

XLIV CONGRESO ANUAL

SCLHH

PLASENCIA 2026

XXI REUNIÓN ANUAL

SOEXHH

~  
13 Y 14  
DE MARZO

~  
PLASENCIA

AUDITORIO IGLESIA  
DE SANTA ANA

ORGANIZAN:



SOCIEDAD CASTELLANO - LEONESA  
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



XLIV CONGRESO ANUAL

**SCLHH**

**PLASENCIA 2026**

XXI REUNIÓN ANUAL

**SOEXHH**

ORGANIZAN:



*ISBN: 978-84-09-84718-1*

## 1 CASOS CLÍNICOS CITOLÓGICOS

- 1.1 Hallazgos citológicos atípicos en médula ósea de un paciente con síndrome mielodisplásico.  
*Henar de las Heras Sacedo* - Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid
- 1.2 Células granulares atípicas circulantes: un desafío diagnóstico morfológico.  
*Alex Javier Cuzco Cevallos* - H. U. de Burgos
- 1.3 Cuando el linfoma no lo es: abordaje diagnóstico de un cuadro sistémico con adenopatías.  
*Andrea Hurtado Villanueva* - H. U. de Badajoz
- 1.4 Adenopatías de rápido crecimiento en una paciente con leucemia linfática crónica.  
*Adolfo Fernández Sánchez* - C. A. U. de Salamanca

## 2 COMUNICACIONES ORALES

- 2.1 Estudio citogenómico del mieloma múltiple mediante mapeo óptico del genoma.  
*Cristina De Ramón Sánchez* - C. A. U. de Salamanca
- 2.2 Estudio del fenotipo hemorrágico y de la correlación genotipo-fenotipo en pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos vascular.  
*Alex Javier Cuzco Cevallos* - H. U. de Burgos
- 2.3 ADN tumoral circulante en linfoma de Hodgkin: ADN tumoral circulante en linfoma de Hodgkin: mínima residual.  
*Cristina Teresa Fuentes Morales* - C. A. U. de Salamanca
- 2.4 Alteraciones precoces de la coagulación tras terapia CAR-T como marcadores de coagulación intravascular diseminada y complicaciones hemostáticas.  
*Adolfo Fernández Sánchez* - C. A. U. de Salamanca

## 3 CASOS CLÍNICOS

- 3.1 El corazón... ¿la causa de todos los males?  
*José Manuel Velasco Álvarez* - C. A. U. de Salamanca
- 3.2 Leucocitosis y mieleimia: la importancia del diagnóstico integrado y el papel de las nuevas técnicas citogenéticas y moleculares.  
*Marina León Gamazo* - H. C. U. de Valladolid
- 3.3 Juego de clones.  
*Jorge Adrián Núñez Zuno* - C. A. U. de Salamanca
- 3.4 Diarrea crónica en el paciente post CAR-T. A propósito de un caso.  
*Jesús Francisco Lozano Sánchez* - C. A. U. de Salamanca
- 3.5 Un inhibidor directo de la trombina efectivo y seguro ante la resistencia a la heparina.  
*Stefanía Carvajal Altamiranda* - C. A. U. de Salamanca
- 3.6 Episodios paroxísticos de afasia en mieloma múltiple: desafío diagnóstico de los "stroke mimics" y nuevas fronteras terapéuticas.  
*Lydia Quintana Bravo* - H. U. de Burgos

## 4 PÓSTERES

- 4.1 Aparición de linfoma t periférico tipo nos tras remisión completa de un linfoma b difuso de células grandes: desafío diagnóstico en el seguimiento metabólico  
*Alejandra Blum Domínguez* - Hospital Recoletas Campo Grande

- 4.2** Aplicación de estrategias patient blood management en el complejo asistencial universitario de segovia  
**Sandra Liliana Valencia Castillo** - Complejo Asistencial Universitario de Segovia
- 4.3** Calidad de vida en mujeres con sangrado menstrual abundante: identificación de causas y respuesta al tratamiento.  
**María del Carmen Gilabert Gutiérrez** - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 4.4** Ceguera bilateral aguda en paciente con leucemia linfocítica crónica: neuromielitis óptica paraneoplásica asociada  
**Jackeline Solano Tovar** - Complejo Asistencial de Palencia
- 4.5** Cuando el frío habla: un caso desafiante en hematología  
**Leyre Echevarría Lorenzo** - Complejo Asistencial Universitario de León
- 4.6** Cuando la leucemia asalta el sistema nervioso central  
**Antonio Cabacino Ibáñez** - Complejo Asistencial Universitario de León
- 4.7** Cuando las opciones se agotan  
**Sara González González** - Complejo Asistencial Universitario de Segovia
- 4.8** Debut de mastocitosis sistémica en relación a la colocación de DIU hormonal.  
**Ana Rosa Domínguez Mora** - Hospital San Pedro de Alcantara
- 4.9** Déficit de factor v de la coagulación en lactante: un reto diagnóstico y terapéutico  
**Pilar Fuertes García** - Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- 4.10** Dermatitis de difícil resolución en paciente con smd: anticipando la evolución clonal  
**Adolfo Fernández Sánchez** - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 4.11** Dolor lumbar en paciente con antecedente de Inhbdcg  
**Henar De Las Heras Sacedo** - Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid
- 4.12** El enigma de la evolución clonal silente en la predisposición germinal: un desafío clínico-molecular  
**Rafael Malaver Campos** - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 4.13** El frío que delata: un desafío diagnóstico  
**Janire Díaz Villafañe** - Hospital Universitario de León
- 4.14** Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer gástrico y cáncer de páncreas  
**Scarlet Barrios Rodríguez** - Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- 4.15** Entre la mutación y el corazón  
**Melchor Eloy Francisco Ravelo** - Complejo Asistencial Universitario de León
- 4.16** Factores exacerbantes de la inmunotrombosis en una crisis hemolítica  
**Shally Marcellini Antonio** - Complejo Asistencial Universitario de Segovia
- 4.17** Hematomas espontáneos y bicitopenia en una mujer joven: más allá de la citogenética convencional  
**Adolfo Fernández Sánchez** - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 4.18** Heterogeneidad fenotípica en una familia con tendencia hemorrágica.  
**Sara González González** - Complejo Asistencial Universitario de Segovia
- 4.19** Impacto clínico de la profilaxis periódica con factor VII recombinante activado en el control de episodios hemorrágicos recurrentes en pacientes con tromboastenia de Glanzmann"  
**Pablo García Jaén** - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 4.20** La excepción a la regla: coexistencia de JAK2 V617F y BCR-ABL1 en una LMC de inicio trombocitémico  
**Alejandro Llopis Giménez** - Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid
- 4.21** Lesiones cutáneas eritematosas cambiantes de larga evolución en mujer de 70 años  
**Monique Bourgeois Garcia** - Hospital Campo Grande Recoletas salud
- 4.22** Leucemia mieloide aguda con mutación de tp53: supervivencia de 24 meses con el esquema venaza  
**Miguel Angel Osorio Manyari** - Complejo Asistencial de Segovia

- 4.23** Linfoma de Células del Manto con Presentación Nasofaríngea Asociado a Mieloma Múltiple Smoldering: Caso Excepcional y Reto Diagnóstico  
*Jackeline Solano Tovar* - Hospital Campo Grande
- 4.24** Localizaciones extramedulares infrecuentes: un desafío diagnóstico  
*Bianca Mendoza Zambrano* - Complejo Asistencial Universitario de Segovia
- 4.25** Los insabores de la tradición  
*Andrea Martín García* - Hospital Universitario de León
- 4.26** Mielofibrosis: experiencias y necesidades de hematólogos y pacientes. Análisis de la relevancia de la presencia de anemia en la actualidad.  
*Natalia de las Heras Rodríguez* - Hospital Universitario de León
- 4.27** Papel del segundo taph en el mieloma en recaída.  
*Virginia Jano Fernández* - Complejo Asistencial Universitario de León
- 4.28** Presentación de linfoma b agresivo con síndrome hemofagocítico asociado: impacto del índice ohi y manejo con etopósido  
*Marta Hernández Durán* - Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid
- 4.29** Prurito intenso e hipereosinofilia: Más allá de una causa reactiva  
*Maria del Carmen Cambero Melendez* - Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz
- 4.30** Serie de 2 casos de leucemia prolinfocítica t tcl  
*Pilar Fuertes García* - Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- 4.31** Síndrome autoinflamatorio y gammapatía monoclonal ¿causalidad o casualidad?  
*María Figueroa Nombela* - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- 4.32** Síndrome de budd-chiari asociado a policitemia vera en presencia de déficit de factor vii: cuando el riesgo trombótico supera al riesgo hemorrágico  
*Elena Martín Sanabria* - Complejo Asistencial de Segovia
- 4.33** Síndrome tóxico químico: un abordaje mediante hospitalización a domicilio  
*Andrea Martín García* - Hospital Universitario de León
- 4.34** Taph, ¿una solución a la diálisis ?  
*Maria Jose Benavente Herrero* - Hospital Universitario de León
- 4.35** Terapia CAR-T en linfoma de células de manto: análisis de una serie unicéntrica  
*Paola Núñez Medina* - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

1

**CASOS CLÍNICOS  
CITOLÓGICOS**

## 1.1 HALLAZGOS CITOLÓGICOS ATÍPICOS EN MÉDULA ÓSEA DE UN PACIENTE CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

DE LAS HERAS SACEDO, HENAR <sup>(1)</sup>; LLOPIS GIMÉNEZ, ALEJANDRO <sup>(1)</sup>; HERNÁNDEZ DURÁN, MARTA <sup>(1)</sup>; ARNAU TERUEL, RUTH <sup>(1)</sup>; CARPIZO JIMÉNEZ, NATALIA <sup>(1)</sup>; ANDRÉS HERNÁNDEZ, NOELIA <sup>(1)</sup>; CAMPANO GARCÍA, ANA <sup>(1)</sup>; BONIS IZQUIERDO, ESTHER <sup>(1)</sup>; LIÉBANA VILLELA, MARTA <sup>(1)</sup>; GONZÁLEZ MENA, BEATRIZ <sup>(1)</sup>; ANGOMÁS JIMÉNEZ, EDUARDO BERNABÉ <sup>(1)</sup>; BOURGEOIS GARCÍA, MONIQUE LILIANE <sup>(1)</sup>; GUTIÉRREZ PÉREZ, OLIVER NORBERTO <sup>(1)</sup>; SILVESTRE CRISTÓBAL, LUCÍA AMELIA <sup>(1)</sup>; POZAS MAÑAS, MIGUEL ÁNGEL <sup>(1)</sup>; FERNÁNDEZ FONTECHA, MARÍA ELENA <sup>(1)</sup>; MARTÍN ANTORÁN, JOSÉ MANUEL <sup>(1)</sup>; CANTALAPIEDRA DIEZ, ALBERTO <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

### Introducción

El síndrome de VEXAS (acrónimo de Vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio y somático) es una entidad autoinflamatoria adquirida, descrita por primera vez en 2020, causada por mutaciones somáticas del gen UBA1 en células hematopoyéticas. Afecta predominantemente a varones de edad avanzada y se caracteriza por un curso clínico sistémico con inflamación persistente y afectación multiorgánica. Entre sus manifestaciones más frecuentes destacan los síntomas constitucionales, las lesiones cutáneas, la policondritis recidivante, la vasculitis, la afectación pulmonar, los síndromes mielodisplásicos (SMD) y los eventos trombóticos.

El reconocimiento y diagnóstico precoz del síndrome de VEXAS continúa siendo un desafío clínico, ya que sus manifestaciones son heterogéneas y pueden solaparse con otras enfermedades inflamatorias, autoinmunes o hematológicas. Por este motivo, el diagnóstico de VEXAS debe considerarse en pacientes con enfermedad inflamatoria refractaria asociada a anomalías hematológicas progresivas.

Desde el punto de vista hematológico, muchos pacientes son diagnosticados inicialmente de SMD de bajo riesgo, anemia macrocítica refractaria u otras citopenias de causa no filiada, lo que puede retrasar el reconocimiento del síndrome. En este contexto, el estudio citológico de médula ósea adquiere especial relevancia, dado que la identificación de vacuolas citoplasmáticas en precursores mieloides y eritroides constituye una pista diagnóstica característica que puede orientar precozmente hacia VEXAS, incluso antes de la confirmación molecular mediante la detección de mutaciones en el gen UBA1.

En cuanto al tratamiento, hasta la fecha no se ha identificado una terapia consistentemente eficaz, siendo los glucocorticoides a dosis altas el pilar fundamental del manejo, aunque con respuestas generalmente parciales y dependientes de dosis. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y las terapias génicas emergen como potenciales opciones curativas. En este sentido, minimizar el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico genético resulta clave, ya que permite valorar la indicación de trasplante en fases más tempranas de la enfermedad. Por ello, se recomienda realizar estudios dirigidos de mutaciones en UBA1 en pacientes adultos con inflamación sistémica, alteraciones hematológicas y vacuolización de precursores mieloides y eritroides, con el objetivo de facilitar un diagnóstico precoz y mejorar el pronóstico.

### Motivo de consulta

Varón de 76 años en seguimiento por Hematología por SMD.

### Historia clínica: antecedentes y enfermedad actual

#### Antecedentes personales

- . Sin alergias medicamentosas conocidas
- . Exfumador desde hace 10-11 años (consumo previo 1 paquete/día).
- . HTA
- . Miocardiopatía dilatada no isquémica con disfunción ventricular moderada (FEVI 44%), insuficiencia mitral moderada y trastornos de conducción (BCRI y bloqueo AV completo paroxístico). Marcapasos en 2022.
- . Ateromatosis aórtica
- . EPOC tipo enfisema
- . TEP en 2012. TVP en 2024
- . Ingreso hospitalario en Medicina Interna en junio de 2012 por episodio de anemia hemolítica autoinmune grave (hemoglobina 6 g/dL) asociado a trombocitopenia y esplenomegalia (14 cm), recibiendo tratamiento con corticoides. Durante este periodo desarrolló además un episodio de síndrome de Sweet y brotes recurrentes de policondritis.

