Graciani, C. Pérez Martínez, R. Acevedo García, A. Tamayo Velasco, C. Bombín Canal, M.J. Cebeira Moro, A. García de Coca, R. Cuello García, S. Pérez González, J. C Caballero Berrocal, K. Herrera Robles, M. J Peñarrubia Ponce.

INTRODUCCIÓN:

El Linfoma Plasmablástico (LPB) fue descrito por primera vez en 1997 por Delecluse et al, como un subtipo de Linfoma No Hodgkin (LNH) de alto grado histológico, agresivo y poco frecuente, cuya mediana de supervivencia se estima entre los 5 y 15 meses.

Afecta predominantemente a pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, en quienes constituye una entidad definitoria de SIDA, aunque en los últimos años se ha descrito en otros estados de inmunosupresión como en los receptores de trasplante.

Es frecuente la presencia de infección por el virus de Epstein Barr (VEB) que ejerce una importante función transformadora y oncogénica, favoreciendo la inhibición de genes supresores de tumor y el escape de los linfocitos B del proceso de apoptosis. La presencia de reordenamiento del gen MYC y la negatividad para el VEB se han correlacionado con peores resultados.

La infiltración de la médula ósea se detecta hasta en un 30% de los casos, mientras que la presentación primaria ganglionar es poco frecuente, excepto en pacientes trasplantados en los que también se ha observado predilección por la afectación cutánea.

Desde el punto de vista diagnóstico, el LPB presenta una morfología e inmunofenotipo característicos, pero su solapamiento con otros subtipos de LNH y algunas formas de mieloma múltiple el diagnóstico puede ser complejo.

Morfológicamente muestran una proliferación difusa de células que se asemejan a inmunoblastos, con citoplasma amplio y núcleo central con nucléolo prominente.

La inmunohistoquímica es esencial y se han propuesto requisitos mínimos que incluyen las tinciones para CD20, CD138, CD38, Ki67 mayor del 60% y expresión del VEB.

El mejor conocimiento de las características biológicas indica que es necesario explorar la utilidad de fármacos dirigidos que ayuden a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

MÉTODOS E HISTORIA CLÍNICA:

Revisión descriptiva en el que se evalúa un caso de Linfoma Plasmablástico en paciente con estado de inmunosupresión. Presentamos el caso de una mujer de 66 años con antecedente de enfermedad renal crónica por glomerulonefritis IgA, que precisó trasplante renal de donante cadáver.

La paciente ingresa en nefrología por síndrome febril persistente a pesar de tratamiento antibiótico, realizándose en el ingreso interconsulta al Servicio de Hematología por anemia, trombopenia y hallazgo de adenopatías múltiples retroperitoneales y lesiones esplénicas en TAC.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

GENERAL: ECOG 1, Glasgow 15/15, importante caquexia con palidez mucocutánea y signo de pliegue que indica deshidratación.

CABEZA Y CUELLO: cicatriz correspondiente con extirpación de carcinoma basocelular de localización fronto-temporal izquierda. No ingurgitación yugular, no adenopatías. Orofaringe sin exudados ni petequias.

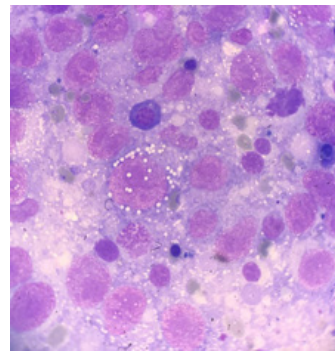
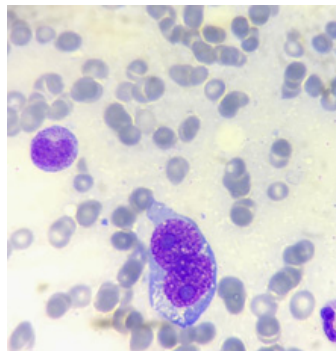
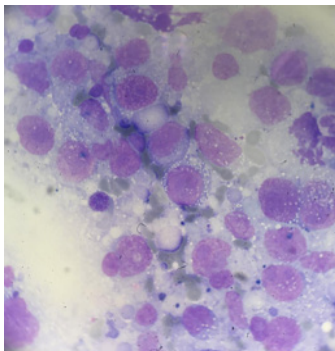
TÓRAX: arrítmica con FA de novo, no soplos. En auscultación pulmonar murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos.

ABDOMEN: blando, depresible y globuloso. Esplenomegalia de dos dedos de través del reborde costal, no signos de irritación peritoneal.

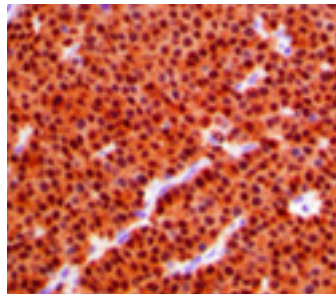
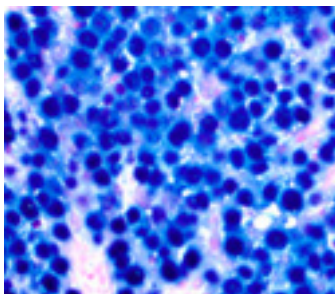
EII: en extremidad superior izquierda FAVI normofuncionante. En extremidades inferiores no edema, no signos de TVP.

RESULTADOS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Se realiza aspirado de médula ósea que evidencia infiltración por células de aspecto inmaduro. La biopsia muestra resultado compatible con infiltración por linfoma plasmablástico (CD20-, CD30+, CD38+, CD138+, MUM1+). La anatomía patológica era EBER-ISH positivo en la mayoría de las células neoplásicas.



Aspirado de médula ósea.



EBER-ISH y MUM-1 positivos en AP.

De forma paralela, en las analíticas de control destacaba hiperferritinemia, hipertrigliceridemia así como fenómenos de hemofagocitosis aislada con abundantes histiocitos en médula ósea siendo compatible con síndrome hemofagocítico, mientras que la PCR para DNA de VEB fue positiva.

DIAGNÓSTICO:

- Linfoma plasmablastico (CD20-, CD30+, CD38+, CD138+, MUM1+). EBER-ISH positivo.
- Infección con PCR positiva para Virus Epstein Barr.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO:

Tras realización de diagnóstico, finalmente inicia tratamiento con esquema V-EPOCH (bortezomib, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y adriamicina) asociado a Rituximab semanal para el tratamiento de la infección por VEB.

La paciente recibe 3 ciclos de V-EPOCH, presentando como incidencia trombopenia que dificultaba el manejo de anticoagulación de FA no valvular. Tras recibir el último ciclo la paciente presenta un cuadro importante de gastroenteritis con deposiciones líquidas y sin aislamiento microbiológico, que condiciona analíticamente un incremento de los reactantes de fase aguda, fracaso agudo renal pre-renal con creatinina de hasta 4,5 mg/dl e hiperpotasemia grave que precisó tratamiento intensivo con exitus letalis tras 48 horas.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN DEL CASO:

El Linfoma plasmablastico a pesar de los avances en su reconocimiento, sigue suponiendo un reto terapéutico y desafío diagnóstico con un tratamiento agresivo y mal pronóstico. Desde el punto de vista diagnóstico, la superposición con otros LNH y algunas formas de mieloma obliga a realizar un extenso diagnóstico diferencial. Es importante relacionar los hallazgos analíticos así como el inmunofenotipo, siendo imprescindible realizar un estudio clínico y de inmunohistoquímica amplio.

Nuestro caso pretende mostrar como en los últimos años se han descrito cambios en su epidemiología y presentación clínica, siendo nuestra paciente VIH-negativo, VEB positivo y con presentación clínica poco habitual al ser paciente trasplantada renal con estado de inmunosupresión con Sirolimus.

BIBLIOGRAFÍA:

a.Linfoma plasmablastico: una entidad de difícil clasificación. A propósito de un caso. ais González Brun, Javier Alves Ferreira, Eugenia García Fernández, Blanca Vicandi Plaza, Pilar Gómez Prieto, Laura Rojas Scheffer, Belén Goiburú Chenú. Hospital Universitario La Paz.

b.Linfoma plasmablastico. Plasmablastic lymphoma. Rubén Fernández-Álvarez, Juan-Manuel Sancho, Josep-María Ribera, a Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Asturias, España. b Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España.

c.The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. Jorge J. Castillo,¹ Michele Bibas,² and Roberto N. Miranda³. ¹Division of Hematologic Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA; ²Department of Clinical Research, Hematology, Lazzaro Spallanzani National Institute for Infectious Diseases, Rome, Italy; and ³Department of Hematopathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

TERCER CAPÍTULO: Comunicaciones presentados en formato póster Parte 1. Comunicaciones orales

IMPLICACIÓN DEL D-DÍMERO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA NEUMONÍA POR SARS-COV-2.

Acevedo García, R.M. Bombín Canal, C. Cebeira Moro, M.J. De La Fuente Graciani, I. Gómez García, L.M. Pérez González, S. Caballero Berrocal, J.C. Golvano Guerrero, E.M. Bourgeois García, M. García de Coca, A. Cuello García, R. Pérez Martínez, C. García Bacelar, A. Tamayo Velasco, Á. Herrera Robles, K.A. Peñarrubia Ponce, M.J

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

INTRODUCCIÓN:

El D-Dímero (DD) es un producto de la degradación de la fibrina que se genera durante la fibrinólisis.

El DD no es específico de trombosis, ya que existen distintas condiciones fisiológicas en las cuales puede encontrarse elevado.

El nuevo coronavirus se reportó por primera vez en Wuhan (China), a finales de Diciembre de 2019. El virus se ha denominado SARS-CoV-2 y la enfermedad que causa se conoce como enfermedad por COVID-19.

Hay estudios que sugieren que el COVID-19 puede producir un estado de hipercoagulabilidad y que la trombosis microvascular pulmonar desempeña un papel importante en la insuficiencia respiratoria progresiva que presentan estos pacientes.

Estos pacientes presentan una activación patológica de la trombina, observándose un estado protrombótico, siendo el D-Dímero el parámetro más apropiado para reconocer este estado trombofílico.

Según estudios realizados a partir de pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 en el área de Wuhan en China han demostrado que el D-Dímero es un índice pronóstico relevante de mortalidad.

Dichos estudios indican que cifras de D-Dímero superiores a 1.000 ng/dl se asocian con un riesgo 18 veces superior de mortalidad.

OBJETIVOS:

- Relación entre los niveles de D-Dímero por encima de 1.000 ng/dl con el aumento de la mortalidad en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.
- La aparición de un evento tromboembólico, en relación con la toma de anticoagulación previa al ingreso.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio retrospectivo observacional realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el que se recogieron 166 pacientes que fueron ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 y se les solicitó el estudio del D-Dímero desde Marzo de 2020 a Junio de 2020.

RESULTADOS:

En nuestro estudio, la mediana de edad fue 68 años (31;98). El 56% eran varones y el 46% mujeres.

El 43.4% (72 pacientes) presentaban unos niveles de D-Dímero por encima de 1.000 ng/dl. El 21.7% (36 pacientes) presentaban unos niveles de D-Dímero por encima de 3.000 ng/dl y el 7.2% (12 pacientes) presentaban valores extremos por encima de 20.000 ng/dl.

El 9.6% (16 pacientes) de los pacientes estaban tomando algún tipo de anticoagulante previo al ingreso, el 5.4% tomaban Acenocumarol (Sintrom®) y el 4.2% estaban siendo tratados con algún Anticoagulante Oral de Acción Directa.

Paradójicamente, tan sólo el 1.2% de los pacientes presentaron un evento tromboembólico durante el ingreso, con unos niveles de D-Dímero por encima de 1.000 ng/dl, habiendo recibido tratamiento anticoagulante profiláctico.

La mortalidad global en nuestro estudio fue del 24.7% (41 pacientes). Se observó que el 87.8% (36 pacientes) presentaban unos niveles de D-Dímero superiores a 1.000 ng/dl y, de ellos, el 17% (7 pacientes) estaban tomando algún tipo de anticoagulante previo a ingreso.

CONCLUSIONES:

El impacto pronóstico del D-Dímero en la morbi-mortalidad de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ha producido un incremento de su solicitud durante los últimos meses.

En nuestro estudio, la elevación de las cifras de D-Dímero por encima de 1.000 ng/dl se ha correlacionado con una peor evolución clínica y un aumento de la mortalidad y, tan sólo el 1.2% de los pacientes presentaron un evento tromboembólico.

A pesar de los niveles aumentados de D-Dímero, no se observaron eventos tromboembólicos en nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

•Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020 Apr 3.

•Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506.

•Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844-847.

ADMINISTRACIÓN DE VIDAZA SUBCUTÁNEO Y VELCADE SUBCUTÁNEO DOMICILIARIO

Erik De Cabo López, Josefina Galende del Canto, Carmen Aguilera Sanz, Marta Megido Lahera, Alicia Smucler Simonovich, Sheila Bodelon Gago, Carlos A. Cuenca Aprell, D. Presa Morales

Servicio Hematología Hospital El Bierzo

En Mayo del 2017 se inicia, en colaboración con el servicio de Farmacia Hospitalaria y el servicio de Hospitalización a Domicilio un programa de administración de Vidaza de forma domiciliaria que fue ampliado en Octubre del 2019 añadiendo la administración de Velcade de forma subcutánea.