#### Historia hematológica

- . Diagnóstico en abril de 2012 de SMD con displasia trilinea de bajo riesgo y cariotipo normal. Tratamiento con EPO.
- . Además, desde junio de 2022, GMSI IgG Lambda con CMp de escasa cuantía e IFo negativa.

#### Enfermedad actual

Varón de 76 años en seguimiento por hematología por SMD, AHAI y GMSI que acude a consultas externas por pérdida de 10 kg de peso en tres meses y episodios febriles. Hiporexia, no sudoración nocturna.

#### Exploración física

BEG. No palpación de adenopatías. Sin otros hallazgos destacables.

### Pruebas complementarias

#### Análítica sanguínea

- Hemoglobina 11.1 g/dL, VCM normal, Leucocitos 4900/uL (Neutrófilos 2400/uL, Linfocitos 1900/uL, Monocitos 400/uL), plaquetas 135000/uL, reticulocitos 2.3%, VSG 12 mm
- Frotis de sangre periférica: anisopoiquilocitosis leve, sin presencia de esquistocitos
- IP 79%, TPr 1.17, TTPA 26.1 seg, TTPAr 0.84, fib 485 mg/dL
- TCD (-)
- Glucosa 100 mg/dL, iones en valores normales, urea 67.6 mg/dL, creatinina 1.38 mg/dL (FG 50 mL/min), ácido úrico 5.31 mg/dL, bilirrubina y enzimas hepáticas normales, proteínas totales 6.29 g/dL, LDH 217 U/L, PCR 3.5 mg/L
- NT-proBNP 3264 pg/mL
- Ferritina 1331.7 ng/mL, sideremia 101 ug/dL, transferrina 199 mg/dL, IST 76%
- Vitamina B12 240.5 pg/mL, ácido fólico > 22.5 ng/mL
- TSH 0.85 mU/L
- Inmunoglobulinas en valores normales. Proteinograma: CMp IgG Kappa de 0.18 g/dL
- B2 microglobulina 7.56 mg/L
- Haptoglobina < 6 mg/dL
- Eritropoyetina sérica 31.2 U/L
- Marcadores tumorales negativos

**Nuevo estudio de médula ósea:**

- . Serie eritroide: en proporción muy aumentada, en todos los estadios madurativos. Más del 10% con rasgos diseritropoyéticos: elementos gigantes binucleados, mitosis anómala, asincronismo madurativo, distribución anómala de la hemoglobina. Se observa vacuolas citoplasmáticas en algún proeritroblasto.
- . Serie granulocítica: en proporción disminuida, en todos los estadios. Más de un 10% con rasgos de dismielopoiesis: hipogranulación, hiposegmentación, condensación cromatinica anómala. Se observan vacuolas de predominio citoplasmático en promielocitos.
- . Serie megacariocítica: en proporción adecuada. Presentan dismorfia más del 30% de los elementos, predominan megacariocitos de núcleo de dispersos 7/30, bilobulados 1/30, monolobulados 2/30 y gigantes polilobulados 2/30.
- . Sistema monocítico-macrófagico: se observa macrófagos aumentados alguno con fenómeno de hemofagocitosis.
- . Se observan 18% de linfocitos maduros.
- . Tinción de Perls: Depósitos hemosiderina aumentado, sideroblastos 71 % (tipo 1:24%; tipo 2:41%; tipo 3:6%)
- . Tinción PAS: Entre un 5-10% de la serie eritroide son Pas positivos.
- . Biología molecular: mutación UBA1: mutado p.(Met41Thr).

**Diagnóstico**

Síndrome de VEXAS asociado a síndrome mielodisplásico con displasia multilínea.

**Tratamiento y evolución**

Tras el diagnóstico de síndrome de VEXAS, se mantuvo tratamiento con corticoides a dosis bajas-intermedias, lográndose un control parcial de la clínica inflamatoria. Durante la evolución, desarrolló AHA1 corticodependiente, por lo que se inició tratamiento con micofenolato mofetilo, que fue posteriormente suspendido a petición del propio paciente.

Ante la persistencia de hemólisis, se decidió iniciar tratamiento con 5-azacitidina, observándose desaparición de los datos analíticos de hemólisis. No obstante, durante este periodo el paciente presentó varios ingresos hospitalarios en relación con procesos infecciosos, motivo por el cual, tras completar cinco ciclos, rechazó continuar con dicho tratamiento.

En la actualidad, el paciente permanece en seguimiento estrecho multidisciplinar, recibiendo tratamiento esteroideo de forma intermitente según la actividad clínica, con episodios recurrentes de hemólisis, fenómeno de Raynaud y brotes de policondritis.

**Discusión, conclusiones/interés del caso****Discusión**

Desde su primera descripción realizada por Beck et al. en 2020, el síndrome de VEXAS ha sido reconocido como una causa de inflamación sistémica del adulto asociada a alteraciones hematológicas, afectando predominantemente a varones de edad avanzada <sup>[1]</sup>. Estudios posteriores han confirmado su asociación frecuente con citopenias, eventos trombóticos y manifestaciones autoinmunes, así como con síndromes mielodisplásicos, lo que contribuye a la complejidad diagnóstica y a un retraso significativo en su identificación <sup>[2]</sup>.

Muchos de los pacientes con VEXAS son inicialmente diagnosticados de síndrome mielodisplásico de bajo riesgo o de anemia macrocítica refractaria, especialmente antes del reconocimiento generalizado de esta entidad. En este contexto, varios autores han destacado el valor del estudio morfológico de la médula ósea, señalando la presencia de vacuolas citoplasmáticas en precursores mieloides y eritroides como uno de los hallazgos más característicos y constantes del síndrome, aunque no patognomónico <sup>[3]</sup>. Estos cambios citológicos suelen preceder a la confirmación genética y constituyen, por tanto, una herramienta fundamental para orientar la sospecha diagnóstica.

No obstante, la vacuolización citoplasmática no es exclusiva del síndrome de VEXAS y ha sido descrita en otros contextos, como el alcoholismo crónico, la toxicidad farmacológica o determinadas infecciones <sup>[4]</sup>. Sin embargo, la coexistencia de displasia multilínea, inflamación sistémica persistente y manifestaciones autoinmunes recurrentes, como la policondritis o el síndrome de Sweet, debe incrementar de forma significativa la sospecha de VEXAS y orientar hacia la búsqueda de mutaciones somáticas en el gen UBA1.

En cuanto al tratamiento, los glucocorticoides constituyen la base del manejo inicial, aunque con respuestas generalmente parciales y con frecuente dependencia de dosis <sup>[5]</sup>. Se han comunicado respuestas variables a agentes hipometilantes, como la azacitidina, especialmente en pacientes con síndrome mielodisplásico asociado, si bien con un perfil de toxicidad relevante. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ha sido propuesto en series recientes como la única estrategia potencialmente curativa, lo que refuerza la importancia de un diagnóstico precoz que permita valorar esta opción en fases tempranas de la enfermedad.

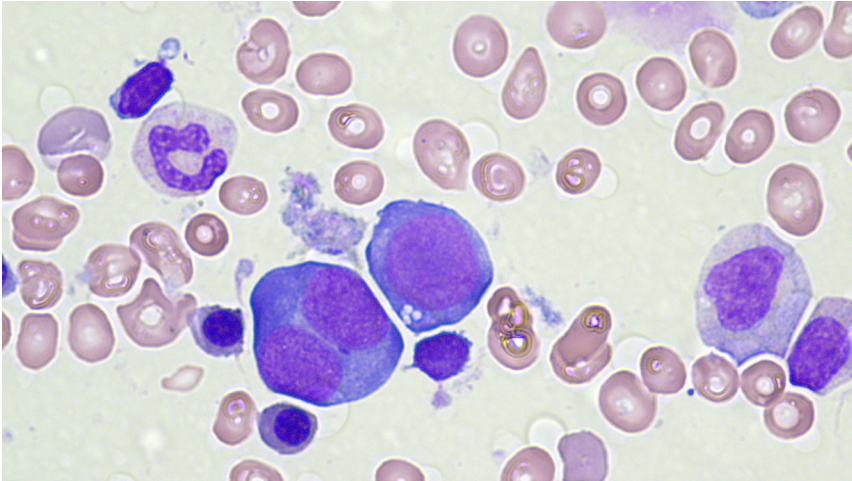
Este caso concuerda con lo descrito en la literatura y remarca la importancia del estudio citológico de médula ósea, integrado con los datos clínicos y analíticos, como un papel decisivo en la sospecha precoz del síndrome de VEXAS.

**Conclusiones**

- . El síndrome de VEXAS suele ser infradiagnosticado y, en muchos casos, se presenta inicialmente como un síndrome mielodisplásico de bajo riesgo asociado a inflamación sistémica.
- . Debe considerarse en varones de edad avanzada con citopenias, inflamación sistémica y antecedentes autoinmunes o trombóticos.
- . La identificación de vacuolas citoplasmáticas en precursores mieloides y eritroides mediante el estudio citológico de la médula ósea constituye una orientación diagnóstica clave.
- . La integración de hallazgos citológicos, clínicos y moleculares es esencial para el diagnóstico correcto y el manejo de estos pacientes.

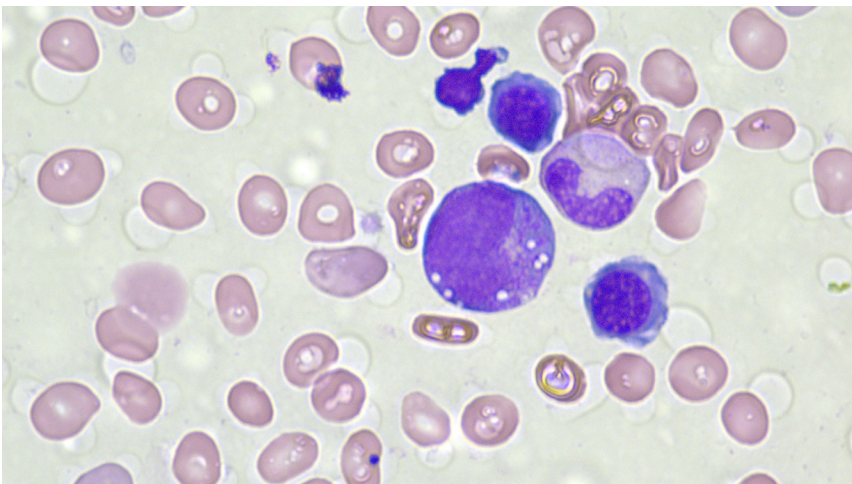
**Bibliografía**

- [1] Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628–2638.
- [2] Georjin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):564–574.
- [3] Van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: a Dutch case series of patients with VEXAS. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):452–458.
- [4] Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, et al. Myelodysplasia and bone marrow vacuolization associated with VEXAS syndrome. *Haematologica*. 2021;106(8):2161–2165.
- [5] Koster MJ, Warrington KJ, Hoffman GS, et al. Clinical spectrum of VEXAS syndrome and treatment outcomes: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;52:151951.



**Imagen 1**

**Precursor eritroide vacuolado en médula ósea Precursor eritroide vacuolado en médula ósea.**



**Imagen 2**

**Precursor mieloide vacuolado en médula ósea -> sería la que se titula serie granulocítica vacuolas**

## 1.2 CÉLULAS GRANULARES ATÍPICAS CIRCULANTES: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO.

CUZCO CEVALLOS, ALEX JAVIER <sup>(1)</sup>; QUINTANA BRAVO, LYDIA <sup>(1)</sup>; DE VICENTE CÁMARA, M PILAR <sup>(1)</sup>; DÍAZ GÁLVEZ, FRANCISCO JAVIER <sup>(1)</sup><sup>(1)</sup> hospital universitario de burgos**Introducción**

La leucemia aguda de mastocitos (LCM) es la forma más rara y agresiva de la mastocitosis sistémica (MS), representando < 1% de todos los casos de mastocitosis [1-3]. Se caracteriza por una expansión masiva de mastocitos neoplásicos, habitualmente inmaduros y atípicos, que infiltran la médula ósea y, en algunos casos, la sangre periférica, con una evolución clínica rápidamente progresiva y un pronóstico desfavorable [1,4]. El diagnóstico de LCM requiere el cumplimiento de los criterios de MS junto con la presencia de  $\geq 20\%$  de mastocitos atípicos o inmaduros en el aspirado de médula ósea, siendo la evaluación citomorfológica del frotis medular y de sangre periférica un elemento clave en el diagnóstico de esta entidad [1,5]. Aunque clásicamente se han descrito formas aleucémicas (< 10% de mastocitos circulantes), la detección de mastocitemia franca se asocia a una elevada carga tumoral y a un curso clínico particularmente agresivo [4,6].

Desde el punto de vista inmunofenotípico, los mastocitos neoplásicos suelen expresar CD117 y triptasa, con expresión aberrante de CD25 y/o CD2 en la mayoría de los casos. No obstante, se ha demostrado que hasta un tercio de las LCM pueden carecer de expresión de CD25 y CD2, especialmente en formas inmaduras y agresivas, lo que puede dificultar el diagnóstico si no se integra adecuadamente la morfología [7-9]. A nivel molecular, la mutación KIT p.D816V es la alteración más frecuentemente identificada en la mastocitosis sistémica; sin embargo, en la LCM su prevalencia es menor. En el mayor registro publicado hasta la fecha (ECNM), solo el 73% de los pacientes con LCM presentaban la mutación D816V, mientras que un 11% mostraban mutaciones alternativas de KIT y hasta un 17% no presentaban mutaciones detectables en KIT, subrayando la heterogeneidad molecular de esta entidad [6].

Presentamos un caso citológico excepcional de leucemia aguda de mastocitos de novo, caracterizado por una mastocitemia masiva, un inmunofenotipo inmaduro CD2-/CD25-, y la presencia de una mutación alternativa extremadamente rara en KIT (exón 9, pSer476Ile), con correlación morfológica, inmunofenotípica y molecular concordante.

**Motivo de consulta**

Disnea de mínimos esfuerzos, astenia y dolor abdominal..

**Historia clínica: antecedentes y enfermedad actual**

Presentamos el caso de un paciente de 88 años, con antecedentes de EPOC, epilepsia e insuficiencia cardíaca, que acude al servicio de urgencias por un cuadro de una semana de evolución caracterizado por dolor abdominal intenso, astenia y disnea de mínimos esfuerzos.

**Exploración física**

A la auscultación pulmonar: crepitantes de predominio bibasal. A la palpación abdominal: distendido, matidez difusa y dolor a la palpación profunda, sin signos de irritación peritoneal.

**Pruebas complementarias**

El hemograma mostró leucocitosis y trombocitopenia. En la bioquímica destacaba un aumento de proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), proBNP y un incremento marcado de la LDH, con un valor de 2.825 U/L.

La radiografía de tórax mostró un ligero derrame pleural bilateral, y la ecografía abdominal evidenció coledocistitis múltiple y ascitis difusa, de predominio en ambas fosas ilíacas y pelvis.

Ante las alteraciones hematológicas, se solicitó interconsulta con Hematología.

El frotis de sangre periférica mostró la presencia de células de gran tamaño, con contornos irregulares, en ocasiones con prolongaciones citoplasmáticas mal definidas. Estas células presentaban núcleos ovalados e irregulares, frecuentemente excéntricos, con cromatina laxa a moderadamente condensada, nucleolos poco evidentes o ausentes y, en algunas células, el núcleo se encontraba parcialmente oculto por la granulación citoplasmática. El citoplasma era abundante e intensamente basófilo, con granulación gruesa de color violáceo, compatible con gránulos metacromáticos, siendo esta, escasa o parcialmente disminuida en algunas células, dando lugar a formas hipogranuladas. Estas células representaban aproximadamente el 55% de la fórmula leucocitaria, correspondiendo a mastocitos atípicos e inmaduros (Figura 1).

Ante estos hallazgos y la alta sospecha de hemopatía aguda, se realizó aspirado y biopsia de médula ósea, trasladándose el paciente a nuestro centro para completar el estudio e iniciar tratamiento.

El aspirado de médula ósea fue marcadamente hiper celular y mostró una infiltración masiva por mastocitos, grandes, atípicos e inmaduros, con núcleos ovalados a irregulares, frecuentemente excéntricos, cromatina laxa y citoplasma abundante intensamente basófilo con granulación metacromática irregular. Se identificó asimismo una minoría de mastocitos con aspecto más maduro, con cromatina más condensada y granulación densa. Se observó abundante material granular extracelular, compatible con degranulación mastocitaria (Figura 2).

La biopsia de médula ósea mostró una celularidad global del 30-40%, incrementada para la edad del paciente, con aproximadamente 80% de la celularidad constituida por mastocitos, que expresaban CD117 en el estudio inmunohistoquímico, siendo negativos para CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10 y ciclina D1.

La citometría de flujo en sangre periférica mostró un 55% de células patológicas, con el siguiente inmunofenotipo: CD13+, CD33+, CD117+, positividad débil para CD71, CD45 y CD203c, y negatividad para cMPO, nuTdT, CD34, CD15, CD56, CD25, CD19, cCD3, HLA-DR, CD11b, CD38, NG2, CD7, cCD79a, CD123 y CD2.

El estudio de biología molecular realizado en sangre periférica fue negativo para la mutación pD816V del gen KIT, identificándose en su lugar una mutación en el exón 9 consistente en la variante pSer476Ile.

**Diagnóstico**

Leucemia aguda de mastocitos

**Tratamiento y evolución**

El paciente presentó un deterioro clínico rápidamente progresivo, con desarrollo de fallo multiorgánico y disminución del nivel de consciencia. Tras consensuar la situación con la familia, se decidió priorizar medidas de confort, falleciendo el paciente a los pocos días.

## Discusión, conclusiones/interés del caso

### Discusión

La LCM es una neoplasia excepcional cuyo diagnóstico continúa siendo un desafío, especialmente en presentaciones de novo con fenotipo inmunológico atípico. En este contexto, la citomorfología adquiere un papel central, tal y como subrayan Valent y colaboradores, quienes destacan que el reconocimiento morfológico de mastocitos inmaduros y atípicos en frotis sigue siendo un pilar diagnóstico fundamental [4].

En nuestro caso, el frotis de sangre periférica mostró una mastocitemia masiva (55% de la fórmula leucocitaria), hallazgo infrecuente si se considera que solo alrededor del 4–10% de las LCM corresponden a la variante leucémica clásica con  $\geq 10\%$  de mastocitos circulantes [4,6]. Las células observadas presentaban morfología aberrante, con gran tamaño, núcleos excéntricos de cromatina laxa, granulación metacromática irregular y frecuentes formas hipogranuladas, hallazgos descritos de forma consistente en las series citológicas de LCM aguda [1,4,10].

El aspirado de médula ósea mostró una infiltración masiva por mastocitos, con coexistencia de formas inmaduras predominantes y una minoría de mastocitos más maduros, patrón bien descrito en la LCM y que no excluye un curso agresivo [4,11]. La presencia de abundante material granular extracelular reflejaba una intensa degranulación mastocitaria, fenómeno frecuentemente observado en las formas avanzadas de la enfermedad [1,10].

Desde el punto de vista inmunofenotípico, los mastocitos neoplásicos expresaban CD117, CD13 y CD33, con negatividad para CD2 y CD25. Este hallazgo, lejos de descartar el diagnóstico, se alinea con series recientes que muestran que hasta el 25–30% de las LCM carecen de CD25 y hasta el 48% pueden ser CD2 negativas, especialmente en las formas inmaduras y de alto grado [7,9]. La ausencia de estos marcadores aberrantes refuerza la necesidad de integrar la citomorfología con el resto de técnicas diagnósticas.

A nivel molecular, el hallazgo más relevante de este caso es la identificación de una mutación KIT exón 9 pSer476Ile, en ausencia de la mutación pD816V. En el registro ECNM, las mutaciones alternativas de KIT representan únicamente el 11% de los casos de LCM, y dentro de este subgrupo, la mutación S476I ha sido descrita casi exclusivamente en casos aislados [6,12]. De hecho, la mayoría de los casos previamente publicados con S476I correspondían a formas crónicas o bien diferenciadas de LCM, lo que hace especialmente llamativa su asociación, en nuestro paciente, con una presentación aguda, de novo y fulminante [12,13].

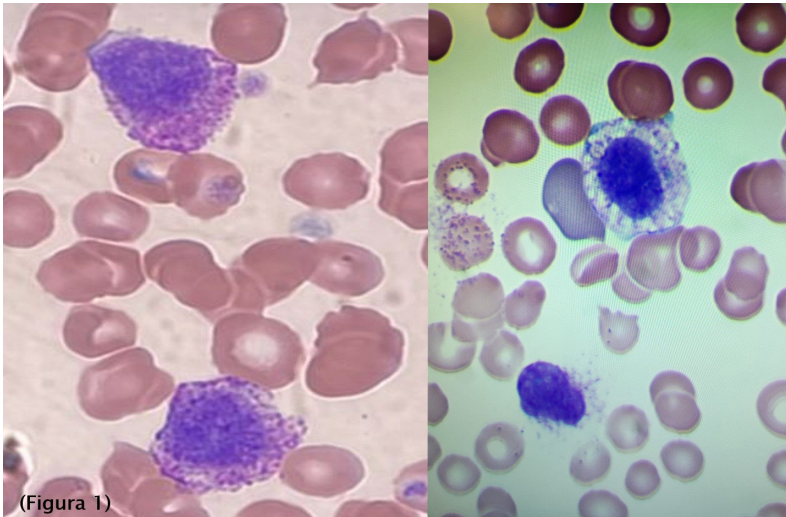
Este perfil morfológico, inmunofenotípico y molecular sitúa a nuestro paciente dentro de un subgrupo extremadamente raro de LCM, caracterizado por fenotipo inmaduro, ausencia de CD2/CD25 y mutación KIT no-D816V, rasgos que han sido asociados a un comportamiento clínico particularmente agresivo y a una evolución desfavorable [4,6,9].

### Conclusiones

- . La leucemia de mastocitos constituye una de las neoplasias hematológicas más infrecuentes y agresivas, con una incidencia excepcional y un pronóstico desfavorable, especialmente en las formas agudas de novo.
- . La detección de mastocitos atípicos circulantes en sangre periférica debe considerarse un hallazgo de alarma, obligando a descartar una leucemia de mastocitos incluso en ausencia de criterios inmunofenotípicos clásicos.
- . Un inmunofenotipo CD2–/CD25– y la ausencia de la mutación KIT p.D816V no deben conducir a la exclusión diagnóstica, dado que un subgrupo minoritario de LCM presenta perfiles inmaduros y mutaciones alternativas de KIT extremadamente raras.
- . Este caso subraya la necesidad de un enfoque diagnóstico integrado, en el que la citomorfología desempeña un papel central para identificar variantes excepcionales de leucemia de mastocitos.

### Bibliografía

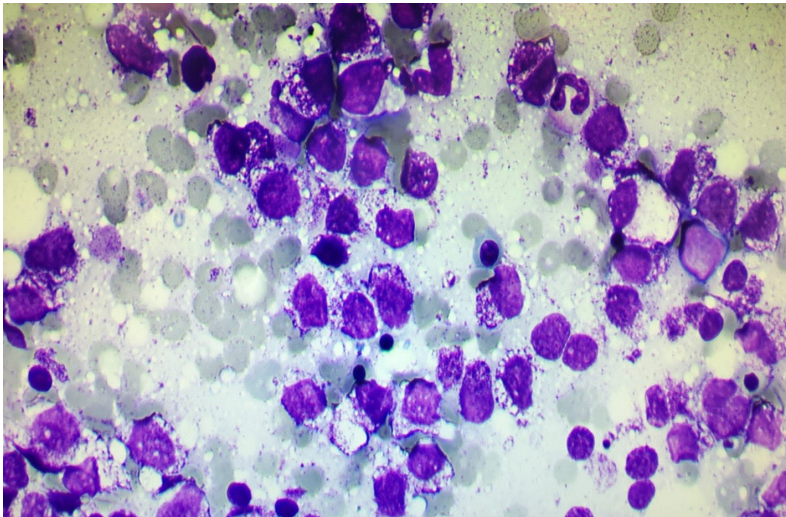
- [5] Geogin-Lavialle S, et al. *Blood*. 2013;121:1285–1295.
- [6] Zanelli M, et al. *Cancers*. 2023;15:1664.
- [7] Idamakanti M, et al. *J Hematol*. 2025;14:174–192.
- [8] Valent P, et al. *Am J Hematol*. 2023. Clinical impact of cytomorphology in mast cell leukemia.
- [9] WHO Classification of Tumours of Haematolymphoid Tumours, 2022.
- [10] Kennedy VE, et al. *Blood Adv*. 2023;7:1713–1724.
- [11] Zaremba-Pataj E, et al. *J Hematopathol*. 2023;16:39–47.
- [12] Geogin-Lavialle S, et al. *Blood*. 2013.
- [13] Jawhar M, et al. *Leukemia*. 2016.
- [14] Jain P, et al. *Leuk Res*. 2017;59:105–109.
- [15] Valent P, et al. *Ann Hematol*. 2015;94:223–231.
- [16] Youk J, et al. *Blood Res*. 2016;51:17–22.
- [17] Chen T, et al. *Cancer Genet*. 2022;266–267:33–36.



(Figura 1)

**Imagen 1**

**Frotis de Sangre Periférica: Mastocitos atípicos.**



**Pie imagen 2**

**Aspirado de Médula Ósea: Mastocitos atípicos.**

## 1.3 CUANDO EL LINFOMA NO LO ES: ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE UN CUADRO SISTÉMICO CON ADENOPATÍAS.

HURTADO VILLANUEVA, ANDREA <sup>(1)</sup>; JURADO VINTEÑO, ELENA <sup>(1)</sup>; CAMBERO MELÉNDEZ, MARÍA DEL CARMEN <sup>(1)</sup>; FERNÁNDEZ PRIETO, ISABEL <sup>(1)</sup>; GÓMEZ VIZCAÍNO, MARÍA TERESA <sup>(2)</sup>; CASADO CALDERÓN, MARÍA SOLEDAD <sup>(1)</sup>; LÓPEZ-SANTAMARÍA CASTRO, CAROLINA <sup>(1)</sup>; COBOS GONZÁLEZ, ELENA <sup>(1)</sup>; CRESPO NÚÑEZ, CELIA <sup>(1)</sup>; DELGADO CASADO, ELENA <sup>(1)</sup>; CABANILLAS NÚÑEZ, MARÍA YOLANDA <sup>(1)</sup>; DE LA MAYA RETAMAR, MARÍA DOLORES <sup>(1)</sup>; MORENO RISCO, MARÍA BELÉN <sup>(1)</sup>; VAREÁ CALERO, DANIELA <sup>(1)</sup>; GROISS BUIZA, JORGE <sup>(1)</sup>; RINCÓN FERRARI, MARÍA ROSARIO <sup>(1)</sup>; RAMOS FERNÁNDEZ DE SORIA, RAFAEL <sup>(1)</sup>; ALONSO ESCOBAR, MARÍA NIEVES <sup>(1)</sup>; CAMPANO VAL, FERNANDO JAVIER <sup>(1)</sup>; VAGACE VALERO, JOSE MANUEL <sup>(1)</sup>;

<sup>(1)</sup> Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Badajoz. <sup>(2)</sup> Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Badajoz.