En nuestro centro, actualmente hemos administrado 1559 dosis de Vidaza a un total de 28 pacientes, 12 de ellos con diagnóstico de Leucemia Aguda Mieloblástica y 16 pacientes diagnosticados de SMD, Respecto al Velcade, Desde ese momento se ha administrado 303 dosis de Velcade a 18 pacientes, 2 pacientes han recibido 43 dosis domiciliarias, se ha administrado en esquemas como DVD (3), VRD (4), V de mantenimiento (5), DVMP (3), VTD (1), 11 Tratamiento en primera línea-inducción, 5 tratamiento en mantenimiento, 3 tratamientos en segunda línea

La administración domiciliaria no ha supuesto un aumento de efectos adversos ni de pérdida de respuesta, además, gracias a este método no se ha pospuesto ninguna dosis a pesar de la pandemia por SRAS-CoV2. La administración de Velcade subcutáneo y Vidaza subcutáneo a domicilio es un método seguro de administración del fármaco que conlleva beneficios en múltiples esferas como son:

Aumento de calidad de vida de pacientes y cuidadores,

Ahorro de tiempo en el Hospital de día (15' por dosis, lo que actualmente sería 27930 minutos, lo que supondría más de 58 días a uso completo de un sillón del Hospital de día onco-hematológico)

Disminución de visitas Hospitalarias

Menor impacto medioambiental

La administración de Vidaza y Velcade subcutáneo se debe instaurar siempre que sea posible, existen actualmente otros tratamientos subcutáneos que podrían ser subsidiarios de este procedimiento.

COMPLICACIONES GESTACIONALES RECURRENTE Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO: NUESTRA EXPERIENCIA.

Rodríguez García JA, Cadenas Alonso P, Martínez Robles V, García Furones J, Machado González MA,
González Laguna S, Almela Gallego A, Melón Fernández A, Padilla Conejo I, Pichardo Condorhuamán L.

Unidad de Hemostasia. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción

El linfoma de la zona marginal (LZM) es un linfoma no Hodgkin de fenotipo B indolente, siendo excepcional su aparición en el sistema nervioso central (SNC), representando el 1.4 % de todos los linfomas del SNC1-4. Dicha entidad se presenta con mayor frecuencia con afectación de duramadre (80%), seguido de localización parenquimatosa (8.5%) y leptomeningeal.

Presentamos un caso de un paciente, que tras una clínica heterogénea y evolución tortuosa fue diagnosticado de linfoma de la zona marginal meníngeo.

Caso clínico

Se trata de un paciente varón de 63 años de edad con los siguientes antecedentes personales de interés a destacar: fiebre de origen desconocido, recurrente desde el año 2009, sin filiación etiológica, polineuropatía sensitivo-motora desmielinizante entre los años 2010 y 2012, con estudio etiológico negativo, y vertebroplastia por fractura de D12 subaguda.

Acude en Diciembre/2019 por cuadro de disfasia compatible con crisis epilépticas con estado focal complejo secundario a lesiones cerebrales hemisféricas izquierdas y alteración meníngeo difusa de predominio parieto-occipital izquierdo, ingresando a cargo de Neurología para estudio. Se realiza biopsia de duramadre y parénquima cerebral (en Junio/2020) donde se describen hallazgos compatibles con infiltración meníngeo por neoplasia linfocítica de célula pequeña con diferenciación plasmocitoide, con inmunohistoquímica positiva para CD20, PAX5, BCL2, MND1 y negativa para CD3, CD10, BCL6, LEF1 y CCND1; con infiltración del espacio de Virchow-Robin. Por tanto, el paciente es diagnosticado de Linfoma No Hodgkin de fenotipo B tipo histológico "De la Zona Marginal" extranodal de la Duramadre (Clasificación O:M.S./2016) en estadio IVE-A (de Ann Arbor), por afectación difusa de duramadre.

Se realizó estudio de extensión, que fue negativo (tanto biopsia de médula ósea como PET-TC y punción lumbar). Analíticamente, el paciente presenta cifras hemoperiféricas normales, L.D.H de 250 U/L (V.N: 125-220) y β 2 microglobulina de 1,64 mg/L (V.N: 0,6-2,16).

El 11 de Agosto/2020, se inicia Tratamiento inmunoterápico con Rituximab 375 mg/m² intravenoso los días + 1 + 8, + 15 y + 22 e Ibrutinib 560 mg/día, sin incidencias relevantes clínico-biológicas a destacar y con evolución clínica neurológica fluctuante, pero con tendencia a la mejoría.

Se realiza Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral de reevaluación a los 3 meses de inicio de tratamiento (4 de Noviembre de 2020), donde se objetiva aumento del edema en región parietoccipital izquierda con respecto a previas, que podría corresponder a componente inflamatorio residual de la intervención quirúrgica e hiperrealce meníngeo sin cambios con respecto a previos en el contexto del linfoma. En conjunto, con evolución clínica favorable, se decide considerarlo como enfermedad estable y continuar misma terapia.

A la semana de dicha reevaluación, el paciente presenta clínica compatible con estatus epiléptico no convulsivo resuelto en menos de 24 horas siendo dado de alta tras optimización de tratamiento antiepiléptico y con corticoides en pauta descendente. Ante el empeoramiento clínico, se decide iniciar tratamiento de 2° línea con Rituximab-Bendamustina (23/12/20) recibiendo 2° ciclos. En el NADIR del 2° ciclo, presenta de nuevo empeoramiento clínico neurológico en el seno de neutropenia Grado IV (Clasificación C.T.C.A.E versión 5.0), motivo por el cual el paciente ingresa presentando, como complicaciones intercurrentes: neumonitis por CMV y galactomanano positivo en suero con cultivo broncoalveolar negativo, ambas resueltas tras tratamiento dirigido. Alteraciones de las pruebas de función hepática y función renal de etiología multifactorial, obligando a ajustar tratamiento antiepiléptico y antiinfeccioso. Desde el punto de vista clínico, el paciente presenta mejoría inicial con posterior empeoramiento con entrada en status convulsivo no epiléptico recurrente.

Se realiza nueva RMN cerebral de reevaluación tras 2 ciclos de Rituximab-Bendamustina (9/02/2021) donde se aprecia leve aumento del edema temporal-occipital izquierdo, en el probable contexto de tejido cicatricial circundante y menor engrosamiento e hiperrealce paquimeningeo parieto-temporal izquierdo, que desde el punto de vista de Neurología, globalmente presentaba una notable mejoría con disminución de dicho hiperrealce. Dada la evolución, y ante la imposibilidad de continuar con tratamiento quimioterápico por las complicaciones infecciosas, se decide tratamiento de tercera línea con Radioterapia (RT) dirigida, recibiendo 18 sesiones, con mejoría clínica neurológica.

Discusión

El LZM con afectación del SNC es una entidad rara, con una presentación clínica muy heterogénea y diversidad en el empleo de estrategias terapéuticas¹⁻⁴. Los síntomas iniciales más frecuentes descritos fueron convulsiones y cefalea^{2,4}; tal y como ocurrió en nuestro caso. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue muy variable en las series descritas, desde 1 mes hasta 22 meses^{3,4}. La localización más frecuente dentro del SNC fue la duramadre, seguida de afectación parenquimatosa^{1,2}.

En cuanto al tratamiento, De la Fuente y cols., revisaron retrospectivamente una serie de 23 pacientes con LZM de la duramadre, de los cuales 17 fueron sometidos a resección parcial, 19 recibieron radioterapia, 3 pacientes fueron sometidos a diversos regímenes de tratamiento quimioterápico consistentes en R-CHOP (6 ciclos) seguido de Rituximab de mantenimiento cada 3 meses (8 ciclos), Rituximab-Bendamustina (5 ciclos), y Rituximab en monoterapia; y otro paciente recibió tratamiento quimioterápico más radioterapia. De todos ellos, alcanzaron remisión completa 22 pacientes y 1 remisión parcial, con una mediana de seguimiento de 64 meses, con una supervivencia libre de progresión y supervivencia global no alcanzadas.

Otra serie más amplia, de 70 pacientes, los regímenes de tratamiento más empleados fueron la cirugía (n=19), cirugía + radioterapia (n=17), quimioterapia + radioterapia (n=9), seguido de cirugía + radioterapia+ quimioterapia (n=7), alcanzándose mayores tasas de respuesta completa en los regímenes que incluían radioterapia². Sunderland y cols., revisaron una serie de casos de 26 pacientes en las cuales incluían LZM con afectación primaria y secundaria del SNC con una mediana de seguimiento más corta, de 1.9 años, donde se objetivaron tasa de supervivencia global más altas para los de presentación primaria (80%) frente a los secundarios (50%). Furgan y cols., revisaron una pequeña serie de 5 casos en los cuales se empleó Ibrutinib para el tratamiento de LZM del SNC, siendo la mayoría de ellos con afectación secundaria del SNC, y con administración de terapia concomitante, como el Rituximab, observándose unos resultados prometedores, con una mediana de supervivencia global de 1.5 años.

En nuestro caso descrito, cabe destacar, que dado los antecedentes iniciales del paciente, se pensó inicialmente en proceso de origen inmunológico/ inflamatorio sistémico, siendo finalmente diagnosticado a los 6 meses del inicio clínico agudo de una entidad excepcional como es el LZM con afectación a nivel de la duramadre de forma primaria.

Conclusiones

El LYM con afectación del SNC es una entidad muy rara en la que no existen unos regímenes de tratamiento definidos, dado probablemente, a la excepcionalidad del diagnóstico, pero parece que los regímenes acompañados de radioterapia ofrecen respuestas más favorables.

Terapias más novedosas, como el Ibrutinib parecen prometedoras en estos casos, por lo que sería interesante, por tanto, realizar más estudios sobre muestras más representativas y teniendo en cuenta más variables para llegar a conclusiones más robustas y poder disponer de regímenes de tratamientos más consolidados.

Bibliografía

1. Furqan, F; Watson, G; Samaniego, F; Fayad, L.E; Kanagal-Shamanna, R; Morrison, M.W et al. Ibrutinib-based therapy for the treatment of marginal zone lymphoma with central nervous system involvement. *Leukemia & Lymphoma*.
2. Ayanambakkam, A; Ibrahim, S; Bilal, K; Cherry, M.A. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of the Central Nervous System. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 18, No. 1, 34-7 2017 Elsevier Inc.
3. Sunderland, A.J; Steiner, R.E; Al Zahrani, M; Pinnix, C.C; Dabaja, B.S; Gunther, J.R et al. An international multi-center retrospective analysis of patients with extranodal marginal zone lymphoma and histologically confirmed central nervous system and dural involvement. *Cancer Medicine*. 2020;9:663–670.
4. Macarena I. de la Fuente, Aya Haggiagi, Adrienne Moul, Robert J. Young, Charif Sidani, Arnold Markoe, Francisco Vega, Lisa M. DeAngelis & Izidore S. Lossos (2016): Marginal zone dural lymphoma: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center and University of Miami experiences, *Leukemia & Lymphoma*.

ADMINISTRACIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL DE SEGOVIA.

Torres Tienza, A1; Valencia Castillo, S1; Mosquera Tapia, M1; Montero Jiménez, P1; Díaz Valdés J.R1; García Mateo, A1; Lorenzo Jambrina, A1; Marcellini Antonio, S1; Zato Hernández, E1; Galán Álvarez, P1; Bachiller Duque, P2; Olivier Cornacchia, C1; Queizán Hernández, J.A1.

1Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial de Segovia. 2Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial de Segovia

Introducción

La enfermedad por coronavirus (COVID-19), causada por SARS-CoV-2, ha supuesto una situación de emergencia sanitaria. No obstante, cabe destacar la reciente disponibilidad de vacunación activa frente a esta infección, que requiere una respuesta inmunitaria con un periodo de aparición variable según las características del receptor. En Diciembre/2020, el Comité Científico para la Seguridad Transfusional elaboró una actualización de las Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de COVID-19 (PC), con el objetivo de unificar criterios a nivel europeo, y disponer de una plataforma común de datos, que permita obtener resultados más sólidos y de forma más rápida sobre la eficacia y seguridad del mismo¹.

Debido a lo anteriormente mencionado, hemos decidido analizar los pacientes que han recibido PC en nuestro centro desde noviembre de 2020 y febrero de 2021 con la finalidad de valorar la evolución clínica de los pacientes tras su administración y las características de éstos.

Objetivos

1) Valorar la evolución clínica de los pacientes tras la administración de plasma hiperinmune en nuestro Hospital.

2) Análisis de las características de estos pacientes en base a la edad, sexo, comorbilidades, intervalo del número de días desde el inicio de síntomas y la transfusión, así como de los tratamientos concomitantes administrados.