### Introducción

Las adenopatías generalizadas constituyen un motivo frecuente de derivación a hematología y plantean de forma prioritaria la sospecha de procesos linfoproliferativos, especialmente cuando se acompañan de síntomas constitucionales y hallazgos complementarios de afectación sistémica. En este contexto, la utilización creciente de técnicas de imagen funcional, como el PET-TC, suele contribuir de manera significativa a la orientación diagnóstica inicial.

Sin embargo, el diagnóstico diferencial de este patrón clínico es amplio e incluye procesos infecciosos crónicos, enfermedades autoinmunes y otros cuadros inflamatorios sistémicos capaces de simular una enfermedad hematológica. En ausencia de una clínica órgano-específica dominante, el abordaje diagnóstico requiere una evaluación rigurosa que integre datos clínicos, analíticos y de imagen, recurriendo a la confirmación histológica del tejido ganglionar y/o de la médula ósea cuando sea necesario para establecer un diagnóstico preciso y evitar tratamientos inadecuados.

### Motivo de consulta

Adenopatías laterocervicales bilaterales.

### Historia clínica: antecedentes y enfermedad actual

Se presenta el caso de una mujer de 33 años, fumadora, con antecedente de síndrome ansioso-depresivo, que consultó por adenopatías laterocervicales bilaterales de varios meses de evolución, asociadas a sudoración nocturna, sin fiebre ni pérdida ponderal. No se objetivaron infecciones recientes ni otra sintomatología sistémica relevante.

### Exploración física

En la exploración física se identificaron pequeñas adenopatías laterocervicales bilaterales, móviles y discretamente dolorosas a la palpación, sin visceromegalias.

### Pruebas complementarias

El estudio analítico inicial mostró un hemograma normal salvo linfopenia leve (1.320/mm<sup>3</sup> linfocitos) y una bioquímica general dentro de la normalidad, destacando únicamente hipergammaglobulinemia policlonal y una ligera elevación de la beta-2 microglobulina. Las serologías infecciosas habituales fueron negativas.

La ecografía cervical confirmó la presencia de adenopatías laterocervicales y supraclaviculares, por lo que se realizó un TAC cervicotoracoabdominal. Dicho estudio evidenció múltiples adenopatías mediastínicas e hiliares asociadas a infiltrados pulmonares bilaterales. Posteriormente, el PET-TC mostró una intensa captación metabólica ganglionar supra e infradiaphragmática, hipercaptación pulmonar y múltiples focos de hipermetabolismo medular, hallazgos que sugirieron inicialmente un síndrome linfoproliferativo.

Ante la extensión de la afectación y la captación observada en la médula ósea, se realizó un aspirado y biopsia de la misma, con el fin de evaluar una posible afectación medular.

El estudio citológico del aspirado mostró una médula ósea normocelular, sin infiltración por células neoplásicas, destacando la presencia de acúmulos de células grandes, multinucleadas, con núcleo oval y uno o dos nucleolos, compatibles con granulomas de células epitelioides y sugestivas de afectación inflamatoria... lo que permitió plantear de manera temprana una etiología no neoplásica como explicación del cuadro sistémico.

Posteriormente, el análisis histológico confirmó la presencia de múltiples granulomas epitelioides bien formados, no necrotizantes, compatibles con afectación granulomatosa de tipo sarcoidoso. No se identificaron agregados linfoides atípicos ni infiltración por células neoplásicas. Las tinciones especiales (Ziehl-Neelsen y Grocott) resultaron negativas para microorganismos, y no se observaron hallazgos sugestivos de clonalidad o displasia significativa.

Con el objetivo de confirmar el origen de las adenopatías profundas, se completó el estudio mediante ecobroncoscopia con punción transbronquial y criobiopsia ganglionar. El examen histológico de las muestras mostró linfadenitis granulomatosa no necrotizante, sin evidencia de malignidad ni etiología infecciosa.

### Diagnóstico

Tras la integración de los hallazgos clínicos, radiológicos y morfológicos, y una vez descartadas etiologías neoplásica, infecciosa y clonal, se estableció el diagnóstico de sarcoidosis sistémica con afectación extrapulmonar.

### Tratamiento y evolución

Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 30 mg/día, observándose una respuesta clínica y radiológica favorable.

En el seguimiento evolutivo se constató una disminución progresiva del tamaño adenopático y de los infiltrados pulmonares, iniciándose un descenso gradual de la corticoterapia hasta su suspensión, con evolución clínica satisfactoria hasta el momento actual.

### Discusión, conclusiones/interés del caso

Las adenopatías generalizadas con afectación sistémica constituyen un reto diagnóstico relevante en hematología, especialmente cuando se acompañan de hipermetabolismo en el PET-TC, hallazgo que suele orientar inicialmente hacia un proceso linfoproliferativo. En este contexto, la sarcoidosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial, en particular cuando la presentación es extrapulmonar y atípica.

En el presente caso, el PET-TC desempeñó un papel relevante al evidenciar una extensa captación metabólica ganglionar, pulmonar y medular. Este patrón, caracterizado por captación difusa de FDG en el esqueleto axial, se ha descrito con frecuencia en linfomas de alto grado y suele asociarse a infiltración medular; sin embargo, carece de especificidad y puede observarse también en procesos inflamatorios granulomatosos, lo que limita su valor diagnóstico en ausencia de confirmación histológica.

La afectación de la médula ósea en la sarcoidosis constituye una manifestación infrecuente y probablemente infradiagnosticada. En series histopatológicas, los granulomas se identifican en aproximadamente el 0,3–2,2% de las biopsias medulares, y hasta un 21% de estos hallazgos corresponden a sarcoidosis tras excluir etiologías infecciosas y neoplásicas. Desde el punto de vista morfológico, estos granulomas están formados por agregados de histiocitos epitelioides, ocasionalmente con células gigantes multinucleadas, y ausencia de necrosis central, como se observó en este caso.

Un aspecto de especial interés es el valor del aspirado de médula ósea como primera herramienta diagnóstica, que permitió sospechar una etiología granulomatosa antes de la confirmación histológica completa. El aspirado aporta información rápida y de bajo coste, facilita la orientación diagnóstica temprana y ayuda a priorizar de forma adecuada las pruebas posteriores.

Desde el punto de vista terapéutico, el tratamiento de la sarcoidosis se indica en función de la afectación orgánica y la repercusión clínica. Los corticosteroides sistémicos constituyen la primera línea terapéutica y, en la mayoría de los casos, se asocian a una respuesta clínica y radiológica favorable, como ocurrió en la paciente descrita.

El caso descrito pone de manifiesto varios aspectos relevantes en el diagnóstico de procesos sistémicos con adenopatías generalizadas: Las adenopatías generalizadas pueden ser expresión de síndromes linfoproliferativos, pero también de procesos infecciosos crónicos, enfermedades autoinmunes y otros cuadros inflamatorios sistémicos.

En la interpretación del PET-TC, no debe equipararse de forma automática el hipermetabolismo ganglionar con linfoma ni el hipermetabolismo medular con infiltración neoplásica.

El aspirado de médula ósea, como técnica sencilla, rápida y accesible, resulta de gran utilidad como primera aproximación diagnóstica en pacientes con adenopatías generalizadas y afectación sistémica, permitiendo en muchos casos un diagnóstico correcto y evitando procedimientos más agresivos, costosos o innecesarios.

### Bibliografía

- [1] Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383:1155-1167.
- [2] Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1623-1634.
- [3] Rizzato G, Palmieri G, Agrati AM, Zanussi C. The organ-specific extrapulmonary presentation of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21:119-126.
- [4] Yachoui R, Parker BJ, Nguyen TT. Bone and bone marrow involvement in sarcoidosis. *Rheumatol Int*. 2015;35:1917-1924.
- [5] Peña-García JI, Shaikh S, Barakoti B, Papageorgiou C, Lacasse A. Bone marrow involvement in sarcoidosis: an elusive extrapulmonary manifestation. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019;9:150-154.
- [6] Brackers de Hugo L, Ffrench M, Broussolle C, Seve P. Granulomatous lesions in bone marrow. *Eur J Intern Med*. 2013;24:468-473.
- [7] Mostard RL, Prompers L, Weijers RE, et al. F-18 FDG PET/CT for detecting bone and bone marrow involvement in sarcoidosis patients. *Clin Nucl Med*. 2012;37:21-25.
- [8] Dumovich J, Argueta F, Khalil S, Sherratt J. Sarcoidosis of lymph nodes and bone marrow. *Chest*. 2023;164(4S):5736A.
- [9] Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31:19-27.
- [10] Shah K, Enabi J, Kondakindi H, Mukkera S. A rare case of bone marrow sarcoidosis. *Cureus*. 2024;16:e63991

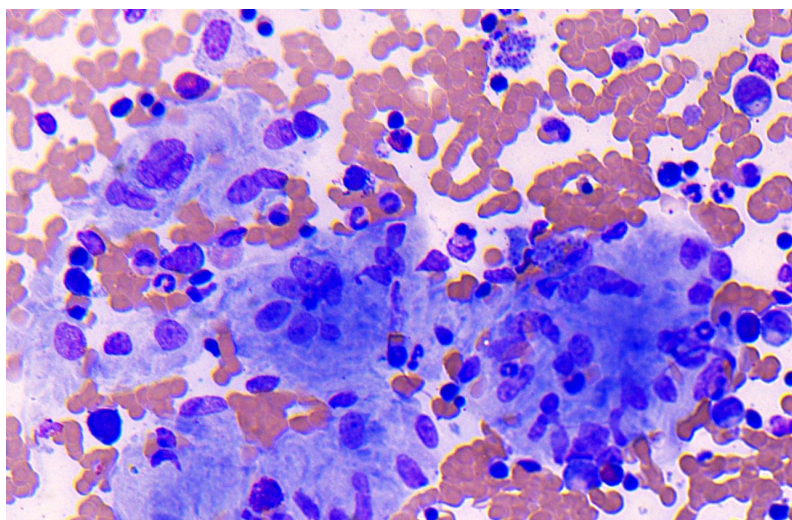
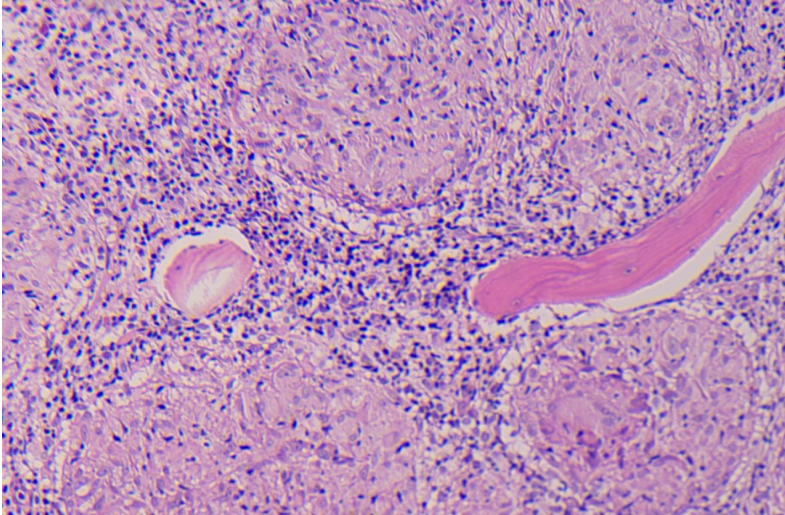


Imagen 1

Aspirado de médula ósea.



**Imagen 2**

**Biopsia de médula ósea.**

## 1.4 ADENOPATÍAS DE RÁPIDO CRECIMIENTO EN UNA PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA.

**FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, ADOLFO<sup>(1)</sup>; SIERRA PACHO, MAGDALENA<sup>(1)</sup>; BLANCO MUÑOZ, OSCAR JAVIER<sup>(2)</sup>; NAVARRO MARTÍN, LUIS MIGUEL<sup>(3)</sup>; COBAS RODRÍGUEZ, MARTA<sup>(4)</sup>; CLAVO MARTÍN, DIEGO<sup>(1)</sup>; FUENTES MORALES, CRISTINA TERESA<sup>(1)</sup>; SANTOS MARCOS, CARMEN<sup>(1)</sup>; MALAVER CAMPOS, RAFAEL JOSÉ<sup>(1)</sup>; AZIBEIRO MELCHOR, RAÚL<sup>(1)</sup>; NAVARRO BAILÓN, ALMUDENA<sup>(5)</sup>; PUIG MORÓN, NOEMÍ<sup>(5)</sup>; REY BÚA, BEATRIZ**

<sup>(1)</sup> Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España <sup>(2)</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, España <sup>(3)</sup> Servicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, España <sup>(4)</sup> Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España <sup>(5)</sup> Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biome

### Introducción

La aparición de adenopatías de rápido crecimiento y signos de agresividad biológica en pacientes con neoplasias hematológicas suele orientar hacia una progresión o transformación de la enfermedad de base. En estos casos, la citología puede aportar una información inmediata para orientar el proceso diagnóstico. En especial, cuando se identifican poblaciones celulares discordantes con el linaje esperado, redirigiendo el algoritmo diagnóstico y optimizando así el uso de técnicas confirmatorias posteriores.

Presentamos un caso de una paciente con leucemia linfática crónica (LLC) con sospecha inicial de transformación a linfoma agresivo donde la morfología de la médula ósea fue determinante en el proceso diagnóstico, ejemplificando el valor de la misma y del diagnóstico integrado en el manejo de situaciones clínicamente desafiantes.

### Motivo de consulta

Crecimiento rápido de un conglomerado adenopático inguinal izquierdo en paciente con LLC en seguimiento.

### Historia clínica: antecedentes y enfermedad actual

Mujer de 79 años, con antecedentes personales de alergia a penicilinas, hipertensión arterial, dislipemia, insuficiencia venosa crónica, exfumadora de aproximadamente cinco cigarrillos al día y antecedente de neumonía bilateral por gripe A complicada con empiema, que requirió ingreso prolongado en Unidad de Cuidados Intensivos en 2023.

Diagnosticada en 2013 de LLC Binet A, Rai 0, sin criterios de tratamiento según guías vigentes, en seguimiento periódico en consultas de Hematología.

La paciente acudió de forma anticipada a consulta por crecimiento progresivo y rápido de un conglomerado adenopático inguinal izquierdo, acompañado de deterioro del estado general.

### Exploración física

Conglomerado adenopático en región inguinal izquierda, de consistencia aumentada y tamaño claramente patológico. No se objetivaron otras masas palpables ni visceromegalias. El resto de la exploración física no mostró hallazgos relevantes.

### Pruebas complementarias

Se extrajo analítica donde destacaba aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) hasta 560 U/L (valores de referencia 120-246U/L), sin otras alteraciones iónicas ni bioquímicas relevantes, así como hemograma con hemoglobina 13,5g/dL, leucocitos 38080x10<sup>3</sup>/uL a expensas de linfocitos (32450x10<sup>3</sup>/uL) con cifras mantenidas con respecto a determinaciones previas y plaquetas 175000/uL. Se realizó frotis de sangre periférica donde se observó una población predominante de linfocitos pequeños y maduros, con cromatina condensada, sin nucleólos, así como abundantes sombras de Gumprecht, sin otras alteraciones relevantes en ninguna de las tres series (Figura 1A). La sospecha inicial fue de síndrome de Richter.

Por ello, se realizó de forma inicial un estudio mediante PET-TC, que evidenció adenopatías en cadenas cervical baja y supraclavicular izquierdas, mediastino, retroperitoneo, cadenas ilíacas izquierdas y conglomerado adenopático inguinal, con elevada captación metabólica (SUV máximo en torno a 15 en las distintas regiones), compatibles con un proceso linfoproliferativo de alto grado en estadio avanzado. Ante estos hallazgos, se programó de forma simultánea biopsia del conglomerado adenopático y estudio de médula ósea para confirmar la sospecha diagnóstica.

El aspirado medular mostró celularidad muy rica con una infiltración masiva del 96%. Se identificaron dos poblaciones bien diferenciadas: un 48% de linfocitos maduros de pequeño tamaño, monomorfos compatibles con infiltración por su LLC; y un 48% de células de gran tamaño con una elevada relación núcleo/citoplasma, con citoplasma basófilo intenso, cromatina muy laxa y presencia de ocasionales nucleolos. Esta última población fue sugerente de celularidad no hematológica como primera posibilidad (Figura 1B-D).

El estudio por citometría de flujo observó un 40% de infiltración por células linfoides monoclonales CD19<sup>+</sup>, CD5 débil, CD20 débil, inmunoglobulina de superficie negativa, CD38<sup>-</sup> y CD45<sup>+</sup>. Asimismo, se detectó una población de gran tamaño CD45<sup>+</sup>, sugerente de celularidad no hematopoyética, motivo por el cual se contactó con Anatomía Patológica para informar de estos hallazgos.

El estudio anatomopatológico del ganglio linfático confirmó dicha celularidad, con inmunohistoquímica positiva para CAM5.2 (patrón dot-like), INSM1, sinaptofisina y CD56, y negativa para CD45, p40 y cromogranina A, con un índice proliferativo Ki-67 del 70% (Figura 2A-D). Este perfil fue concordante con carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado de células de Merkel. Las mismas células fueron identificadas en la biopsia medular, confirmando la infiltración de la médula ósea por dicha neoplasia sólida.

### Diagnóstico

Infiltración ganglionar y medular por carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado compatible con carcinoma de células de Merkel en paciente con LLC Binet A, Rai 0, sin criterios de tratamiento.

## Tratamiento y evolución

Tras el diagnóstico, la paciente fue valorada en sesión clínica de Oncología Médica, decidiéndose iniciar tratamiento con carboplatino (300 mg/m<sup>2</sup>) y etopósido (100 mg/m<sup>2</sup>) por vía intravenosa. Como complicaciones, presentó pancitopenia secundaria al tratamiento y a la infiltración tumoral medular, lo que motivó un ingreso hospitalario prolongado.

En este contexto de pancitopenia grave, y de forma consensuada con Hematología, se administró rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> intravenoso semanal durante cuatro semanas) con el objetivo de reducir la infiltración por LLC y mejorar las cifras hematológicas periféricas.

Sin embargo, no se objetivó mejoría de estas cifras hemoperiféricas, confirmándose posteriormente progresión franca del carcinoma neuroendocrino, por lo que se inició tratamiento de segunda línea con avelumab (800 mg intravenoso cada 2 semanas). La paciente presentó empeoramiento clínico rápidamente progresivo, sin respuesta al tratamiento instaurado, decidiéndose limitación del esfuerzo terapéutico. La paciente falleció en agosto de 2025.

## Discusión, conclusiones/interés del caso

### Discusión

La infiltración de la médula ósea por neoplasias sólidas metastásicas constituye un hallazgo infrecuente, pero clínicamente relevante, especialmente en pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas previas. La aparición de adenopatías hipermetabólicas, elevación de LDH y deterioro clínico suele orientar inicialmente hacia una progresión o transformación de la enfermedad de base, como ocurre en el síndrome de Richter en pacientes con LLC. Sin embargo, es conocida la asociación de LLC con un incremento de la aparición de segundas neoplasias (especialmente tumores sólidos y cutáneos), debido a la inmunosupresión intrínseca de esta patología. Por este motivo, la realización de una médula ósea y/o biopsia de las adenopatías debe continuar formando parte del algoritmo diagnóstico para realizar un correcto estudio, subrayando el papel fundamental de la morfología en el abordaje inicial<sup>1,2,3</sup>.

Desde el punto de vista citológico, las metástasis de tumores sólidos en médula ósea suelen manifestarse como poblaciones celulares de gran tamaño, con elevada relación núcleo/citoplasma, cromatina laxa o vesicular, nucleolos prominentes y disposición en grupos o de forma dispersa, a menudo acompañadas de supresión hematopoyética. Estos rasgos difieren de los observados habitualmente en transformaciones linfoides agresivas, en las que predominan células de aspecto blástico o centroblástico con expresión uniforme de marcadores hematológicos<sup>2</sup>.

En nuestro caso, la identificación precoz de una población CD45 negativa, junto con la morfología atípica de las células grandes, permitió orientar rápidamente hacia una infiltración por neoplasia no hematológica y dirigir de forma eficiente el estudio anatomopatológico.

Aunque la infiltración medular por tumores sólidos se ha descrito con mayor frecuencia en carcinomas de mama, próstata y pulmón, su identificación citológica sigue siendo un reto diagnóstico, especialmente cuando coexiste con una neoplasia hematológica conocida. La citología de médula ósea aporta una información inmediata que, integrados con el perfil inmunofenotípico, el contexto clínico y el resto de pruebas complementarias, resultan determinantes para establecer un diagnóstico diferencial precoz y certero<sup>2</sup>.

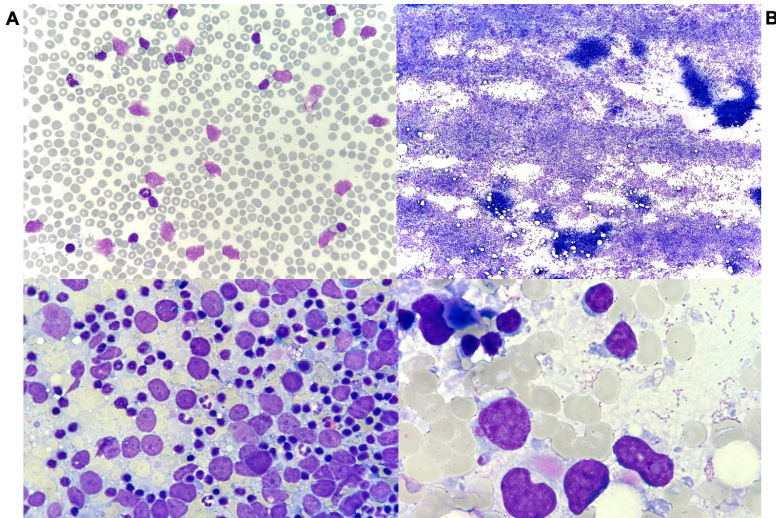
El carcinoma de células de Merkel es un tumor neuroendocrino cutáneo raro y altamente agresivo, cuya incidencia aumenta en pacientes de edad avanzada e inmunodeprimidos. La asociación con LLC está bien documentada y se relaciona con el estado de inmunosupresión subyacente, como se comentó previamente. Desde el punto de vista citológico, estos carcinomas se caracterizan por células de mediano a gran tamaño, con citoplasma escaso, núcleos hiper cromáticos o vesiculares, cromatina fina, nucleólos ocasionales y frecuente actividad mitótica, pudiendo adoptar un patrón difuso o en pequeños agregados, aunque la infiltración medular por este carcinoma es excepcional. La presencia de un alto índice proliferativo, la ausencia de marcadores hematológicos y la expresión de marcadores neuroendocrinos y epiteliales permiten confirmar el diagnóstico mediante inmunohistoquímica<sup>4,5</sup>.

### Conclusiones

En conclusión, con este caso queremos resaltar la importancia del diagnóstico integrado, combinando diferentes técnicas y resaltando la citología de médula ósea como punto de partida, en especial, en pacientes con antecedentes hematológicos que desarrollan cuadros clínicos sugerentes de transformación, pudiendo realizar de manera rápida, un correcto abordaje diagnóstico y terapéutico posterior.

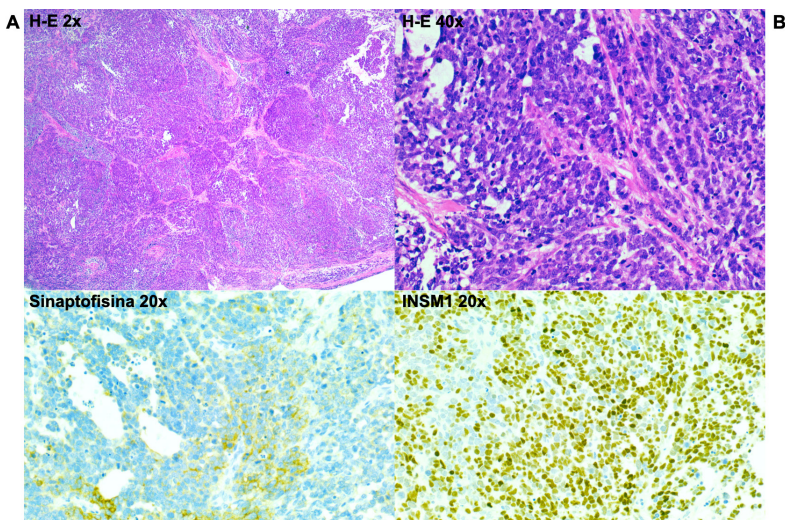
## Bibliografía

- [1] Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol*. 2001;54(10):737-42.
- [2] Zhang B, Jin L, Wu D, Xu J, Guo S, Li J, Zhang T. Bone marrow involvement in solid tumors - a retrospective observational study. *Front Oncol*. 2025 Sep 8;14:1434709.
- [3] Brewer JD, Shanafelt TD, Otley CC, Roenigk RK, Cerhan JR, Kay NE. Chronic lymphocytic leukemia is associated with decreased survival of patients with Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):1065-71.
- [4] Llombart B, Monteagudo C, López-Guerrero JA, Carda C, Jorda E, Sanmartín O. Merkel cell carcinoma: an update of key pathological and molecular features, prognosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(2):108-19.
- [5] Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):375-81.



**Imagen 1**

Figura 1. Estudio citomorfológico en sangre periférica y médula ósea. (A) Frotis de sangre periférica teñido con May-Grünwald-Giemsa (50×). (B) Aspirado de médula ósea teñido con May-Grünwald-Giemsa (4×). (C) Aspirado de médula ósea teñido con May-Grünwald-Giemsa (50×). (D) Aspirado de médula ósea teñido con May-Grünwald-Giemsa (100×)..



**Imagen 2**

Figura 2. Estudio histológico e inmunohistoquímico del ganglio linfático. (A) Tinción de hematoxilina-eosina (2×), mostrando arquitectura ganglionar sustituida por proliferación neoplásica difusa. (B) Hematoxilina-eosina (40×), con infiltrado de células de gran tamaño, alto cociente núcleo/citoplasma, cromatina laxa y nucleolos ocasionales. (C) Inmunohistoquímica positiva para sinaptofisina (20×), compatible con diferenciación neuroendocrina. (D) Expresión nuclear de INSM1 (20×), apoyando el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (carcinoma de células de Merkel).

2

## COMUNICACIONES ORALES

## 2.1 ESTUDIO CITOGENÓMICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE MEDIANTE MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA.