Material y Métodos

Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo, prospectivo y unicéntrico de 26 pacientes diagnosticados de infección por COVID-19 entre Noviembre/2020 y Febrero/2021 en nuestro centro, con criterios de ingreso hospitalario. Como criterio de inclusión para administración de PC, se tomó como referencia el inicio reciente de la sintomatología, idealmente, en los primeros 3 días desde el inicio de los síntomas en pacientes con infección por COVID-19 confirmado mediante PCR o por test de Antígeno rápido. Para la valoración clínica, se ha empleado la escala ordinal de la O.M.S para la mejora clínica de la infección por COVID-19, revisando los informes de evolución y seguimiento de los pacientes hospitalizados por dicha patología, previo a la transfusión del plasma hiperinmune, y postransfusión. Se empleó el programa Microsoft Excel para analizar las variables edad, sexo, grupo sanguíneo, comorbilidades, método diagnóstico, intervalo del número de días desde el inicio de síntomas, tratamientos concomitantes administrados, evolución clínica durante su estancia hospitalaria.

Resultados

El 61,5% (21/26) eran varones y el 38,5 % (5/26), mujeres. En cuanto a la edad, un 7,7 % tenía entre 30 y 40 años, un 3,8%, entre 41 y 50 años, un 11,5%, entre 51 y 60 años, un 15,4 % entre 61 y 70 años, siendo los grupos de edad más representativos los que se encontraban entre los rangos 71 y 80; y 81 y entre 81 y 90 años, con un 30,8 % de pacientes en cada grupo de edad. Con respecto al grupo sanguíneo, el grupo A y el grupo O, representaban cada uno el 46,2% de los pacientes, mientras sólo el 7,6 % eran del grupo B. En cuanto a la presencia de comorbilidades, el 80,8% (21/26) presentaban alguna comorbilidad, mientras que el 19,2% (5/26) no presentaban ninguna. Dentro de las comorbilidades, el 50 % de pacientes eran hipertensos, el 27%, diabéticos, el 19,2 % de los pacientes presentaban enfermedad cardiovascular. Los pacientes con enfermedad renal crónica, y por otro lado, los pacientes catalogados como obesos, correspondían a un 16,6 % de los pacientes en cada grupo. Los pacientes dislipémicos y los oncológicos representaban un 15,4% en cada grupo. Asimismo, se vio que del total de pacientes con comorbilidades, el 27% presentaban ≥ 3 comorbilidades concomitantes de las anteriormente descritas.

El 69,2 % se diagnosticó mediante PCR nasofaríngea, mientras que el 30,8 %, a través del test de antígeno rápido. En cuanto al número de días con síntomas hasta que se transfundieron, al 53,8% (14/26) de los pacientes se le administró en los primeros 3 días, al 42, 3% (11/26), entre los 4 y los 6 días, y al 3,9 % (1/26), a los 7 días de síntomas.

El 96,15 % (25/26) presentaron una puntuación de 4 en la escala ordinal la OMS para la mejora clínica de la COVID-19, correspondiéndose con necesidad de hospitalización y requerimiento de oxígeno con bajo flujo. Sólo un paciente ingresó con una puntuación de 5, correspondiente con requerimiento de oxígeno de alto flujo. Todos los pacientes recibieron 1 unidad de plasma hiperinmune de un volumen de 200-300 ml; y ninguno de ellos presentó reacción adversa secundaria. Todos los pacientes fueron evaluados a las 24 horas de la transfusión: el 23.1% (6/26) de los pacientes presentaron mejoría clínica, consiguiendo una puntuación de 3, correspondiente a pacientes sin requerimiento de oxígeno, el 61,53 % (16/26), se mantuvieron sin cambios; el 11,53% (3/26), presentaron empeoramiento clínico, con una puntuación entre 5 y 6; y el 3,84% (1/26) falleció. Si analizamos el tratamiento recibido, el 100 % de los pacientes recibió corticoterapia al momento del ingreso; al 69,23% de total se le añadió Remdesivir; al 15,4% se le administró Remdesivir y Tocilizumab adicionalmente; y el 3,84%, recibió Tocilizumab y corticoide.

Del total de pacientes, el 80,7 % (21/26) fueron dados de alta sin necesidad de oxigenoterapia, con una media de días de ingreso de 10 días y con una media de días desde que recibieron la transfusión de 7,6 días. Sólo 2 pacientes fallecieron, uno, a los 12 días de transfusión por empeoramiento clínico progresivo, y el segundo, falleció a los 3 días de transfusión con ingreso en situación clínica grave desde el inicio. Se vio además, que de estos pacientes, el primero había recibido PC a los 6 días de inicio de síntomas y el segundo, a los 3 días. La mortalidad a los 7 días de transfusión de PC fue del 3.84% y a los 14, del 7,7%. El 11.5 (3/26) continuaron ingresados a los 21 días con situación clínica estable desde el ingreso.

Discusión

Se ha descrito previamente el empleo de PC en diversas infecciones víricas, entre las cuales se encuentran la infección por SARS-CoV y posteriormente, en 2009, el virus H1N1, demostrándose una disminución de mortalidad, de carga viral y menor respuesta inflamatoria mediada por citocinas tras empleo de PC2-4. Posteriormente, con la situación actual de pandemia, se han realizado estudios para valorar los efectos adversos secundarios a la transfusión de plasma de convaleciente, demostrándose que es una terapia segura, con bajo porcentaje de reacciones adversas, la mayoría de ellas no relacionadas directamente con la administración de plasma⁵.

Si contractamos nuestros datos con los estudios previamente mencionados, coinciden en que los hombres constituyen el sexo más frecuente, con un porcentaje muy similar a otras series⁵. Sin embargo, en nuestra serie los grupos de edad (en años) mayoritarios fueron entre 71 y 80; y 81 y entre 81 y 90 años, siendo más frecuente en la serie de Joyner y cols los rangos de edad (en años) entre 40 y 59; y entre 60 y 69, con un porcentaje del 31.9 % y 27% respectivamente. Además, en esta misma serie (n=20000) fueron más frecuente los pacientes con presentación clínica más grave, así como la aparición en algunos casos de eventos trombóticos, no evidenciándose efectos adversos, hasta el momento, en nuestra serie. En cuanto a la mortalidad, la tasa de mortalidad a los 7 días fue del 12.96%, más elevada que en nuestro estudio. Se analizaron 17 pacientes, la mayoría, con neoplasias hematológicas malignas, con enfermedad COVID-19 prolongada y serología SARS-CoV-2 negativa, linfopenia de células B e hipogammaglobulinemia, los cuales recibieron plasma convaleciente, con evaluación clínica a las 48 horas posteriores, objetivándose una mejoría clínica notable⁶.

Conclusión

El empleo precoz de PC constituye una terapia bastante segura y con resultados prometedores en la disminución de la estancia hospitalaria y prevención de empeoramiento clínico durante el ingreso, resultando además una terapia atractiva hasta para pacientes inmunodeprimidos.

En nuestra serie, destaca la baja mortalidad a los 7 y a los 14 días de ingreso y la ausencia de reacciones adversas tras su administración en comparación con otras series.

PC se considera actualmente una terapia experimental, por lo que es fundamental promover la realización de ensayos clínicos y su empleo controlado mediante estudios observacionales hasta que tengamos resultados más robustos.

Bibliografía

- 1) Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST). Recomendaciones Para La Obtención de Plasma de Donantes Convalecientes de COVID-19. Ministerio de Sanidad. Versión 4.0 – 10 diciembre de 2020.
- 2) Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 676–78.
- 3) Cheng Y, Wong R, Soo YO et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 44–46.
- 4) Hung IF et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):447-56.
- 5) Joyner et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients *Mayo Clin Proc*. September 2020; 95(9):1888-1897
- 6) Hueso,T et al.Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19.*Blood*. 12 Noviembre 2020.Volumen 136. n° 20.

INFECCIÓN AGUDA POR SARS-CoV-2 Y “LONG-COVID”. REVISIÓN HCUV.

A. García Bacelar, C. Bombín Canal, M.J. Cebeira Moro, C. Pérez Martínez, R. Acevedo García, A. Tamayo Velasco, I. De la Fuente Graciani, M. Bourgeois García, E. Golvano Guerrero, A. García de Coca, R. Cuello García, S. Pérez González, J. C Caballero Berrocal, K. Herrera Robles, María Jesús Peñarrubia Ponce.

Filiación: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

El SARSCoV-2 es un nuevo coronavirus de origen zoonótico que surgió en China a finales de 2019.

La infección, denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se ha propagado a nivel mundial, con una mortalidad que puede llegar al 15% en pacientes de edad avanzada y/o en pacientes con comorbilidades, como aquellos con cáncer. Los pacientes diagnosticados de neoplasia de tipo hematológico con frecuencia están inmunosuprimidos, tanto por su enfermedad como por el tratamiento administrado, y tienen un mayor riesgo de complicaciones graves, particularmente por la frecuencia de infección por virus respiratorios, siendo los datos dirigidos específicamente a pacientes hematológicos limitados.

OBJETIVOS:

Realizamos la hipótesis de que aquellos pacientes con neoplasias hematológicas son más susceptibles a la infección por COVID-19 y que por lo tanto desarrollan formas graves.

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y unicéntrico, cuyos objetivos son los siguientes:

- 1) Evaluación de los datos demográficos, clínicos, analíticos y evolución de los pacientes hematológicos con infección por COVID-19.
- 2) Evaluación de tromboprolifaxis, CID, eventos hemorrágicos y trombóticos en nuestra cohorte de pacientes.

MÉTODOS:

En este estudio, describimos una cohorte de 48 pacientes, diagnosticados de COVID-19 mediante RT-PCR durante un periodo de tiempo comprendido entre marzo-diciembre de 2020 y que de forma concomitante presentaban un proceso hematológico en seguimiento en nuestra institución, el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

La confirmación de caso COVID-19 se definió por un resultado positivo a través de la prueba RT-PCR en tiempo real de una muestra recogida en un hisopo nasofaríngeo.

Revisamos los registros médicos informatizados para recopilar datos demográficos, clínicos, debut de síntomas, patología hematológica basal (benigna versus maligna) y líneas de tratamiento quimioterápico recibido.

Además, realizamos una revisión amplia de los resultados de laboratorios conocidos por condicionar la evolución de la enfermedad por COVID-19 (interleukina-6, ferritina, LDH, recuento de linfocitos absolutos para cuantificación de linfopenia, D dímero, fibrinógeno, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina y cifra de plaquetas).

RESULTADOS:

La mediana de edad de los pacientes fue 72 (rango, 40-96) años, siendo un 70% hombres.

En el estudio realizado, los pacientes con hemopatías malignas (95%) que precisaron ingreso se clasificaron según el origen de la patología (linfoide versus mieloide).

La mayoría de los pacientes (80%) tenían una malignidad linfoide diagnosticada, destacando de forma mayoritaria linfoma no Hodgkin B (65%), mieloma múltiple (25%) y gammapatía monoclonal de significado incierto (5%) y leucemia linfática crónica (5%).

Respecto a la patología mieloide (15%) el 10 % de los pacientes estaban diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica y el porcentaje restante corresponde a pacientes con síndrome mielodisplásico tanto en tratamiento activo con hipometilantes como con tratamiento de soporte transfusional.

Dentro de la patología hematológica benigna, precisaron ingreso 2 pacientes diagnosticados de anemia hemolítica autoinmune (AHA) en tratamiento corticoideo de mantenimiento, 3 pacientes en seguimiento por púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y 2 pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) siendo en uno de ellos la infección por COVID-19, la forma de debut de la patología hematológica.

Respecto al tratamiento onco-hematológico, el 70% del global de los pacientes estaba en tratamiento quimioterápico activo, encontrándose que hasta un 30% del total recibía tratamiento corticoideo.

Tres pacientes del total tenían antecedentes trasplante de células madre hematopoyéticas (autólogo n=3).

La duración media de los síntomas antes de la realización de la PCR COVID-19, fue de 4 días (rango, 0-15).

A la realización de la anamnesis, ninguno de los pacientes había realizado viajes recientes a países con transmisión conocida como China o Italia, pero 12 pacientes tuvieron contacto directo con personas COVID-19 positivo.

Los síntomas más comunes en el momento del diagnóstico fueron fiebre, (n = 60%), tos (53%), disnea (75%), anosmia (15%) y disgeusia (27%).

En particular, consideramos importante destacar que en 10 pacientes se constató clínica ictus-like con desorientación, agitación y afasia siendo el TAC craneal realizado en los pacientes negativos para hallazgos compatibles con ictus.

Respecto a las comorbilidades asociadas, el 68% de los pacientes estaban diagnosticado de hipertensión arterial en tratamiento con al menos un anti-hipertensivo, un 35% eran obesos y 30% estaban diagnosticado de diabetes mellitus.

En relación, a los hallazgos de laboratorio, la linfopenia fue común al ingreso hospitalario, con una mediana de recuento de linfocitos de 570/ μ L (excluyendo a pacientes diagnosticados de LLC).