DE RAMÓN SÁNCHEZ, CRISTINA <sup>(1)</sup>; MEDINA HERRERA, ALEJANDRO <sup>(1)</sup>; DÁVILA VALLS, JULIO <sup>(2)</sup>; REY BUA, BEATRIZ <sup>(1)</sup>; FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, ADOLFO <sup>(1)</sup>; RODRIGUEZ IGLESIAS, IRENE <sup>(3)</sup>; BECERRO RECIO, DAVID <sup>(1)</sup>; ISIDRO HERNÁNDEZ, ISABEL MARIA <sup>(1)</sup>; GARCÍA HERNÁNDEZ, RUT <sup>(1)</sup>; CRISTOBAL VARGAS, SARA <sup>(3)</sup>; PUIG MORON, NOEMI <sup>(1)</sup>; GUTIÉRREZ GUTIÉRREZ, NORMA CARMEN <sup>(1)</sup>;

<sup>(1)</sup> Complejo Asistencial Universitario de Salamanca <sup>(2)</sup> Complejo Asistencial de Ávila <sup>(3)</sup> Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca

### Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica genéticamente compleja en la que las alteraciones estructurales tienen un impacto pronóstico bien establecido <sup>(1)</sup>. La Sociedad Internacional de Mieloma (IMS, por sus siglas en inglés) ha consensuado una nueva definición de mieloma de alto riesgo que incluye translocaciones del gen IGH y alteraciones en el número de copias previamente asociadas a mal pronóstico. Entre las mutaciones puntuales, solo aquellas que afectan al gen TP53 se consideran actualmente en la definición actualizada de enfermedad de alto riesgo <sup>(2)</sup>.

La tecnología del mapeo óptico del genoma (OGM), que se basa en el estudio de secuencias largas de nucleótidos, permite la detección en un único experimento de las traslocaciones de IGH, la delección de 17p, y las ganancias y pérdidas del cromosoma 1, que son las alteraciones cromosómicas que se estudian rutinariamente mediante FISH <sup>(3)</sup>.

Pero además de las alteraciones estudiadas habitualmente, también nos permite obtener información de otras traslocaciones, como las que afectan a MYC que, presentes en hasta un 15% de los pacientes con MM al diagnóstico, se han asociado con formas más agresivas de la enfermedad y un impacto negativo en la supervivencia global <sup>(4,5)</sup>, o las que afectan a las cadenas ligeras IGL (22q11) e IGK (2p12) <sup>(6)</sup>.

Por otra parte, es capaz de identificar otras ganancias y pérdidas cromosómicas, aneuploidías, así como fenómenos de cromosomopatía (cromotripsis, cromosomopatía y cromoplexía) que, aunque no están incluidos en los índices pronósticos pueden tener relevancia desde el punto de vista patogénico y pronóstico <sup>(7)</sup>.

El objetivo del estudio fue averiguar la capacidad del OGM para generar un perfil citogenómico completo de los pacientes con MM, y su comparación con la técnica gold estándar para valorar la posibilidad de sustituir los múltiples análisis de FISH realizados en la actualidad.

### Objetivos

Analizar 49 muestras de pacientes con MM mediante la tecnología OGM.

Comparar las alteraciones identificadas mediante OGM con las obtenidas mediante FISH, considerada la técnica gold estándar.

Identificar fenómenos de cromosomopatía como marcadores de inestabilidad genómica.

Establecer la estadificación pronóstica según los nuevos criterios de la IMS a partir de los resultados genéticos obtenidos por ambas técnicas.

### Material / Método

Se incluyeron muestras de médula ósea de 49 pacientes con MM en las que se realizó la selección inmunomagnética de las células CD138 para seleccionar células plasmáticas. Se empleó la tecnología de OGM (Saphyr System, Bionano) y se comparó con la técnica gold estándar (FISH).

La técnica de OGM se basa en el marcaje de secuencias específicas con fluorescencia para su visualización posterior como bandas que dan lugar a un patrón de marcaje específico para cada paciente. Dicho patrón se comparó con el patrón de marcaje de un genoma de referencia, lo que permitió la detección de variantes numéricas y estructurales.

Los datos se analizaron con la plataforma Bionano Access. Tras comprobar que cumplían los criterios de calidad, se procedió al análisis mediante los algoritmos de análisis de variantes raras y de ensamblaje guiado. El análisis se dirigió a la identificación de reordenamientos cromosómicos, alteraciones en el número de copias y fenómenos de cromosomopatía.

La visualización de los resultados se llevó a cabo mediante gráficos tipo circos plot para las traslocaciones, así como gráficos para alteraciones en el número de copias.

### Resultados y conclusiones

#### Resultados

El 90% (44/49) de las muestras incluidas cumplían con los criterios de calidad necesarios para su posterior análisis. Se detectaron alteraciones cromosómicas en las 44 muestras analizadas mediante OGM con una mediana de alteraciones de 17. Se detectaron 22 traslocaciones de IGH, siendo los genes implicados con mayor frecuencia CCND1, NSD2, MYC y MAF, tal y como está descrito en MM. El 70% de los pacientes presentaron alguna ganancia cromosómica, y el 80% alguna pérdida.

En cuanto a las aneuploidías, la mayoría de los pacientes eran hiperdiploides (25/44), seguidos de no hiperdiploides (13/44). La mayoría de las alteraciones citogenéticas detectadas mediante FISH fueron también identificadas utilizando la técnica de OGM (39/42), salvo una ganancia de 1q y 2 traslocaciones de IGH. Por su parte, la técnica de OGM fue capaz de identificar siete delecciones de 1p, una monosomía del cromosoma 17, así como dos ganancias focales de 1q no detectadas mediante FISH. Estos hallazgos supondrían que cuatro de los pacientes pasarían a incluirse en el grupo de alto riesgo según la nueva estadificación pronóstica de la IMS (Tabla).

Además cabe destacar que en los 10 pacientes con FISH normal, se lograron identificar alteraciones cromosómicas, entre las que se incluyen ganancias o pérdidas cromosómicas (9/10), trisomías (7/10), monosomías (5/10), así como múltiples traslocaciones cuyo significado pronóstico en el MM aun es desconocido.

Respecto a las traslocaciones de MYC, se detectaron en 10/44 pacientes (23%), de las cuales tres fueron con IGH, tres con IGL y el resto con otros genes.

Las técnicas de FISH confirmaron todos los casos excepto dos de las traslocaciones, con MAF y BMP6. Por otra parte, el OGM identificó cuatro reordenamientos de IGL que se confirmaron por FISH.

Un 20% de casos (9/44) mostraron fenómenos de cromosomopatía, siendo el más frecuente el de cromotripsis (6/9) (Figura), seguido del de cromoplexía (3/9). Los cromosomas más frecuentemente implicados fueron el 17, el 1 y el 2.

### Conclusiones

Se observaron alteraciones cromosómicas mediante OGM en todos los pacientes analizados, incluso en aquellos con FISH normal. El OGM permitió identificar el 93% de las alteraciones detectadas mediante FISH. El OGM permitió detectar fenómenos de cromosomogénesis que no son visibles con técnicas de análisis cromosómico convencional. La información proporcionada por el OGM logró reclasificar a cuatro pacientes (9%) a la categoría de alto riesgo citogenético con las consiguientes implicaciones pronósticas.

### Bibliografía

- [1] Cardona-Benavides IJ, de Ramón C, Gutiérrez NC. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cells*. 2021 Feb 5;10(2):336. doi: 10.3390/cells10020336.
- [2] Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2025;JCO2401893. doi: 10.1200/JCO-24-01893.
- [3] Giguère A, Raymond-Bouchard I, Collin V, Claveau JS, Hébert J, LeBlanc R. Optical Genome Mapping Reveals the Complex Genetic Landscape of Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2023 Sep 22;15(19):4687. doi: 10.3390/cancers15194687.
- [4] Abdallah N, Baughn LB, Rajkumar SV, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Go RS, Hwa YL, Fonder A, Hobbs M, Lin Y, Leung N, Kourelis T, Warsame R, Siddiqui M, Lust J, Kyle RA, Ketterling R, Bergsagel L, Greipp P, Kumar SK. Implications of MYC Rearrangements in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(24):6581-6588. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2283.
- [5] Yoon J, Jeon T, Kwon JA, Yoon SY. Characterization of MYC Rearrangements in Multiple Myeloma: an Optical Genome Mapping Approach. *Blood Cancer J*. 2024 Sep 20;14(1):165. doi: 10.1038/s41408-024-01147-y.
- [6] Türkmen S, Binder A, Gerlach A, Niehage S, Theodora Melissari M, Inandiklioglu N, Dörken B, Burmeister T. High prevalence of immunoglobulin light chain gene aberrations as revealed by FISH in multiple myeloma and MGUS. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53(8):650-6. doi: 10.1002/gcc.22175.
- [7] Zou YS, Klausner M, Ghabrial J, Stinnett V, Long P, Morsberger L, Murry JB, Beierl K, Gocke CD, Xian RR, Toomer KH, Ye JC, Orlowski RZ, Huff CA, Ali SA, Imus PH, Gocke CB, Tang G. A comprehensive approach to evaluate genetic abnormalities in multiple myeloma using optical genome mapping. *Blood Cancer J*. 2024 May 3;14(1):78. doi: 10.1038/s41408-024-01059-x.

*Proyecto financiado por la Fundación de Castilla y León de Hematología y Hemoterapia (FUCALHH) y la Junta de Castilla y León (GRS 3110/A1/2024).*

## 2.2 ESTUDIO DEL FENOTIPO HEMORRÁGICO Y DE LA CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS VASCULAR.

**SANTOS MARCOS, CARMEN**<sup>(1)</sup>; **JUNCO DOPICO (MISMA CONTRIBUCIÓN), COVADONGA**<sup>(2)</sup>; **BENITO SENDÍN, DANIEL**<sup>(2)</sup>; **SÁNCHEZ LATASA, PILAR**<sup>(2)</sup>; **GUTIÉRREZ SAMPEDRO, NORA SABRINA**<sup>(2)</sup>; **GILABERT GUTIÉRREZ, CARMEN**<sup>(1)</sup>; **GARCÍA JAÉN, PABLO**<sup>(1)</sup>; **DÍAZ AJENJO, LORENA**<sup>(3)</sup>; **LAMA VILLANUEVA, ANA**<sup>(3)</sup>; **GONZÁLEZ GALÁN, AM**<sup>(3)</sup>; **GARCÍA BERROCAL, M. BELÉN**<sup>(4)</sup>; **BENITO, ROCÍO**<sup>(5)</sup>; **GONZÁLEZ PORRAS, JR**<sup>(6)</sup>; **PÉREZ GARCÍA, ML**<sup>(2)</sup>; **BASTIDA, JM**<sup>(6)</sup>;

<sup>(1)</sup> Servicio de Hematología Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca (USAL). <sup>(2)</sup> Servicio de Medicina Interna (CAUSA). <sup>(3)</sup> Centro de Investigación del Cáncer – CSIC – Universidad de Salamanca (USAL), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). <sup>(4)</sup> Servicio de Bioquímica Clínica/Análisis Clínicos (CAUSA). <sup>(5)</sup> Centro de Investigación del Cáncer – CSIC – Universidad de Salamanca (USAL), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). <sup>(6)</sup> Servicio de Hematología Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salam

### Introducción

El **síndrome de Ehlers-Danlos vascular** (vEDS) es una enfermedad rara del tejido conectivo con alto riesgo de complicaciones vasculares, incluidos eventos hemorrágicos potencialmente mortales, y está causado generalmente por variantes que afectan al **gen COL3A1**. Una evaluación multidisciplinar coordinada, combinada con una valoración sistemática del sangrado y su correlación con los hallazgos genéticos, puede mejorar el diagnóstico precoz y favorecer una estratificación del riesgo más precisa.

### Objetivos

Caracterizar las manifestaciones vasculares, el fenotipo hemorrágico y evaluar la correlación genotipo-fenotipo en pacientes con vEDS de nuestro centro, así como realizar una comparación de los datos con otras cohortes internacionales publicadas en la literatura.

### Material / Método

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y ambispectivo que incluyó a 10 pacientes de 8 familias con vEDS. Se recopilaron datos clínicos, familiares y genéticos (Figura 1).

La hiperlaxitud y la tendencia hemorrágica se evaluaron mediante la escala de Beighton y el ISTH-BAT. El estudio genético se llevó a cabo mediante secuenciación masiva (NGS) y secuenciación Sanger para estudios de segregación familiar, con clasificación de las variantes según los criterios ACMG/AMP (American College of Medical Genetics and Genomics / Association for Molecular Pathology).

La revisión bibliográfica siguió el diagrama PRISMA. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.29.0.1.0.

### Resultados y conclusiones

#### Resultados

La mediana de edad al diagnóstico fue de 36 años (14–69). Siete pacientes fueron diagnosticados tras un evento clínico, siendo lo más frecuente las complicaciones vasculares (5 casos), incluidos aneurismas y hematomas viscerales.

En cuatro casos se observó un evento hemorrágico mayor en el momento del diagnóstico (Figura 1). La mediana del ISTH-BAT fue de 3 (0–7). La mayoría de los pacientes (80%) estaban vivos y el 75% de los mismos en tratamiento con celiprolol.

Además, todos ellos habían sido sometidos al menos a un procedimiento quirúrgico, incluidas intervenciones urgentes por hemoperitoneo. Los servicios más implicados en la sospecha diagnóstica inicial fueron los servicios de cirugía vascular, medicina interna y cuidados intensivos.

En cuanto al análisis genético, se identificaron nueve variantes en COL3A1: cuatro variantes missense con sustitución de glicina (Grupo I), dos variantes de splicing (Grupo II) y tres variantes missense sin sustitución de glicina (Grupo III) (Figura 2). Seis se clasificaron como variantes de significado incierto (VUS), dos como probablemente patogénicas (LP) y una como patogénica. Además, dos no estaban descritas previamente (Figura 1). Las variantes del Grupo I se asociaron con fenotipos más graves y los pacientes con puntuaciones ISTH-BAT más elevadas presentaron predominantemente variantes que afectaban al splicing (Figura 2).