La trombopenia se constató en 45% de pacientes con una media de cifra de plaquetas de 75.000/mm³ (rango 25.000-150.000/mm³).

Solo un paciente tenía neutropenia grave en el momento del diagnóstico de COVID-19.

Al ingreso presentaban niveles elevados de los marcadores pronósticos más extensamente evaluados:

- Dímero D (>9.500 ng/ml), ferritina (> 750 ng/mL) e IL-6 (>45 pg/ml), LDH (>630 U/L)

Observamos un alargamiento del tiempo de protrombina (TP) > 4 s y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) con una media de 38 s en el 36% de los pacientes.

Se aplicó el SCORE de la ISTH para el diagnóstico de CID (cifra de plaquetas, fibrinógeno, TP y dímero D), no cumpliendo criterios ninguno de nuestros pacientes.

Dada la relación ampliamente conocida entre trombosis y cáncer así como, los datos asociados al desarrollo de trombosis en pacientes COVID-19 positivos por el papel de la inmutrombosis, en aquellos pacientes en los que la trombopenia no era limitante, considerando punto de corte $<40.000/mm^3$ se realizó tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular con extensión de una media de 10 días en los pacientes que recibieron el alta.

La tasa de mortalidad fue del 27%, presentando una tasa mayor en los 10 primeros días de ingreso y objetivándose que la tasa fue superior en pacientes mayores de 60 años.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Nuestro estudio, a pesar de que presenta limitaciones debido a una cohorte de tamaño reducido, ha concluido resultados similares a otras revisiones o artículos relacionados con el paciente hematológico y la infección por COVID-19.

Respecto a las hemopatías más comúnmente involucradas destacan aquellas linfoides, existiendo una representación llamativa de aquellos pacientes diagnosticados mieloma múltiple y que en momento de la infección jugaron como papel determinante para su vulnerabilidad tanto la inmunosupresión asociada con la enfermedad como su tratamiento, en particular aquellos con esteroides, siendo paradójico que aquellos pacientes más graves en los que existe SDRA o un patrón inflamatorio multisistémico los bolos de corticoides se han establecido como tratamiento estándar.

En relación a los parámetros analíticos, se objetivaron niveles elevados tanto de dímero D, ferritina, interleukina-6 y LDH en más del 60% de los pacientes, lo que se correlaciona con un pronóstico adverso, siendo así mismo interesante que aquellos pacientes graves con un sistema inmune más deprimido por su patología basal o tratamiento quimioterápico no presentaban parámetros inflamatorios llamativos.

No se objetivaron eventos hemorrágicos ni trombóticos en nuestra cohorte, realizando tromboprofilaxis si no existía contraindicación en aquellos pacientes con cifra de plaquetas $>40.000/mm^3$.

La tasa de mortalidad fue elevada, siendo especialmente más importante en aquellos pacientes subsidiarios de UVI (9 pacientes) y en los primeros 10 días de ingreso; por lo tanto, se debe reconocer que estos pacientes están altamente inmunodeprimidos debido a su enfermedad subyacente, así como a los tratamientos que reciben, lo que genera una gran preocupación sobre un riesgo de mayor morbilidad y mortalidad por COVID-19 en esta población.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Mohamad Mohty et al. COVID-19 outcomes in patients with hematologic disease. Bone Marrow Transplantation (2020) 55:2180–2184 <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0931-4>.
2. Lisa K. Hicks et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients.

INCIDENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS EN LA HISTORIA DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

García-Díaz C, Cuevas B, Álvarez R, Cuevas MV, González-López TJ, Hermida GJ, De Vicente P, Labrador J.

Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Burgos

Introducción

La aparición de otras neoplasias en los pacientes diagnosticados de Leucemia linfocítica crónica (LLC) es una complicación conocida pero insuficientemente estudiada, lo que pone de manifiesto la necesidad de realizar más investigaciones.

Nuestro estudio tiene por objetivo analizar la incidencia de otras neoplasias malignas en la LLC, en particular en lo que respecta a los posibles vínculos con el tratamiento recibido, así como las asociaciones con factores clinicobiológicos relevantes.

Métodos

Realizamos un estudio observacional retrospectivo de los pacientes diagnosticados con LLC entre 2000-2016 en nuestro centro y lo sometimos a un análisis estadístico detallado.

Las variables recogidas incluyeron: datos demográficos, estadio en el momento del diagnóstico, tratamiento, respuesta al tratamiento, muerte, otra neoplasia (tipo, fecha de diagnóstico, resultado), perfiles de biomarcadores estudiados por cariotipo, FISH, estado mutacional de la región variable del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas y el estado mutacional de TP53.

Se realizó un estudio descriptivo en el que las variables cuantitativas se describen como medianas con su rango, y cualitativas en porcentaje. La relación entre las variables cualitativas y el desarrollo de segundas neoplasias se realizó mediante Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Los análisis de supervivencia se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier y se analizó la diferencia entre los grupos mediante el test log-rank.

Resultados

En total, se evaluaron 182 pacientes: 104 hombres (57%) y 78 mujeres (43%); mediana de edad: 74 años (rango, 39 – 97). En el momento del diagnóstico, 135 (74%), 19 (10%), 15 (8%), 4 (2%) y 9 (5%) se diagnosticaron como estadios 0, I, II, III y IV de la clasificación de Rai, respectivamente. Mientras que 154 (84%), 15 (8%) y 14 (8%) de los casos se clasificaron como estadios A, B y C de Binet. En cuanto a la presencia de comorbilidades, la mediana de puntuación de la escala CIRS fue de 4 (rango, 0 – 15).

Se realizó estudio del cariotipo en 53 pacientes (29%), el estudio de hibridación in situ en 86 pacientes (47%), la determinación de estado mutacional de la región hipervariable del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGVH) en 47 pacientes (26%), y el estudio de TP53 en solo 10 pacientes.

El cariotipo fue anormal en 11/53 pacientes (21%). El estudio de FISH reveló que 30 pacientes presentaban del(13q) (35%), 10 pacientes del(11q) (12%), 18 pacientes trisomía del cromosoma 12 (21%) y 4 pacientes del(17p) (5%). Diecisiete de los 47 pacientes estudiados (36%), no tenían hipermutación de la IGVH. Inicialmente, ningún paciente estudiado antes del tratamiento de primera línea presentaba mutaciones de TP53.

Con una mediana de seguimiento de 76 meses (rango, 20-212), 77/182 (42%) pacientes habían recibido ≥ 1 línea(s) de tratamiento: 1: 53%, 2: 26%, 3: 8%, ≥ 4 : 13%.

Las terapias de primera línea fueron FCR en 15 pacientes (19,5% de los casos), bendamustina + rituximab en 12 casos (15,5%), otras inmunoterapias (R-CHOP, R-COP, clorambucilo + anti-CD20) en 6 pacientes (8%), clorambucilo en 23 pacientes (30%), otras quimioterapias (FC, F, ciclofosfamida, COP) en 12 casos (15,5%), rituximab en monoterapia en 3 casos (4%), ibrutinib en 3 pacientes (4%), otros regímenes diversos se administraron en 3 pacientes. Los tratamientos de rescate en líneas posteriores incluyeron fludarabina (FC +/- R) en 5 casos, CHOP/COP +/- R en 13 casos, bendamustina +/- rituximab en 13 casos, clorambucilo +/- anti-CD20 en 10 casos, ibrutinib en 13 casos, venetoclax en 2 y otros en 14 casos.

Dentro de esta serie, se notificaron 49 casos (27%) con otras enfermedades malignas además de la LLC; los casos con transformación de Richter (n=5, 2,7%) no se incluyeron en este recuento.

El diagnóstico de LLC precedió a la otra neoplasia en 33 casos (18% de la cohorte): de ellos, 8 casos desarrollaron otras neoplasias hematológicas y 27 no hematológicas, respectivamente. La mitad de las neoplasias hematológicas se referían a GMSI (n=4), 1 neoplasia mieloproliferativa crónica con mutación JAK2 (V617F), 1 leucemia mieloide aguda y 1 linfoma MALT. En cuanto a los tumores no hematológicos, el cáncer de piel no melanoma representó el 30% de los casos (n=8), seguido por el cáncer de mama (n=5, 18,5%). Las neoplasias de estómago, colon, hígado, vejiga y próstata representaron en su conjunto el 37%, en la misma proporción cada una (n=2, 7,4%). El resto de neoplasias correspondieron a pulmón y bronquios, riñón, melanoma y páncreas. Cinco de los 27 pacientes presentaron una tercera neoplasia de órgano sólido, siendo de nuevo lo más frecuente el cáncer de piel no melanoma (n=2). Las otras neoplasias correspondieron a pulmón, intestino delgado y tiroides. La incidencia de segundas neoplasias tras el diagnóstico de la LLC fue superior en aquellos pacientes tratados (26% vs. 12,4%, p=0,019). La incidencia de una segunda neoplasia hematológica se relacionó con la administración de tratamiento (9%) en comparación con el 1% en aquellos pacientes no tratados (p=0,011), especialmente en aquellos pacientes con ≥ 3 líneas (37,5% vs. 3%, p=0,024). No pudimos encontrar ninguna asociación entre las variables analizadas y el desarrollo de segundas neoplasias no hematológicas.

El desarrollo de segundas neoplasias tras el diagnóstico de la LLC no tuvo un impacto negativo en la supervivencia global de estos pacientes.

Conclusiones

La incidencia de segundas neoplasias, tanto hematológicas como no hematológicas es elevada en los pacientes con LLC, siendo superior en aquellos pacientes que han recibido tratamiento, y especialmente en aquellos con mayor número de líneas recibidas. Por el contrario, el desarrollo de tumores sólidos no pareció verse afectado por la administración del tratamiento, lo que debe motivar una mayor investigación en subgrupos específicos de pacientes. Finalmente, el desarrollo de segundas neoplasias tras el diagnóstico de la LLC no tuvo un impacto negativo en la supervivencia global de estos pacientes.

TRAMIENTO CON IBRUTINIB Y DESARROLLO DE FA EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS.

A. García Bacelar, M. Bourgeois García, L.M Gómez García, I. De la Fuente Graciani, C. Pérez Martínez, R. Acevedo García, A. Tamayo Velasco, C. Bombín Canal, M.J. Cebeira Moro, E. Golvano Guerrero, A. García de Coca, R. Cuello García, S. Pérez González, J. C Caballero Berrocal, K. Herrera Robles, M. J Peñarrubia Ponce.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN:

Aunque se ha demostrado que ibrutinib tiene respuestas duraderas, se asocia con complicaciones hemorrágicas y un mayor riesgo de fibrilación auricular.

Presentamos un análisis de fibrilación auricular y el riesgo de accidente cerebrovascular asociado con ibrutinib en un estudio de análisis retrospectivo a través de la historia clínica informatizada.

HIPÓTESIS:

En nuestro estudio, establecemos la hipótesis de que el desarrollo de FA en pacientes con toma de ibrutinib por su patología hematológica de base produce un desbalance entre el riesgo hemorrágico propio del ibrutinib en su actuación a nivel plaquetar y el riesgo protrombótico que presentan las neoplasias y la actividad embolígena de la FA.

OBJETIVOS:

Realizamos una revisión sistemática y un análisis combinado para evaluar con precisión el riesgo de fibrilación auricular/flutter y sangrado asociado con el tratamiento con ibrutinib en pacientes con neoplasias hematológicas.

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y unicéntrico, cuyos objetivos son los siguientes:

- 1.El objetivo principal de este estudio fue describir la incidencia acumulada de FA en pacientes tratados con ibrutinib.
- 2.Objetivos secundarios: describir el tratamiento de la FA, incluido el control de ritmo y la prevención del accidente cerebrovascular, evaluar los resultados de los pacientes con FA, incluidas las complicaciones hemorrágicas y el accidente cerebrovascular, e identificar los factores de riesgo para el desarrollo de FA.

METODOLOGÍA:

En este estudio, describimos una cohorte de 47 pacientes (24M/23V, mediana de edad 73 años) que fueron tratados con ibrutinib 420/560 mg en monoterapia por neoplasias hematológicas (dosis según tipo de neoplasia) tratadas en nuestra institución, el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

Se realiza durante el estudio una evaluación cardiológica retrospectiva de pacientes con diferentes síndromes linfoproliferativos (LLC, LCM, MW, LPL-B) antes de iniciar la terapia con ibrutinib, incluyendo un registro de la toma de tensión arterial y frecuencia basal, así como la realización de electrocardiograma (ECG) y evaluación ecocardiográfica en un subgrupo determinado de pacientes (aquellos con datos previos de FA, insuficiencia cardíaca conocida o tratamiento anterior con antraciclina). El estudio se focalizó en describir la incidencia acumulada y el tratamiento de la FA en pacientes tratados con ibrutinib desde diciembre de 2015 en el HCUV, tras obtener la aprobación del comité de ética de dicho centro.