Con respecto a la revisión sistemática llevada a cabo, se seleccionaron cuatro trabajos retrospectivos, con 742 pacientes en total. En ellos, la mediana de edad fue de 35 años, similar a nuestra serie, siendo las alteraciones vasculares la manifestación principal (37%). Sin embargo, la proporción de pacientes tratados con celiprolol fue menor (52%).

#### Conclusiones

Los síntomas hemorrágicos son frecuentes y pueden constituir la primera manifestación del vEDS. Por este motivo, es fundamental una evaluación sistemática del sangrado con herramientas estandarizadas como el ISTH-BAT. Además, según sugiere este estudio, podría existir una relación entre el tipo de variante genética y la gravedad del fenotipo hemorrágico. Una atención multidisciplinar y coordinada es esencial para un diagnóstico precoz y un manejo adecuado de estos pacientes.

#### Financiación:

Este trabajo está financiado por proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III (PI24/01458, PI24/01987), la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS2727/A1/23, GRS2993/A1/2024), FUCALHH 2023 y López Borrasca 2024. Sin conflictos de interés.

#### Bibliografía

- [1] Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):40–7.
- [2] Frank M, Albuissou J, Ranque B, Golmard L, Mazzella JM, Bal-Theoleyre L, et al. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(12):1657–64.
- [3] Frank M, Albuissou J, Ranque B, Golmard L, Mazzella JM, Bal-Theoleyre L, et al. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(12):1657–64.
- [4] Bowen JM, Hernandez M, Johnson DS, Green C, Kammin T, Baker D, et al. Diagnosis and management of vascular Ehlers-Danlos syndrome: Experience of the UK national diagnostic service, Sheffield. *Eur J Hum Genet.* 2023;31(1):749–60.
- [5] Demirdas S, van den Bersselaar LM, Lechner R, Bos J, Alsters SIM, Baars MJH, et al. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome: A Comprehensive Natural History Study in a Dutch National Cohort of 142 Patients. *Circ Genom Precis Med.* 2024;17(3).
- [6] Adham S, Legrand A, Bruno RM, Billon C, Dalens V, Boutouyrie P, et al. Assessment of arterial damage in vascular Ehlers-Danlos syndrome: A retrospective multicentric cohort. [Internet]. 2022. Available from: <https://inserm.hal.science/inserm-04374218v1>.

Paciente	Síntoma guía	Gen	Exón	Tipo de mutación	Clasificación por grupo	C.DNA	Proteína	Clasificación	Criterios ACMG/AMP	Publicación
F1P1	Pseudoaneurisma	COL3A1	i6	Splicing	Grupo II	c.582+6T>G	-	VUS	PM2-sup, PP3-mod	No descrita
F2P1	Varices	COL3A1	i16	Splicing	Grupo II	c.1149+5G>A	p.Gly251_Pro383del	VUS	PM2-sup, PP3-mod	PMID: 24922459
F3P1	Disección carotídea	COL3A1	26	Missense	Grupo III	c.1850A>G	p.Gln617Arg	VUS	PM2-sup, PP2-sup, PM1-mod	ClinVar
F4P1	Hematoma vaginal	COL3A1	27	Missense	Grupo I	c.1889G>A	p.Gly630Glu	VUS	PM2-sup, PP3-mod, PP2-sup	No descrita
F5P1	Aneurismas	COL3A1	36	Missense	Grupo I	c.2491G>C	p.Gly831Arg	LP	PM2-sup, PP3-mod, PP2-sup, PM1-mod	ClinVar
F5P2	Estudio familiar	COL3A1	36	Missense	Grupo I	c.2491G>C	p.Gly831Arg	LP	PM2-sup, PP3-mod, PP2-sup, PM1-mod	ClinVar
F6P1	Dilatación raíz aorta	COL3A1	41	Missense	Grupo III	c.2975G>A	p.Arg992His	VUS	PM2-sup, PP3-sup, PP2-sup, PM1-mod; PP1-sup	ClinVar
F6P2	Estudio familiar	COL3A1	41	Missense	Grupo III	c.2975G>A	p.Arg992His	VUS	PM2-sup, PP3-sup, PP2-sup, PM1-mod; PP1-sup	ClinVar
F7P1	Disección de aorta	COL3A1	45	Missense	Grupo I	c.3266G>A	p.Gly1089Asp	Patogénica	PM2-sup, PP3-mod, PP2-sup, PM1-mod, PS4-str, PMS-mod	PMID: 10706896
F8P1	Hematoma perihepático									

VUS: Variant of uncertain significance; LP: Likely pathogenic

### Imagen o tabla 1

**Figura 1: Síntoma guía y clasificación molecular de las variantes identificadas en el gen COL3A1 en pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos vascular.**

Paciente	Edad / Sexo	Tipo de Variante	Grupo Mutacional	Características clínicas principales	ISTH-BAT
F1P1	34F	Splicing	II	Pseudoaneurisma de tibial posterior, hematomas espontáneos, gingivorragia, hiperlaxitud articular, pie plano	6
F2P1	25F	Splicing	II	Varices (diagnostico tras safenectomía), sangrados tras extracción dental que precisaron hemostasia quirúrgica, hematomas y sangrado de heridas	6
F4P1	38F	Missense	I	Hematoma vaginal post parto precisando cirugía urgente para control de hemorragia, hiperlaxitud, cicatrices atroficas, prolapso mitral, hematomas espontáneos	6
F5P1	35F	Missense	I	Aneurismas en múltiples localizaciones. Intervenido por hemoperitoneo espontáneo por rotura de arteria esplénica.	N.D.
F5P2	14M	Missense	I	Aracnodactilia, hiperlaxitud, insuficiencia valvular.	0
F7P1	27F	Missense	I	Disección aórtica fatal (causa de fallecimiento). Diagnóstico realizado en autopsia.	N.D.

### Imagen o tabla 2

**Figura 2: Correlación entre tipo de variante, grupo mutacional y fenotipo clínico en pacientes con vEDS.**

### 2.3 ADN TUMORAL CIRCULANTE EN LINFOMA DE HODGKING: ESTUDIO MOLECULAR Y VALOR PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL.

FUENTES MORALES, CRISTINA TERESA <sup>(1)</sup>; GARCÍA-ÁLVAREZ, MARÍA <sup>(1)</sup>; ALONSO CASTRONUÑO, DAVID <sup>(1)</sup>; ALCOCEBA, MIGUEL <sup>(1)</sup>; DE RAMÓN, CRISTINA <sup>(1)</sup>; JIMÉNEZ, CRISTINA <sup>(1)</sup>; MEDINA, ALEJANDRO <sup>(1)</sup>; BASTOS, MIGUEL <sup>(1)</sup>; CABERO, ALMUDENA <sup>(1)</sup>; G. BACELAR, ANA <sup>(1)</sup>; FERNÁNDEZ, ADOLFO <sup>(1)</sup>; SANTOS, CARMEN <sup>(1)</sup>; CLAVO, DIEGO <sup>(1)</sup>; GUIJORRO, PATRICIA <sup>(1)</sup>; BECERRO, DAVID <sup>(1)</sup>; PEÑARRUBIA, MARÍA JESÚS <sup>(2)</sup>; VIDAL, MARÍA JESÚS <sup>(3)</sup>; ANTÓN, ALICIA <sup>(1)</sup>; BALANZATEGUI, ANA <sup>(1)</sup>; TAMAYO, PILAR <sup>(1)</sup>; BLANCO, ÓSCAR <sup>(1)</sup>; MARTÍN GARCÍA-SANCHO, ALEJANDRO <sup>(1)</sup>; GUTIÉRREZ, NORMA CARMEN <sup>(1)</sup>; GARCÍA-SANZ, RAMÓN <sup>(4)</sup>; SARASQUETE, MARÍA EUGENIA <sup>(1)</sup>;

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario de Salamanca <sup>(2)</sup> Hospital Clínico de Valladolid <sup>(3)</sup> Complejo Asistencial Universitario de León <sup>(4)</sup> Hospital General Universitario Gregorio Marañón

#### Introducción

El tratamiento de primera línea es curativo en más del 80% de los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH). Sin embargo, aproximadamente el 20% de los casos recae o progresa por la persistencia de células tumorales activas sin que hoy podamos identificar precozmente a este subgrupo de pacientes. La detección de ADN circulante tumoral (ADNct) es una herramienta que permite la caracterización molecular diagnóstica y el seguimiento de la enfermedad mínima residual (EMR) tras el tratamiento.

#### Objetivos

Analizar una serie de pacientes con LH de nuevo diagnóstico mediante ADNct para identificar marcadores moleculares del tumor

Evaluar la EMR tras dos ciclos de tratamiento por técnicas de ADNct de alta sensibilidad, comparar los resultados con los del PET/TC y evaluar su impacto pronóstico en la respuesta final y la supervivencia.

#### Material / Método

. Estudio prospectivo de pacientes con LH diagnosticados entre 2017-2021 en Castilla y León.

. Muestras: sangre periférica basal (n=74) y tras dos ciclos (PET2) (n= 45).

. ADNct analizado mediante Next Generation Sequencing (NGS) con un panel de captura al diagnóstico y en el momento del PET2.

. Evaluación PET/TC con la escala Deauville.

#### Resultados y conclusiones

##### Resultados

Al diagnóstico se obtuvo ADN circulante adecuado en 65/74 (88%) pacientes y se identificaron mutaciones específicas del tumor en 45/65 (69%) para seguimiento de EMR. Tras la NGS basal y en el PET2 se obtuvieron resultados valorables en 42 pacientes. Características clínico/biológicas de la población se encuentran reflejadas en la Tabla1.

El estudio molecular al diagnóstico reveló variantes somáticas en los siguientes genes: SOCS1 (58%), IGLL5 (40%), B2M (33%), GNAI3 (31%), STAT6 (29%), ITPKB (28%) y TNFAIP3 (27%).

En momento del PET2 se detectó EMR- por NGS en 34/42 pacientes (81%), mientras que el PET2 fue negativo (Deauville 1-3) en 26/42 (72%). De los 42 pacientes con resultados por ambas técnicas, 32 (76%) fueron concordantes. Entre los 10 casos discordantes, uno fue EMR+/PET2- (recayó a los 72 meses), y nueve casos mostraron EMR-/PET2+, de los que 3 recayeron a los 18, 20 y 46 meses.

La SLP de los pacientes PET2- fue significativamente superior a la de los PET2+ (92% vs. 50% a los 3 años, p< 0.05). La SG también mostró esta tendencia, aunque sin alcanzar la significación estadística (100% vs. 74% a los 5 años, p=0.056). Tabla2.

Además, los pacientes EMR- mostraron diferencias estadísticamente significativas frente a los EMR+ tanto en SLP (88% vs 25% a los 3 años p< 0.001) como en SG (100% vs. 45% a los 5 años, p<0.001). Tabla2.

Por último, se realizó un estudio combinando ambas técnicas. Se realizaron 3 subgrupos: el primero con ambas técnicas (PET y EMR) negativas, el segundo con una de las dos negativas (PET o EMR) y el tercero con ambas técnicas positivas. Al estudiar esta combinación se identificaron 3 grupos pronósticos con una SLP a 3 años del 92% (ambas técnicas negativas), 73% (sólo una de las dos técnicas negativas) y 17% (ambas técnicas positivas) p< 0.001). Tabla2.

##### Conclusión

La monitorización de la enfermedad mínima residual mediante ADNct podría mejorar la estratificación pronóstica del PET2 en pacientes con LH, lo cual puede tener implicaciones en la escalada o desescalada que se hace actualmente en el tratamiento de 1ª línea.