Se incluyeron pacientes que tenían ≥ 18 años y estaban tratados con ibrutinib por una neoplasia maligna hematológica como leucemia linfática crónica (LLC), linfoma del manto (LMC), Macroglobulinemia de Waldenström (MW) y leucemia prolinfocítica B (LPL-B). Los datos clínicos se recopilaron retrospectivamente de los registros médicos electrónicos durante la duración del tratamiento con ibrutinib.

Se calculó el riesgo de desarrollo de FA para todos los pacientes según la puntuación de FA del Framingham Heart Study (FHS). Las puntuaciones $\leq 10\%$, entre 10% y 20% y $> 20\%$ se clasificaron como riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. Durante el estudio, se registraron los datos relacionados con el manejo de las arritmias de la FA y las estrategias de prevención de ACV.

Los episodios hemorrágicos se clasificaron como hemorragias graves o hemorragias no graves clínicamente relevantes de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH).

RESULTADOS:

De un total de 47 pacientes revisados, 24 mujeres y 23 varones, 32 pacientes están diagnosticados de LLC, 4 MW, 2 LCM, 8 LNH-B y 1 LPL-B con delección de p53.

Previo al inicio de tratamiento con ibrutinib se realiza toma de tensión arterial (TA) basal y ECG previo y ecocardiograma en pacientes con FA previa, insuficiencia cardiaca conocida o que habían recibido una o más líneas de tratamiento con esquemas que contenían antraciclinas, clásicamente R-CHOP. Así mismo se hizo registro de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), de entre los cuales el más predominante era la hipertensión arterial (HTA), el resto de FRCV estudiados fueron la diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL), obesidad y tabaquismo. En la evaluación inicial de los pacientes el 92,5%, presentaron un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 1.

Respecto a aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo con antraciclinas (líneas de tratamiento previas 3), se registraron 12 pacientes, realizando ECG y ecocardiograma en el 100% de los casos, previo al inicio de tratamiento con ibrutinib. En 5 de ellos se objetivó en el ecocardiograma FEVI $< 50\%$.

En el registro de los pacientes, se tuvieron en cuenta si existía FA previa al inicio de ibrutinib o si habían desarrollado algún evento isquémico a nivel coronario.

El desarrollo de fibrilación auricular (FA) se objetivó mediante ECG en 9 pacientes, 2 pacientes presentaron fallo cardiaco diastólico y 11 pacientes presentaron HTA de novo precisando toma de 2 fármacos para control de cifras de TA.

La FA se desarrolló tras $2,5 \pm 1,5$ meses tras inicio de inhibidor de BTK. Los pacientes con fibrilación auricular presentaban una edad media de 75 años, siendo más mayores, con más comorbilidades y con una tendencia incrementada de desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC).

Tras la revisión de la causa de mortalidad en estos pacientes (n=5), se objetivó como causa la transformación de la LLC a linfomas no Hodgkin B de alto grado y el origen infeccioso.

El ecocardiograma de los pacientes con FA mostraba dilatación de la aurícula izquierda (6 moderada y 3 leve); 5 pacientes precisaron frenadores (beta-bloqueantes), 3 pacientes precisaron asociar digoxina. El diámetro auricular medio era de 4.5 cm en mujeres y de 5 cm en varones. En una revisión realizada por Baptiste et al, aquellos pacientes con un volumen ≥ 40 mL/m² al inicio del tratamiento identifica a aquellos que tienen alto riesgo de desarrollar FA.

El total de los 9 pacientes con FA se anticoagularon: 7 con ACODS (5 edoxaban y 2 rivaroxaban) y 2 pacientes recibieron anticoagulación en forma de heparina de bajo peso molecular.

No hubo eventos de sangrado mayor, predominando hemorragias según la escala de ISTH leves en forma de equimosis. No se objetivaron sangrados a nivel de sistema nervioso central.

En 2 de los pacientes se diagnosticaron accidentes isquémicos transitorios (AITs) de repetición a pesar de estar anticoagulados, lo que inclinaría la balanza al estado protrombótico de la enfermedad neoplásica basal. Los EAs más comunes fueron diarrea y sangrado mucocutáneo, en su mayoría grado 1-2). El EA no hematológico de grado ≥ 3 más observado fueron las infecciones del tracto respiratorio en forma de neumonía (20%) y las infecciones de orina recidivantes. Las citopenias grado ≥ 3 se presentaron en el 31% en forma de neutropenia y 10% de trombocitopenia, siendo el manejo crucial en los pacientes anticoagulados. La reducción de dosis se realizó en casos de trastornos del tracto digestivo.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Ibrutinib, ha mostrado una relación beneficio-riesgo muy favorable, aunque con ciertos efectos secundarios, incluida la FA.

Nuestro estudio presenta limitaciones, como el tamaño de la cohorte, ya que sólo incluye 47 pacientes. Encontramos que la edad y la hipertensión, factores predictivos bien establecidos de FA en la población general, fueron los principales factores de FA en este estudio. Esto es similar a los hallazgos de Shanafelt et al. quienes también encontraron que los factores de riesgo tradicionales eran predictivos de FA en una gran cohorte de pacientes con CLL y cáncer, respectivamente. También informaron otros factores clásicos, como el sexo masculino, que no fueron significativos en nuestro estudio, probablemente debido a la falta de poder estadístico. Es importante destacar que ninguna variable relacionada propia de los síndromes linfoproliferativos a estudio se correlacionó con el desarrollo de FA.

En nuestro análisis, hubo muy pocos eventos cardioembólicos (2 AITs), lo que según estudios publicados, parece que el aumento del riesgo de ictus en los pacientes con cáncer se debe, en gran medida, a ictus no cardioembólicos y principalmente a enfermedades metastásicas o avanzadas.

Ninguno de nuestros pacientes recibió tratamiento con AVK por la dificultad de conseguir niveles adecuados de INR y por el riesgo hemorrágico incrementado en caso de realización de pruebas invasivas a las que a menudo se someten los pacientes oncológicos. Este estudio está limitado por su carácter retrospectivo y los pocos casos con FA, impidiendo el análisis por subgrupos. Así mismo, nos centramos específicamente en pacientes con síndromes linfoproliferativos en lugar de en pacientes con cáncer en general.

Conclusión,

Este estudio retrospectivo de pacientes con LNH encontró una incidencia moderada de FA, un manejo heterogéneo y una incidencia no muy alta de complicaciones cardioembólicas o hemorrágicas. Se necesitan más pruebas sobre cómo abordar y tratar de manera óptima a estos pacientes.

Todos los resultados previamente descritos, podrían ayudar a mejorar nuestra comprensión de los factores de riesgo, la evaluación y el tratamiento de los pacientes con FA en tratamiento con ibrutinib y podrían proporcionar la base para el desarrollo de pautas formales de consenso.

INFECCIÓN AGUDA POR SARS-CoV-2 Y “LONG-COVID”. REVISIÓN HCUV.

Autores: A. García Bacelar, C. Bombín Canal, M.J. Cebeira Moro, C. Pérez Martínez, R. Acevedo García, A. Tamayo Velasco, I. De la Fuente Graciani, M. Bourgeois García, E. Golvano Guerrero, A. García de Coca, R. Cuello García, S. Pérez González, J. C Caballero Berrocal, K. Herrera Robles, María Jesús Peñarrubia Ponce.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN:

La afectación por COVID-19, ocurre a nivel sistémico con un impacto significativo a nivel hemostático ya que parece estar asociado un estado de hipercoagulabilidad adquirido, representando un buen ejemplo de respuesta inflamatoria sistémica.

Los primeros casos de pacientes en el área de Wuhan en China, orientaron a la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID), que se caracteriza por el depósito masivo de fibrina en la circulación, lo que se relaciona daño multiorgánico y empeoramiento el pronóstico de los pacientes. En estudios realizados posteriormente el número de casos de CID reportado no se confirmó con los resultados iniciales, por lo que es necesario la realización de más estudios que ayuden a dilucidar este proceso.

El hecho de que una coagulopatía esté presente en estos pacientes ha promovido que se planteen estrategias antitrombóticas, sobre todo en aquellos que precisan ingreso en UCI.

Así mismo, de forma reciente cada vez tiene más relevancia el término “Long-Covid” que hace referencia a un nuevo síndrome emergente y cada vez más prevalente, que abarca una gran cantidad de síntomas debilitantes con parámetros analíticos como el dímero D elevado y persistencia de hallazgos radiológicos.

OBJETIVOS:

Estudio retrospectivo observacional realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Objetivo principal: Comprender las alteraciones de la hemostasia y evaluación de marcadores de inflamación en 200 pacientes ingresados por SARS-COV-2 entre el 25 de marzo y el 30 de abril de 2020. Finalmente, examinamos la relación entre el dímero D persistentemente elevado en pacientes que precisaron ingreso como ambulatorios y sus posibilidades implicaciones terapéuticas.

RESULTADOS:

En nuestro estudio la mediana de edad fue de 67 años, siendo el 74% hombres. En el 90% de los pacientes el motivo de ingreso fue la existencia de neumonía bilateral, en el 7% ictus isquémico y un 3% debutaron como infarto agudo de miocardio.

Un total de 55 (27.5%) pacientes precisaron cuidados intensivos, siendo la causa principal del ingreso en UCI el desarrollo del síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA). El 23% de los pacientes en cuidados intensivos presentaban valores de IL-6 >50 pg/mL, objetivándose paralelamente niveles de fibrinógeno elevado (450-875 mg/dl).

Al ingreso, la mayoría de los pacientes (87%) presentaban niveles elevados de dímero D (>7.500 ng/ml), ferritina (> 450 ng/mL) e IL-6 (>30 pg/ml). Se observó una cifra media de plaquetas de 97.000/mm³, alargamiento del tiempo de protrombina (TP) >3 s y acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 23 s en el 38 % de los pacientes. De forma posiblemente reactiva se encontró anticoagulante lúpico por método de sílica (>1.5) en un 10% de los pacientes.

Se aplicó el SCORE de la ISTH para el diagnóstico de CID (cifra de plaquetas, fibrinógeno, TP y dímero D), cumpliendo criterios únicamente el 0.5% de los 200 pacientes analizados.

En el 5% de pacientes ingresados en UCI, se objetivó trombocitopenia inducida por heparina (TIH score >4), realizándose estudio de ROTEM en este subgrupo.

La mortalidad fue del 32.5 % en los primeros 10 días desde el ingreso, siendo el 2.5% por tromboembolismo pulmonar masivo y un 2% por hemorragia cerebral intraparenquimatosa. El valor medio de dímero D fue de 10.550 ng/mL al momento del fallecimiento, siendo la IL-6 y ferritina 150 pg/mL y 3520 ng/mL respectivamente, comparados con los pacientes ingresados en hospitalización convencional (IL-6 35 pg/mL y ferritina 835 ng/mL).

Se observaron 10 eventos hemorrágicos (40% hemorragia cerebral, 30% hematomas pectorales y 30% hemorragia digestiva), sin objetivar alteraciones en el análisis de coagulación al evento.

Tras el alta hospitalaria, la extensión de tromboprofilaxis fue de 28 días de media observándose un valor medio de 752 de dímero D a los 30 días del ingreso, presentando persistencia de marcadores inflamatorios (PCR, IL-6 y ferritina) en el 15%.

Se observaron niveles persistentemente elevados de dímero D (> 500 ng / ml) en el 35,7% de los pacientes que precisaron ingreso hasta 4 meses después de la infección por SARS-COV-2. De forma llamativa, se objetivó una elevación mantenida del dímero D en pacientes que no había precisado ingreso y que habían sido tratados de forma ambulatoria, siendo un total de 29% (n=50 pacientes ambulatorios).

Por el contrario, la alteración en parámetros analíticos relacionados con la coagulación (TP, TTPa, fibrinógeno, cifra de plaquetas) e inflamación (PCR, IL-6, LDH y ferritina) habían vuelto a la normalidad en >80% de los pacientes convalecientes tras el ingreso.

El 58% de los pacientes en consultas posteriores de atención primaria presentaban síntomas incluidos dentro de la definición del término "Long-COVID", siendo lo más común la presencia de astenia que de forma llamativa era más importante en pacientes tratados de forma ambulatoria.

La evolución radiológica fue más lenta y con necesidad de realización de angiografía pulmonar en aquellos pacientes con alteración en las pruebas de coagulación.

DISCUSIÓN:

A pesar del tamaño limitado de nuestra cohorte, la falta de un conjunto de datos completo sobre todos los pacientes y el rango de seguimiento, la observación de un aumento prolongado del valor de dímero D en pacientes que han sufrido SARS-COV-2 tiene implicaciones potenciales.

Así mismo, en el periodo de ingreso, el hallazgo principal parece mostrar la relación del perfil procoagulante de los marcadores de inflamación en pacientes con SDRA de COVID-19 con la evolución fatal de la enfermedad. De esta forma se podría establecer la relación entre inflamación e hipercoagulabilidad en el seno de la inmunotrombosis.

Los resultados analizados son similares a los estudios y bibliografía revisada, mostrando que los pacientes hospitalizados con COVID-19 se caracterizan por una importante mortalidad hospitalaria, observándose una tasa de ETEV del 5%.

Observamos que las alteraciones de la coagulación en nuestros pacientes, no están relacionados con el desarrollo de CID, salvo en un único paciente (0.5%). Así mismo, el acortamiento del TTPa evaluado puede estar en relación con estado inflamatorio generalizado, siendo importante la realización de más estudios para poder corroborar nuestros hallazgos

Curiosamente, el valor de dímero se mantuvo persistentemente elevado a pesar de la normalización de los marcadores inflamatorios y otros parámetros de coagulación en la mayoría de los pacientes.

Tras realizar una amplia búsqueda en la literatura y dado el reducido manejo en este subgrupo de pacientes, se puede establecer que se requerirán estudios avanzados para dilucidar los mecanismos que de forma fisiopatológica e inmunotrombótica sustentan los niveles elevados de dímero D durante la fase de recuperación.

Parte 2. Casos Clínicos

AFASIA AGUDA: FORMA DE PRESENTACIÓN EN UN RETO DIAGNÓSTICO.

Torres Tienza, A1; Lorenzo Jambrina, A1 ; Mosquera Tapia, M1; Oyarzun Bahamonde, E.P3; Montero Jiménez, P1; Díaz Valdés, J.R1 ; García Mateo, A1 Valencia Castillo, S1; Cerdán SantaCruz D2 ; Zato Hernández, E1 ; Marcellini Antonio, S1 ; Mendoza Rodríguez, A2; Galán Álvarez, P1; Zamora Martínez, T3 ; Olivier Cornacchia, C1; Queizán Hernández,J.A1

1Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial de Segovia. 2Servicio de Neurología del Complejo Asistencial de Segovia.3Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Río Hortega de Valladolid.

Introducción

El linfoma de la zona marginal (LZM) es un linfoma no Hodgkin de fenotipo B indolente, siendo excepcional su aparición en el sistema nervioso central (SNC), representando el 1.4 % de todos los linfomas del SNC¹⁻⁴. Dicha entidad se presenta con mayor frecuencia con afectación de duramadre (80%), seguido de localización parenquimatosa (8.5%) y leptomeningeal¹.

Presentamos un caso de un paciente, que tras una clínica heterogénea y evolución tortuosa fue diagnosticado de linfoma de la zona marginal meníngeo.

Caso clínico

Se trata de un paciente varón de 63 años de edad con los siguientes antecedentes personales de interés a destacar: fiebre de origen desconocido, recurrente desde el año 2009, sin filiación etiológica, polineuropatía sensitivo-motora desmielinizante entre los años 2010 y 2012, con estudio etiológico negativo, y vertebroplastia por fractura de D12 subaguda.

Acude en Diciembre/2019 por cuadro de disfasia compatible con crisis epilépticas con estado focal complejo secundario a lesiones cerebrales hemisféricas izquierdas y alteración meníngeo difusa de predominio parieto-occipital izquierdo, ingresando a cargo de Neurología para estudio. Se realiza biopsia de duramadre y parénquima cerebral (en Junio/2020) donde se describen hallazgos compatibles con infiltración meníngeo por neoplasia linfoide de célula pequeña con diferenciación plasmocitoide, con inmunohistoquímica positiva para CD20, PAX5, BCL2, MND1 y negativa para CD3, CD10, BCL6, LEF1 y CCND1; con infiltración del espacio de Virchow-Robin. Por tanto, el paciente es diagnosticado de Linfoma No Hodgkin de fenotipo B tipo histológico "De la Zona Marginal" extranodal de la Duramadre (Clasificación O:M.S./2016) en estadio IVE-A (de Ann Arbor), por afectación difusa de duramadre.

Se realizó estudio de extensión, que fue negativo (tanto biopsia de médula ósea como PET-TC y punción lumbar). Analíticamente, el paciente presenta cifras hemoperiféricas normales, L.D.H de 250 U/L (V.N: 125-220) y $\beta 2$ microglobulina de 1,64 mg/L (V.N: 0,6-2,16).

El 11 de Agosto/2020, se inicia Tratamiento inmunoterápico con Rituximab 375 mg/m² intravenoso los días + 1 + 8, + 15 y + 22 e Ibrutinib 560 mg/día, sin incidencias relevantes clínico-biológicas a destacar y con evolución clínica neurológica fluctuante, pero con tendencia a la mejoría.

Se realiza Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral de reevaluación a los 3 meses de inicio de tratamiento (4 de Noviembre de 2020), donde se objetiva aumento del edema en región parietoccipital izquierda con respecto a previas, que podría corresponder a componente inflamatorio residual de la intervención quirúrgica e hiperrealce meníngeo sin cambios con respecto a previas en el contexto del linfoma. En conjunto, con evolución clínica favorable, se decide considerarlo como enfermedad estable y continuar misma terapia.

A la semana de dicha reevaluación, el paciente presenta clínica compatible con estatus epiléptico no convulsivo resuelto en menos de 24 horas siendo dado de alta tras optimización de tratamiento antiepiléptico y con corticoides en pauta descendente. Ante el empeoramiento clínico, se decide iniciar tratamiento de 2º línea con Rituximab-Bendamustina (23/12/20) recibiendo 2º ciclos. En el NADIR del 2º ciclo, presenta de nuevo empeoramiento clínico neurológico en el seno de neutropenia Grado IV (Clasificación C.T.C.A.E versión 5.0), motivo por el cual el paciente ingresa presentando, como complicaciones intercurrentes: neumonitis por CMV y galactomanano positivo en suero con cultivo broncoalveolar negativo, ambas resueltas tras tratamiento dirigido. Alteraciones de las pruebas de función hepática y función renal de etiología multifactorial, obligando a ajustar tratamiento antiepiléptico y antiinfeccioso. Desde el punto de vista clínico, el paciente presenta mejoría inicial con posterior empeoramiento con entrada en status convulsivo no epiléptico recurrente.

Se realiza nueva RMN cerebral de reevaluación tras 2 ciclos de Rituximab-Bendamustina (9/02/2021) donde se aprecia leve aumento del edema temporal-occipital izquierdo, en el probable contexto de tejido cicatricial circundante y menor engrosamiento e hiperrealce paquimeníngeo parieto-temporal izquierdo, que desde el punto de vista de Neurología, globalmente presentaba una notable mejoría con disminución de dicho hiperrealce. Dada la evolución, y ante la imposibilidad de continuar con tratamiento quimioterápico por las complicaciones infecciosas, se decide tratamiento de tercera línea con Radioterapia (RT) dirigida, recibiendo 18 sesiones, con mejoría clínica neurológica.

Discusión

El LZM con afectación del SNC es una entidad rara, con una presentación clínica muy heterogénea y diversidad en el empleo de estrategias terapéuticas¹⁻⁴. Los síntomas iniciales más frecuentes descritos fueron convulsiones y cefalea^{2,4}; tal y como ocurrió en nuestro caso. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue muy variable en las series descritas, desde 1 mes hasta 22 meses^{3,4}. La localización más frecuente dentro del SNC fue la duramadre, seguida de afectación parenquimatosa^{1,2}.

En cuanto al tratamiento, De la Fuente y cols., revisaron retrospectivamente una serie de 23 pacientes con LZM de la duramadre, de los cuales 17 fueron sometidos a resección parcial, 19 recibieron radioterapia, 3 pacientes fueron sometidos a diversos regímenes de tratamiento quimioterápico consistentes en R-CHOP (6 ciclos) seguido de Rituximab de mantenimiento cada 3 meses (8 ciclos), Rituximab-Bendamustina (5 ciclos), y Rituximab en monoterapia; y otro paciente recibió tratamiento quimioterápico más radioterapia. De todos ellos, alcanzaron remisión completa 22 pacientes y 1 remisión parcial, con una mediana de seguimiento de 64 meses, con una supervivencia libre de progresión y supervivencia global no alcanzadas.

Otra serie más amplia, de 70 pacientes, los regímenes de tratamiento más empleados fueron la cirugía (n=19), cirugía + radioterapia (n=17), quimioterapia + radioterapia (n=9), seguido de cirugía + radioterapia+ quimioterapia (n=7), alcanzándose mayores tasas de respuesta completa en los regímenes que incluían radioterapia². Sunderland y cols., revisaron una serie de casos de 26 pacientes en las cuales incluían LZM con afectación primaria y secundaria del SNC con una mediana de seguimiento más corta, de 1.9 años, donde se objetivaron tasa de supervivencia global más altas para los de presentación primaria (80%) frente a los secundarios (50%). Furgan y cols., revisaron una pequeña serie de 5 casos en los cuales se empleó Ibrutinib para el tratamiento de LZM del SNC, siendo la mayoría de ellos con afectación secundaria del SNC, y con administración de terapia concomitante, como el Rituximab, observándose unos resultados prometedores, con una mediana de supervivencia global de 1.5 años.

En nuestro caso descrito, cabe destacar, que dado los antecedentes iniciales del paciente, se pensó inicialmente en proceso de origen inmunológico/ inflamatorio sistémico, siendo finalmente diagnosticado a los 6 meses del inicio clínico agudo de una entidad excepcional como es el LZM con afectación a nivel de la duramadre de forma primaria.

Conclusiones

El LYM con afectación del SNC es una entidad muy rara en la que no existen unos regímenes de tratamiento definidos, dado probablemente, a la excepcionalidad del diagnóstico, pero parece que los regímenes acompañados de radioterapia ofrecen respuestas más favorables.

Terapias más novedosas, como el Ibrutinib parecen prometedoras en estos casos, por lo que sería interesante, por tanto, realizar más estudios sobre muestras más representativas y teniendo en cuenta más variables para llegar a conclusiones más robustas y poder disponer de regímenes de tratamientos más consolidados.

Bibliografía

1. Furqan, F; Watson, G; Samaniego, F; Fayad, L.E; Kanagal-Shamanna, R; Morrison, M.W et al. Ibrutinib-based therapy for the treatment of marginal zone lymphoma with central nervous system involvement. *Leukemia & Lymphoma*.

2. Ayanambakkam, A; Ibrahimi, S; Bilal, K; Cherry, M.A. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of the Central Nervous System. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 18, No. 1, 34-7 2017 Elsevier Inc.

3. Sunderland, A.J; Steiner, R.E; Al Zahrani, M; Pinnix, C.C; Dabaja, B.S; Gunther, J.R et al. An international multi-center retrospective analysis of patients with extranodal marginal zone lymphoma and histologically confirmed central nervous system and dural involvement. *Cancer Medicine*. 2020;9:663–670.

4. Macarena I. de la Fuente, Aya Haggiagi, Adrienne Moul, Robert J. Young, Charif Sidani, Arnold Markoe, Francisco Vega, Lisa M. DeAngelis & Izidore S. Lossos (2016): Marginal zone dural lymphoma: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center and University of Miami experiences, *Leukemia & Lymphoma*.

EFICACIA DE IBRUTINIB EN LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO CON RECAÍDA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Cuevas MV, Martínez-Sancho I*, Cuevas B, Álvarez-Nuño R, Campuzano V, Dueñas V, Serra F, OlazÁbal J, De Vicente P.

Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos.

*Centro de Salud Las Huelgas. Burgos.

Caso Clínico:

Varón de 77 años, que en febrero de 2017 ingresó por epistaxis y trombocitopenia.

En el hemograma se apreciaban las siguientes cifras: Hb 13.3 gr / dl, leucocitos 15.4 x 10³/µl (N 4.6 x 10³/µl, L 9.8 x 10³/µl, M 0.6 x 10³/µl, Eo 0.13 x 10³/µl, Baso 0.27 x 10³/µl) y plaquetas 8 x 10³/µl. En el frotis se observaba una linfocitosis por linfocitos maduros algunos con núcleo cerebriforme y sin sombras de Gumprecht y ausencia de agregados plaquetarios.

En la bioquímica destacaba una elevación de G-GT de 75, de LDH 410 y de B2 microglobulina 7.800 µg/L. En el proteinograma se objetivó una banda monoclonal Ig M lambda.

En la serología de hepatitis B se detectaron los siguientes resultados: Anti-HBc (+) HBe Ag (-), Anti-HBe (+), HBs-Ag (+), Anti HBs 5 UI/l, y la cuantificación del ADN-virus arrojó un resultado de 410 (logaritmo de 2.61). La serología de hepatitis C y VIH fue negativa.

Ante la sospecha de síndrome linfoproliferativo se realizó un aspirado de médula ósea que mostró una médula normocelular, y una infiltración por un 58% de linfocitos atípicos, sugestivo de linfoma del manto.

La citometría de flujo reveló una infiltración por linfocitos B (CD19): 83,89% (99,1% clonales lambda); Lambda (+), kappa (-), CD5 (+), CD20 (+), CD23 (-), CD22 (+), CD79 b (+), FMC7 (+), CD10 (-), CD38 (+ débil), CD200 (-), BCL2 (-) siendo el estudio compatible con Linfomas de células del manto.

El cariotipo fue 46 XY [11], t(11;14) (q14; q32) [6] y el estudio HIS demostró la translocación (11;14) BCL-1/IGH característica de este tipo de linfomas.

En el estudio de extensión con TC se apreciaban múltiples adenopatías cervicales, mediastínicas e hiliares bilaterales, así como axilares bilaterales; grandes conglomerados adenopáticos que englobaban los vasos del tronco celíaco y del hilio hepático (12 x 9 x 8 cm) y otros que engloban ramas secundarias de la arteria mesentérica a nivel del flanco derecho (9 x 8 x 6 cm) y en zona pélvica (12 x 6 x 8 cm); una esplenomegalia moderada heterogénea con áreas hipodensas periféricas en relación a zonas de infiltración linfomatosa.

Dada la serología de infección crónica por VHB precisó tratamiento con Entecavir 0,5 mg diarios.

Con diagnóstico de Linfoma de células del manto estadio IV-A y MIPI alto riesgo se inició tratamiento con ciclos de R-CHOP.

En la valoración de la respuesta tras 6 ciclos, se obtuvo una muy buena respuesta parcial. Posteriormente se continuó con Rituximab de mantenimiento cada 2 meses, recibiendo 2 dosis; tras la segunda dosis se sospechó progresión de la enfermedad.

En el TC se apreciaba una extensa afectación a nivel cervical, torácico abdominal y pélvica con grandes conglomerados adenopáticos y abundante ascitis.

Tras la confirmación histológica mediante ecobroncoscopia (EBUS) inicia esquema R-BAC en enero del 2018. Tras el primer ciclo, presentó gran toxicidad por lo que se continuó con Rituximab-Bendamustina recibiendo posteriormente 5 ciclos.

Tras finalizar el último ciclo, se intervino de cataratas en Julio de 2018, objetivándose edema de papila bilateral.

Ante la sospecha de infiltración del sistema nervioso central (SNC) se solicitó TC craneal en el que se confirmaba diseminación epidural del linfoma. Infratentorialmente se observaba afectación subependimaria y meníngea.

El estudio de extensión fue negativo.

Se realizó una punción lumbar y el análisis del LCR por citometría de flujo fue compatible con infiltración por linfocitos B aberrantes cuyo fenotipo fue FSC/SSC elevado, CD19+, CD20+, CD45+, sIgKappa -, sIgLambda+, CD38++, CD10 -, CD79b -, CD200 -, CD5+

Con el diagnóstico de recaída de linfoma del manto en SNC se pautó tratamiento con Ibrutinib a dosis de 560 mg diarios junto con tratamiento intratecal estándar, recibió 7 intratecales y la citometría de flujo fue negativa en las 2 últimas punciones lumbares.

Actualmente el paciente está asintomático y continúa tratamiento con Ibrutinib a la misma dosis, habiendo transcurrido 32 meses desde el inicio del tratamiento con este fármaco.

Discusión:

El linfoma de células del manto (LCM) es un tipo de linfoma no Hodgkin que tiene un curso agresivo y cuyo diagnóstico se basa en la morfología, el inmunofenotipo y en la detección de la translocación t(11;14)(q13;q32). Representa el 3-10 % de todos los linfomas y la edad media de presentación es de 65 años y aunque existen formas indolentes, en la mayoría de los casos sigue un curso agresivo.

La media de supervivencia desde el inicio del tratamiento de inducción es de unos 3-5 años cuando en el esquema terapéutico se incluye el trasplante autólogo.

En pacientes mayores y dependiendo del estado funcional, se utilizan esquemas de tratamiento menos agresivos tales como R-CHOP y aunque puede haber una respuesta inicial, la enfermedad inevitablemente recaerá, usándose entonces esquemas tales como R-B, R-GEMOX, R-BAC y otros tratamientos en monoterapia con ibrutinib, lenalidomida, temsirolimus o bortezomib.[1].

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton (BTK) con indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LCM refractario o en recaída. La eficacia del fármaco en esta situación, fue analizada en el metanálisis de Rule et al. en el que se incluyeron 370 pacientes y en los que se objetivó una respuesta en el 66 % de los pacientes (20 % respuestas completas) y la media de la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia total fueron de 18.6, 12.8 y 25 meses respectivamente.

Hay que tener en cuenta que hasta en un 4.1 % de los casos de LCM se detecta infiltración del sistema nervioso central (SNC) y el Ibrutinib ha mostrado una gran actividad en esta afectación. Su eficacia para tratar la infiltración primaria o secundaria del SNC se basa en la distribución del fármaco a través de la barrera hematoencefálica.

Goldwirt L et al. demostraron que Ibrutinib atraviesa la barrera hematoencefálica rápidamente detectándose una vez administrado en 17 minutos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y que la exposición del cerebro al Ibrutinib estaba correlacionada con la dosis y con la cantidad del mismo en plasma (3); por tanto, el alto nivel de la distribución de Ibrutinib en LCR apoya la eficacia clínica de este fármaco en la infiltración del SNC.

El uso de Ibrutinib en primera recaída en LCM ha sido analizado por McCulloch et al. en un entorno real; realizaron un estudio retrospectivo y multicéntrico que incluyó 211 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 73 años y las respuestas totales fueron del 69 % (de las cuales 27 % completas): la media de supervivencia libre de progresión fue de 17.8 meses y la media de supervivencia global fue de 23.9 meses.

Los efectos adversos llevaron a reducir la dosis en el 10 % de los pacientes y a la discontinuación en el 5 %. En nuestro caso no se objetivó ningún efecto secundario que obligara a reducir dosis y el paciente permanece con dosis plenas.

Destacar que en este estudio, 8 [4%] pacientes presentaban recaída en sistema nervioso central en el momento de inicio del Ibrutinib; en este subgrupo la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.9 meses y la mediana de supervivencia global fue de 5 meses.

Sin embargo, en los pacientes mayores de 70 años se objetivaron peores resultados con una mediana de supervivencia global desde la fecha de diagnóstico de solo 19 meses (4). En nuestro paciente con edad de inicio del tratamiento con Ibrutinib de 74 años, la supervivencia libre de progresión desde la recidiva en SNC e inicio del tratamiento de Ibrutinib hasta la actualidad es de 32 meses.

Con la misma filosofía Sharman et al, analizaron 159 pacientes con una media de edad de 71 años, la mayoría eran hombres (76 %) y de raza caucásica.

La media de supervivencia total y supervivencia libre de progresión fue de 25 meses y de 19 meses; hay que destacar que el porcentaje de discontinuación fue del 83.6 % y las razones más comunes fueron progresión (35 %) y toxicidad (25.6 %) (5).

Así, en ambos estudios retrospectivos se confirma el beneficio clínico y la buena tolerabilidad de Ibrutinib en primera recaída en un entorno de población real.

Bibliografía:

1. Dreyling M, Aurer I, Cortelazzo S, Hermine O, Hess G, Jerkeman M, Le Gouill S, Ribrag V, Trněný M, Visco C, Walewski J, Zaja F, Zinzani PL. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(8): 1814-1828
2. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, Cavazos N, Liu B, Yang S, Clow F, Goldberg JD, Beaupre D, Vermeulen J, Wildgust M, Wang M. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol*. 2017; 179(3): 430-438.
3. Goldwirt L, Beccaria K, Ple A, Sauvageon H, Mourah S. Ibrutinib brain distribution: a preclinical study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018; 81(4): 783-789.
4. McCulloch R, Lewis D, Crosbie N, Eyre TA, Bolam S, Arasaretnam A, Creasey T, Goradia H, McMillan A, Dawi S, Harrison S, Miles O, Robinson A, Dutton D, Wilson MR, McKay P, Follows G, Phillips N, Patmore R, Lambert J, Bish-ton M, Osborne W, Johnston R, Kirkwood AA, Rule S. Ibrutinib for mantle cell lymphoma at first relapse: a United Kingdom real-world analysis of outcomes in 211 patients. *Br J Haematol*. 2021. doi: 10.1111/bjh.17363. Online ahead of print
5. Sharman J, Kabadi SM, Clark J, Andorsky DJ. Treatment patterns and outcomes among mantle cell lymphoma patients treated with ibrutinib in the United States: a retrospective electronic medical record database and chart review study. *Br J Haematol*. 2021; 192(4): 737-746.

A VUELTAS CON LAS INMUNOGLOBULINAS

Carpizo Jiménez, N1. Gómez-Cornejo Díaz, F1. Andrés Hernández, N1. Campano García, A1. Gómez Lacuey, A1. Cantalapiedra Díez, A1. Bonis Izquierdo, E1. Cidoncha Morcillo, B1. Silvestre Cristóbal, L. A1. Fernández Fernández, E1. Gutiérrez Pérez, O1. Fernández Fontecha, E1. Pozas Mañas, M. A1. Urrutia Rodríguez, S. Y1. Ortín Miguel, M1. Garrote Adrados J. A2, Orfao de Matos, A3. García-Frade Uria, L. J1.

Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid1.

Servicio de Análisis Clínicos Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid2.

Servicio de Citometría Universidad de Salamanca3

INTRODUCCION

Las alteraciones tardías de las inmunoglobulinas, incluso en formas policlonales, en pacientes con antecedentes de linfoma tratado pueden ser el heraldo de una recaída en ciernes o una hemopatía de novo y precisan un seguimiento cercano y un abordaje diagnóstico que nos permita descartarlo con certeza. Una vez desestimado esto se puede plantear un seguimiento y valorar la posibilidad de un efecto tardío a terapias inmunomoduladoras.

CASO CLÍNICO

Historia clínica, antecedentes y enfermedad actual

Mujer de 43 años de edad con mosaicismo de síndrome de Turner como principal antecedente de interés.

Diagnosticada en 2008 de LNH Difuso de Células Grandes B con afectación ósea lítica múltiple y fractura patológica humeral derecha (estadio IVBEom), motivo por el que se inició tratamiento según esquema R-CHOP/14 (x8 ciclos) y posteriormente Rituximab (x4), alcanzando RCi. Posteriormente, ante sospecha de persistencia de enfermedad en brazo derecho en PET, recibió tratamiento radioterápico locorregional en húmero, sin datos de recidiva en siguientes controles.

En seguimiento durante doce años, presenta de forma progresiva moderada afectación de inmunidad humoral con aumento policlonal de IgM y descenso de IgA e IgG severo que comporta episodios recidivantes de infecciones rinosinusales fundamentalmente de vías altas. No clínica B, no nuevos hallazgos de interés a la exploración física.

Pruebas complementarias

Pruebas analíticas

- Analítica sanguínea sin alteraciones de interés salvo ferritina 9.6 ng/mL e hipogammaglobulinemia policlonal en el estudio de proteinograma. IgG 100 mg/dL, IgA <7 mg/dL, IgE <5 mg/dL e IgM 511 mg/dL.

- Estudio inmunofenotípico de marcadores: Muestra de SP con ligera leucopenia y linfopenia, a expensas principalmente de linfocitos T CD4+, el número de neutrófilos está en el límite inferior del rango de normalidad siendo el número de monocitos y eosinófilos normal. Se observa ligera disminución de células T totales incluyendo el número de células T CD4+ totales y de memoria. La proporción de linfocitos T dobles negativos RCTgd- no está incrementada 4.93% del total de linfocitos T).

La producción de linfocitos T medida como número de células T naïve (tanto Naïve TCD4+ como Naïve T CD8+) es normal. El cociente CD4/CD8 está disminuido (ratio CD4/CD8: 0.65). El número absoluto de células NK es normal para la edad del paciente. Los niveles de células B de memoria se encuentran por debajo de la normalidad. Se observa disminución del número de células B que han sufrido cambio de switch, detectándose niveles bajos de todos los subtipos de inmunoglobulinas, exceptuando IgG2, los niveles de células B de memoria IgM se encuentran por debajo de la normalidad, también se observa disminución del número de células plasmáticas con isotipo IgA1 e IgA2, estando el resto dentro de valores normales. Comentario: El número de linfocitos B de memoria está disminuido debido a expensas de todos los isotipos sin producción actualmente de IgG1, IgG3, IgG4, IgA1 y IgA2. La mayoría de las células de memoria y plasmáticas recién producidas son IgM y/o IgD, exceptuando una pequeña proporción de células B de memoria que expresan IgG2. Se observan alteraciones en el compartimento T CD4+ de memoria y/o en los compartimentos mieloides. Actualmente se trata de una inmunodeficiencia combinada sin células de memoria ni cambio de isotipos en las células B posiblemente secundaria a tratamientos inmunosupresores, no parece inmunodeficiencia de origen primario. Conviene seguimiento para ver la evolución post-tratamientos.

Microbiología

- Serologías: VHB, VHC, VIH negativos; IgG-CMV e IgM-CMV negativo; EBNA IgG negativo, VCA IgG positivo e IgM negativo; VVZ IgG e IgM positivo.

- PCR CMV/VEB/VHH6 negativo.

Pruebas de imagen

- PET: Hipermetabolismo en cavum y amígdalas palatinas, así como en adenopatías subcentimétricas latero-cervicales bilaterales, que podría corresponder con proceso inflamatorio-infeccioso; no obstante, correlacionar con otras técnicas complementarias, si procede (exploración ORL, eco-PAAF). Ganglios subcentimétricos infra-diafragmáticos, destacado en hemipelvis e inguinal derechos, con ligero incremento del metabolismo glicídico asociado, inespecíficos. A correlacionar con anatomía patológica, si procede. Aumento difuso de actividad de FDG en médula ósea, que podría corresponder con proceso reactivo; a correlacionar con BMO. Lesiones líticas y escleróticas residuales conocidas. Foco hipermetabólico en hombro derecho, que podría guardar relación con sus antecedentes traumatológicos; valoración clínico-radiológica.

- RM hombro: Secuelas de antigua fractura no consolidada del húmero proximal, sin lesiones sospechosas.

Estudio medular

- Citomorfología: 4% plasmáticas. Hiper celularidad global, relación mieloeritroide 55% / 35%. Hiperplasia de las tres series hematopoyéticas, con displasia, en especial eritroide. Aumento discreto de células plasmáticas. Juicio diagnóstico; sin evidencia de infiltración por linfoma por citomorfología.

- Citometría de flujo: Serie roja 7%, granulocitos 75%, linfocitos 5%, policlonales, monocitos 7%, eosinófilos 5%. 0,6% progenitores. Sin datos de displasia ni linfocitos B clonales.

- Biología Molecular: MYDF 88 y CXCR4 negativos

- Citogenética: Cariotipo femenino normal 46 XX. Fish p53, t 4,14 y 6 q negativos. El estudio de HIS con sondas específicas de las regiones 4q y 5q NO muestra afectación de los genes PDGFRalfa ni PDGFRbeta. En 2008 46,XX [16] 47,XX,+C [4] En algunas de las metafases analizadas se observa la presencia de un cromosoma extra del grupo C, que no se corresponde con ninguno de los habituales en este grupo no presente en la actualidad.

DISCUSIÓN

Niveles altos de IgM se pueden encontrar en infrecuentes desórdenes inmunológicos congénitos, aunque también de forma adquirida en enfermedades autoinmunes o infecciosas, incluidos los síndromes linfoproliferativos B, para los que, además, supone un factor de riesgo. Es por ello que aquellos pacientes con esta alteración necesitan una reevaluación de su patología de base, así como un seguimiento estrecho posterior.

Independientemente de la etiología, esta alteración se asocia con infecciones recurrentes (sobre todo respiratorias), aunque también con los ya mencionados fenómenos autoinmunes y cáncer.

La mayoría de los pacientes se caracterizan por mostrar alteraciones del proceso de maduración de las células B, con disminución de las células B de memoria en consecuencia.

Una causa de estas situaciones implica la recaída de su proceso de base o la aparición de una hemopatía de novo a descartar de forma fehaciente.

Por otro lado y tras descartar esto, debemos considerar que determinadas terapias, como el rituximab a dosis altas pueden contribuir al desarrollo de una deficiencia iatrogénica de anticuerpos o un aumento reactivo de otros. Así, está documentado un aumento del riesgo de infección en pacientes con fármacos que tienen como diana terapéutica las células B, tales como el rituximab, el ibrutinib o los corticoides. Conviene mencionar que los pacientes rara vez tienen mayor susceptibilidad a la infección a menos que la hipogammaglobulinemia sea grave (IgG <200 mg/dL); no obstante, el hecho de presentar aumento policlonal de otros subtipos de inmunoglobulinas puede estar relacionado con menor susceptibilidad a infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

Clinical, immunological, and functional characterization of six patients with very high IgM levels; Vera Gallo, Emilia Cirillo; *Journal of Clinical Medicine* 2020, 9, 818; www.mdpi.com/journal/jcm

The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis and management; Smita Y. Patel, Javier Carbone, Stephen Jolles; *Frontiers in Immunology*; Febrero 2019, Volume 10, Article 33

Good and bad memories following rituximab therapy; E. William St. Clair. *Arthritis Rheum.* 2010 January ; 62(1): 1–5. doi:10.1002/art.25039.

Secondary hypogammaglobulinemia after Rituximab for neuromyelitis optica: A Case Report; Lara Farhat, Jasmeen Dara, Susan Duberstein, Aliva De. *Drug Saf - Case Rep* (2018) 5:22 <https://doi.org/10.1007/s40800-018-0087-y>

Parte 3. Casos Clínicos - Citológicos

FIEBRE DE ORIGEN, ¿DESCONOCIDO?

Gomez-Cornejo Diaz, F., Andrés Hernandez, N., Carpizo Jimenez, N., GomezLacuey, A., Bonislzquierdo, E., Cantalapiedra Diez, A., CidonchaMorcillo, B., Fernández Fernández, E., FernandezFontecha, E.M., GutierrezGutierrez, O.N., OrtínMiguel, M., Pozas Mañas, M.A., Silvestre Cristóbal, A.M, Urrutia Gonzalez, S.Y., GarciaFrade Uria, L.J.

Servicio de hematología y hemoterapia del hospital universitario Rio Hortega

Motivo de Consulta:

Síndrome febril sin foco.

Antecedentes personales:

Dislipemia en tratamiento.

Tratamiento previo:

Metformina 850 mg, atorvastatina 20 mg, sebiprox 15 mg (antifúngico tópico), ketoconazol 2%.

Enfermedad Actual:

Varón de 48 años, sin analíticas previas, ni ingresos previos. Acude a urgencias el pasado día 05/11 por fiebre de 24h de evolución, artralgias y malestar general. El paciente es misionero y vive largas temporadas en Mozambique. Ha vuelto el 31 de Octubre de 2020. Hace unos 5 días comienza con fiebre de hasta 39°C, y también refiere cefalea, sin clínica respiratoria asociada, clínica miccional u otra sintomatología. El paciente refiere que a mediados de octubre, en Mozambique le han administrado una medicación que no sabe precisar. Cuenta historia de linfangitis en la pierna izquierda en el contexto de una picadura local del primer dedo del pie. Ingresa en planta a cargo de Medicina Interna.

Exploración física:

Consciente, orientado y colaborador. Buen estado general, eupneico.
ACP rítmica, sin soplos, murmullo vesicular conservado bilateralmente
Abdomen blando, depresible, no doloroso, sin peritonismo.
Extremidades inferiores sin edema ni otros signos de trombosis venosa profunda.

Exploraciones Complementarias:

- Analítica en Urgencias 5/11/2020: 2.800 leucocitos, Hb 15.1 g/dL, plaquetas 102.000. Coagulación: DD 34.444. INR 1.1, TP 85%. BQ: Na 134 mmol/L, K 3.9 mmol/L, Cr 0.93 mg/dL, ALT 104 U/L, AST 75 U/L, BT 1.71 mg/dL, PCR 87 ng/mL
- Analítica evolutiva 9/11/2020: 3.900 leucocitos (500 linfocitos), Hb 12.1 g/dL, plaquetas 11.000. BQ: Na 133 mmol/L, K 3.5 mmol/L, Cr 1.67 mg/dL, ALT 92U/L, AST 160 U/L, BT 6.21 mg/dL. PCR 356.ng/mL

- Analítica evolutiva 14/11/2020: 8.700 leucocitos, Hb 7.1 g/dL, Plaquetas 52.000. coagulación: INR 0.97, TP 105%. BQ: Na 138mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cr 4.45mg/dL, AST 50 U/L, ALT 68 U/L, Fa 177, BT 1.04 mg/dL, fosfato 6.34 mg/dL, magnesio 2.84.

- AS evolutiva 25/11/2020: leucocitos 8.600, Hb 9.4 g/dL, plaquetas 218.000. coagulación: TP 100%, INR 1.02, DD 2076. BQ: Na 135 mmol/L, K 4.5 mmol/L, Cr 1.5 mg/dL, urea 64 mg/dL. GGT 85 U/L, resto de bioquímica hepática sin alteración. PCR 11ng/mL. colesterol total 238, triglicéridos 329.

- As evolutiva 27/11/2020: 8.300 leucocitos, Hb 9.6 g/dL, VCM 92.4, HCM 31.7, plaquetas 225.000. BQ: Na: 136 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cr 1.16 mg/dL, urea: 48.5 mg/dL, PCR 11ng/mL, resto de bioquímica en valores normales.

- Analítica al alta 30/11/2020: Hb 10 g/dL, plaquetas 237.000, leucocitos 7.800, fórmula normal. BQ: Na 140 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cr 1.12 mg/dL, urea 35.9 mg/dL, PCR 8 ng/mL

-Pruebas de Imagen:

- AngioTC TSA urgente 8/11/2020: AngioTAC urgente de troncos supraaórticos :Permeabilidad de ambos ejes carotídeos siendo también permeables la arteria cerebral anterior y media bilateral.

- RM cerebral 12/11/2020: CONCLUSION: Diagnóstico radiológico: RM encefálica sin hallazgos significativos

- Ecografía abdominal 11/11/2020: Ecografía abdominal portátil realizada en la UCI. Páncreas examinado normal. Hígado con una ecogenicidad alterada que sugieren esteatosis parcheada. Vesícula biliar y vía biliar dentro de límites normales. Esplenomegalia de casi 14 cm con una ecogenicidad homogénea.

- Ecografía abdominal 25/11/2020: Hígado de tamaño y ecogenicidad normales sin presencia de lesiones focales. Bazo de tamaño en el límite alto de la normalidad con ecogenicidad homogénea. Los riñones presentan ecoestructura normales. - Rx tórax sin alteraciones significativas durante la evolución del ingreso.

-Microbiología:

- PCR SARS CoV-2 5/11/2020: negativo.

- Hemocultivos 9/11/2020: negativos. 11/11/020: negativos.

- Estudio parasitológico 5/11/2020: espacio Antígeno positivo para Plasmodium falciparum y Pan Ag. En las extensiones con Giemsa se observan formas y características compatibles con parasitación por Plasmodium falciparum. Enviamos muestra al Centro Nacional de Microbiología. Resultado definitivo del Centro de Referencia por PCR: P. falciparum.

- Estudio parasitológico 10/11/2020: Ag positivo para P.falciparum. Se observan formas parasitarias.

- Estudio parasitológico 11/11/2020: Ag positivo para P. Falciparum. No se observan formas parasitarias

- Estudio parasitológico 12/11/2020: Ag negativo, no se observan Plasmodium.

- Estudio parasitológico 23/11/2020: no se observan formas parasitarias, ag negativo.

EVOLUCION:

El paciente ingresa el día 5/11/2020 por fiebre de origen desconocido con sospecha de paludismo, identificándose infección por *P. falciparum* en el frotis de sangre periférica (Imagen 1), y posteriormente confirmada, tras remitir la muestra al Centro de referencia.

El día 8/11/2020 sufre un episodio de síndrome confusional con deterioro del nivel de consciencia, febrícula y empeoramiento analítico con trombopenia de hasta 80.000 plaquetas, anemia con características hemolíticas e inicio de deterioro de función renal, por lo que se solicita Tc urgente, y se realiza IC a la UCI para traslado del paciente para recibir tratamiento con Artesunato intravenoso por malaria grave.

Permanece en la Unidad de Cuidados intensivos desde el día 8/11/2020 hasta el día 18/11/2020, período en el cual realiza tratamiento con artesunato intravenoso, secuenciado a dihidroartemisina-piperaquina por buena evolución, completando el ciclo y negativizándose las pruebas, con reducción progresiva del porcentaje de parásitos por campo. Como principales complicaciones, ha precisado intubación orotraqueal por deterioro del nivel de consciencia, necesidad de aminas vasoactivas por situación de inestabilidad hemodinámica, y hemólisis de causa mixta en el contexto de paludismo y tratamiento médico con Artesunato, cuya principal complicación a nivel hematológico es la anemia por hemólisis tardía. Precisó soporte transfusional de 3 concentrados de hematíes.

Tras encontrarse hemodinámicamente estable, se decide, tras extraer determinación de Ac de Malaria (enviados a laboratorio de referencia), dar de alta con control en Consulta de Enfermedades Infecciosas, de cara a descartar una evolución tórpida que pudiera sugerir una malaria crónica.

DISCUSION:

La malaria se trata de una enfermedad potencialmente mortal producida por un parásito transmitido a los seres humanos a través de la picadura de un mosquito *Anopheles* infectado, con cerca de 210 millones de infectados al año, y 440.000 fallecidos al año, sobre todo en zonas tropicales y subtropicales. Esta enfermedad cursa, generalmente con altas fiebres y escalofríos.

A través de este caso clínico-citológico, se expone la relevancia de la adecuada anamnesis del paciente, así como de la imprescindibilidad del frotis de sangre periférica, y por ende, del hematólogo, siendo indispensable en casos de sospecha de paludismo, por lo que se debe solicitar, en todo paciente con síndrome febril de origen desconocido con estancia en zonas con presencia endémica de la enfermedad.

Se trata de una prueba de gran rentabilidad puesto que consigue orientar el diagnóstico, y, por consiguiente, dirigir el tratamiento en un tiempo reducido, habiendo optimizado los recursos existentes, y a su vez, consiguiendo responder, a la pregunta que da título a este caso clínico-citológico.