#### Bibliografía

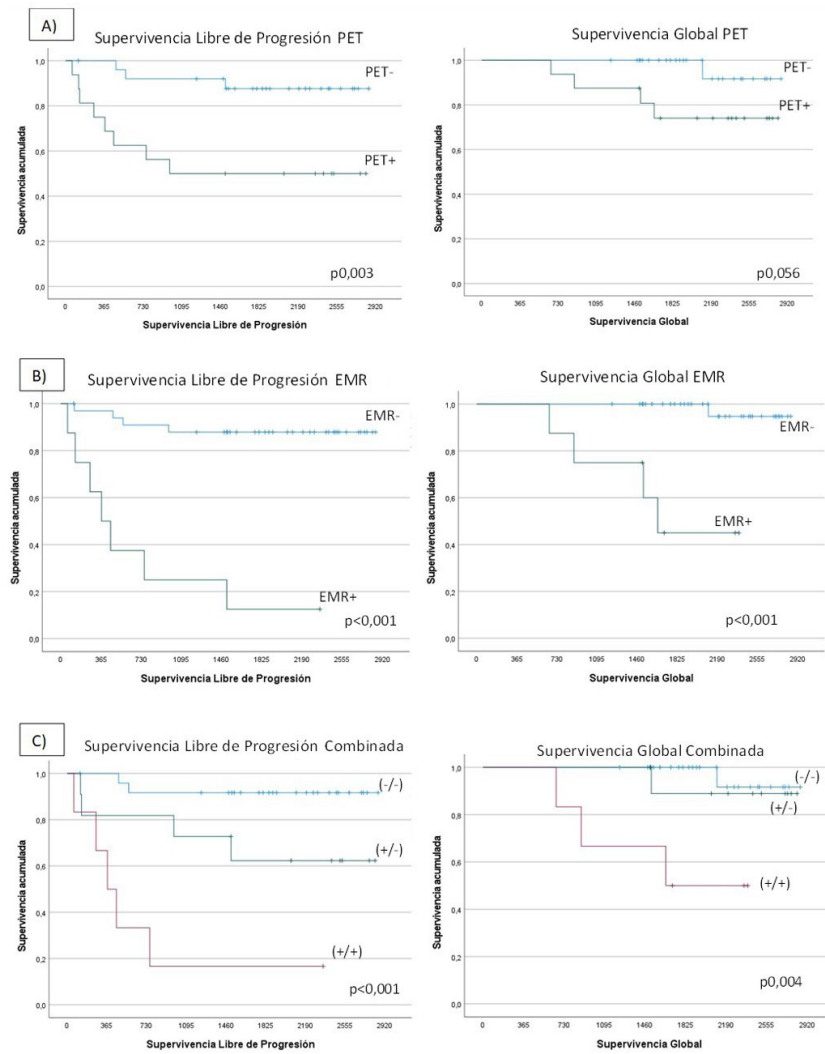
[1] Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., - Thiele, J. (2016). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed.). IARC Press.2.Maco M, Kupcova K, Herman V, Ondeckova I, Kozak T, Mocikova H, Havranek O; Czech Hodgkin Lymphoma Study Group. Circulating tumor DNA in Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 2022 Nov;101(11):2393-2403. doi:10.1007/s00277-022-04949-x. 3. Cirillo M, Craig AFM, Borchmann S, Kurtz DM. Liquid biopsy in lymphoma: Molecular methods and clinical applications. *Cancer Treat Rev.* 2020 Dec;91:102106. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102106. 4.Thiruvengadam SK, Zain J. (2022). Circulating Tumor DNA in Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 17(6):298-305. doi: 10.1007/s11899-022-00677-1.5. Spina V, Brusca A, Cuccaro A, Martini M, Di Trani M, Forestieri G, et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131(22):2413-25Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.6. Bessi L, Viailly P-J, Bohers E, Ruminy P, Maingonnat C, Bertrand P, et al. Somatic mutations of cell-free circulating DNA detected by targeted nextgeneration sequencing and digital droplet PCR in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(2):498-502.7. Meriranta L, Alkodsí A, Pasanen A, Lepistö M, Mapar P, Blaker YN, et al. Molecular features encoded in the ctDNA reveal heterogeneity and predict outcome in high-risk aggressive B-cell lymphoma. *Blood.* 2022;139(12):1863-77.8. Gallamini A, Zwarthoed C. Interim FDG-PET imaging in lymphoma. *Semin Nucl Med.* 2018;48(1):17-27.9. Velasco-Suelto J, Gálvez-Carvajal L, Comino-Méndez I, Rueda-Domínguez A. Hodgkin lymphoma and liquid biopsy: a story to be told. *J Exp Clin Cancer Res.* 2024 Jul 2;43(1):184. doi: 10.1186/s13046-024-03108-6. 10. Alcoceba M, García-Álvarez M, Chillón MC, Jiménez C, Medina A, Antón A, Blanco O, Díaz LG, Tamayo P, González-Calle V, Vidal MJ, Cuello R, Díaz Gálvez FJ, Queizán JA, Martín A, González M, García-Sanz R, Sarasquete ME. Liquid biopsy: a non-invasive approach for Hodgkin lymphoma genotyping. *Br J Haematol.* 2021 Nov;195(4):542-551. doi: 10.1111/bjh.17719.

Características clínico/biológicas de los pacientes (N: 46 pacientes)	
Edad (mediana)	35; rango 15-76
>60 años	20%(9/45)
Varón	58%(26/45)
LDH>LSN	47%(21/45)
B2m>LSN	58%(26/45)
ECOG>2	16%(7/45)
Enfermedad Bulky	24%(11/45)
Síntomas B	56%(25/45)
Escala Ann Arbor	
I	4%(2/45)
II	31%(14/45)
III	15,6%(7/45)
IV	49%(22/45)
Histología	
PLN	4%(2/45)
Celularidad mixta	29%(13/45)
Esclerosis nodular	56%(25/45)
Rico en linfocitos	7%(3/45)
Inclasificable	4%(2/45)
Esquema de quimioterapia	
ABVD	87%(39/45)
BEACOPP desde el inicio	2%(1/45)
ABVD/ AVD + BV	2%(1/45)
Otros esquemas	9%(4/45)
BEACOPP escalado tras PETI	4%(2/45)
Radioterapia	
No	76%(34/45)
Y invertida	2%(1/45)
Campo afecto	22%(10/45)
Respuesta en PET2	
RC	56%(25/45)
MBRP	22%(10/45)
RP	22%(10/45)
Progresión	(0/45)
Respuesta PET fin del tratamiento	
RC	78%(35/45)
RP	6%(3/45)
Progresión	16%(7/45)
Mediana del número de mutaciones	7; rango 1-23
Perfil mutacional	
<i>SOCS1</i>	57,8% (26/45)
<i>IGLL5</i>	37,77% (17/45)
<i>STAT6</i>	28,88% (13/45)
<i>B2M</i>	17,8% (8/45)
<i>TP53</i>	15,55% (17/45)
Segundas neoplasias tras tratamiento	9%(4/45)
Recaidas/Refractario	27%(12/45)

### Imagen o tabla 1

Figura 1: Características clínico/biológicas de los pacientes (N=45)

SG según PET/TC. B) SLP y SG según EMR. C) SLP y SG combinada.



**Imagen o tabla 2**

**Figura 3: Curvas de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG). A) SLP y SG según PET/TC. B) SLP y SG según EMR. C) SLP y SG combinada**

## 2.4 ALTERACIONES PRECOCES DE LA COAGULACIÓN TRAS TERAPIA CAR-T COMO MARCADORES DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA Y COMPLICACIONES HEMOSTÁTICAS

**FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, ADOLFO<sup>(1)</sup>; LOZANO SUTIL, FERNANDO (2); PUERTA VÁZQUEZ, CARLOS<sup>(3)</sup>; GARCÍA JAÉN, PABLO<sup>(3)</sup>; PRIETO CARRO, CONCEPCIÓN<sup>(3)</sup>; CLAVO MARTÍN, DIEGO<sup>(3)</sup>; FUENTES MORALES, CRISTINA TERESA<sup>(3)</sup>; SANTOS MARCOS, CARMEN<sup>(3)</sup>; MALAVER CAMPOS, RAFAEL JOSÉ<sup>(3)</sup>; PÉREZ LÓPEZ, ESTEFANÍA<sup>(3)</sup>; MARTÍN LÓPEZ, ANA ÁFRICA<sup>(4)</sup>; GARCÍA BACELAR, ANA<sup>(4)</sup>; CABERO MARTÍNEZ, ALMUDENA<sup>(4)</sup>; CABRERO CALVO, MÓNICA<sup>(4)</sup>; REY BÚA, BEATRIZ<sup>(4)</sup>; PUIG MORÓN, NOEMÍ<sup>(4)</sup>; GONZÁLEZ DE LA CALLE, VERÓNICA<sup>(4)</sup>; PUERTAS MARTÍNEZ, BORJA<sup>(4)</sup>; NAVARRO BAILÓN, ALMUDENA<sup>(4)</sup>; LOPEZ PARRA, MIRIAM<sup>(4)</sup>; MARTÍN GARCÍA-SANCHO, ALEJANDRO<sup>(4)</sup>; MATEOS MANTECA, MARÍA VICTORIA<sup>(4)</sup>; LÓPEZ CORRAL, LUCÍA<sup>(4)</sup>; BASTIDA, JOSE MARÍA<sup>(4)</sup>; GONZÁLEZ PORRAS, JOSE RAMÓN<sup>(4)</sup>;**

<sup>(1)</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España <sup>(2)</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España <sup>(3)</sup> Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España <sup>(4)</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España

### Introducción

La terapia con células T con receptor quimérico de antígeno (CAR-T) ha supuesto un avance decisivo en el tratamiento de neoplasias hematológicas refractarias o en recaída, adelantándose progresivamente a líneas cada vez más precoces. Sin embargo, se asocia a un espectro complejo de toxicidades inmunomediadas, entre las que destacan el síndrome de liberación de citocinas (CRS) y la neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (ICANS). En los últimos años, se ha reconocido también la elevada frecuencia de alteraciones de la coagulación tras CAR-T, que pueden variar desde anomalías analíticas subclínicas hasta hemorragias mayores, trombosis o coagulación intravascular diseminada (CID)<sup>1,2</sup>.

La evidencia disponible al respecto es muy limitada y heterogénea, basada fundamentalmente en series pequeñas de casos, con escasa caracterización longitudinal de los parámetros básicos de coagulación. Aunque se postula un papel central de la inflamación sistémica, la activación endotelial y el desequilibrio fibrinolítico, existen pocos datos sobre el valor predictivo temprano de las pruebas rutinarias para identificar pacientes de alto riesgo antes del desarrollo de estas complicaciones clínicas<sup>3</sup>.

### Objetivos

Analizar la evolución precoz de los parámetros básicos de coagulación tras la infusión del CAR-T y evaluar su asociación con el desarrollo de CID y de complicaciones hemorrágicas o trombóticas durante los primeros 30 días.

### Material / Método

Se llevó a cabo un estudio unicéntrico retrospectivo que incluyó 106 pacientes tratados con CAR-T. Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes independientemente de la enfermedad y del tipo de constructo utilizado.

Se recogieron de forma sistemática cifra de plaquetas, dímero-D, fibrinógeno y tiempo de protrombina en situación basal (pre-linfodepleción), en el momento de la infusión y en los días +2, +14 y +28. La CID se evaluó longitudinalmente mediante los nuevos criterios ISTH 2025, considerando el primer punto temporal en el que se alcanzó una puntuación  $\geq 5$ . Se registraron eventos hemorrágicos y trombóticos (venosos y arteriales) dentro de los primeros 30 días, así como la aparición de CRS e ICANS.

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y las categóricas como número y porcentaje. Las comparaciones entre grupos (CID vs no CID) se realizaron mediante pruebas paramétricas o no paramétricas según distribución, y  $\chi^2$  o test exacto de Fisher para variables categóricas. El análisis estadístico se efectuó con IBM SPSS Statistics v29.0.

### Resultados y conclusiones

Las características basales y las complicaciones hemostáticas de acuerdo con la presencia de CID se muestran en la Tabla 1. La CID se identificó en 13 de los 106 pacientes (12,3%). El inicio fue precoz en una proporción relevante de los casos (6 pacientes en el día +2), aunque también se observaron presentaciones intermedias (5 pacientes en el día +14) y tardías (2 pacientes en el día +28), lo que pone de manifiesto una ventana de riesgo prolongada tras la infusión.

Durante los primeros 30 días se registraron 8 eventos hemorrágicos (7,5%) y 3 tromboembolismos venosos (2,8%), sin trombosis arteriales. Los pacientes con CID presentaron una incidencia significativamente mayor de ICANS (76,9% frente a 30,1%;  $p=0,004$ ), mientras que la frecuencia de CRS  $\geq$  grado 2 no mostró diferencias significativas entre grupos. Los sangrados fueron claramente más frecuentes en el grupo CID (23,1% vs 5,4%; OR 5,28;  $p=0,024$ ), mientras que no se documentaron eventos trombóticos en estos pacientes, configurando un fenotipo predominantemente hemorrágico asociado a la CID.

El análisis longitudinal reveló diferencias significativas desde fases muy tempranas (Figura 1). Ya en situación basal (pre-linfodepleción), los pacientes que posteriormente desarrollaron CID presentaban menor recuento plaquetario (118,7 vs 189,8  $\times 10^3/\mu\text{L}$ ;  $p=0,007$ ) y valores superiores de dímero-D (4,49 vs 0,76 mg/L;  $p<0,001$ ), junto con un score de CID más elevado. Estas diferencias se acentuaron tras la infusión y en el día +2, con trombocitopenia marcada y elevación persistente del dímero-D ( $p<0,001$  en ambos puntos temporales).

El fibrinógeno mostró un patrón bifásico característico: valores inicialmente más altos en fases precoces (422,8 vs 356,6 mg/dL en el momento de la infusión;  $p=0,025$ ), seguidos de un descenso brusco hacia el día +14 (140,2 vs 196,2 mg/dL;  $p=0,033$ ), compatible con coagulopatía de consumo. En paralelo, el score de CID aumentó progresivamente en el grupo afecto, alcanzando su máximo en el día +14, mientras permaneció bajo en los pacientes sin CID. El tiempo de protrombina mostró únicamente cambios discretos y más tardíos, siendo significativo solo en el día +28. De especial relevancia clínica, las alteraciones analíticas precedieron a los eventos hemorrágicos o trombóticos una mediana de 4 días (rango 2-8), lo que proporciona una ventana temporal potencial para la identificación precoz de pacientes de alto riesgo e implementación de medidas preventivas.

Por tanto, las alteraciones tempranas de la coagulación tras CAR-T permiten identificar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar CID y complicaciones hemostáticas clínicamente relevantes. La combinación de trombocitopenia precoz, elevación persistente del dímero-D y posterior caída del fibrinógeno configura un perfil dinámico característico que precede a los eventos clínicos, apoyando la monitorización sistemática desde fases iniciales como herramienta de estratificación de riesgo.

Nuestros resultados refuerzan observaciones previas que vinculan inflamación, activación endotelial y desequilibrio fibrinolítico con la coagulopatía asociada a CAR-T, en un contexto donde la literatura disponible sigue siendo muy escasa y basada en series limitadas<sup>1</sup>. Se requieren estudios prospectivos y multicéntricos que validen estos hallazgos y exploren su aplicabilidad en otros escenarios de inmunoterapia, incluyendo fármacos de uso creciente como los anticuerpos biespecíficos, con el objetivo de optimizar la vigilancia, prevenir complicaciones y mejorar la seguridad global de estas estrategias terapéuticas.

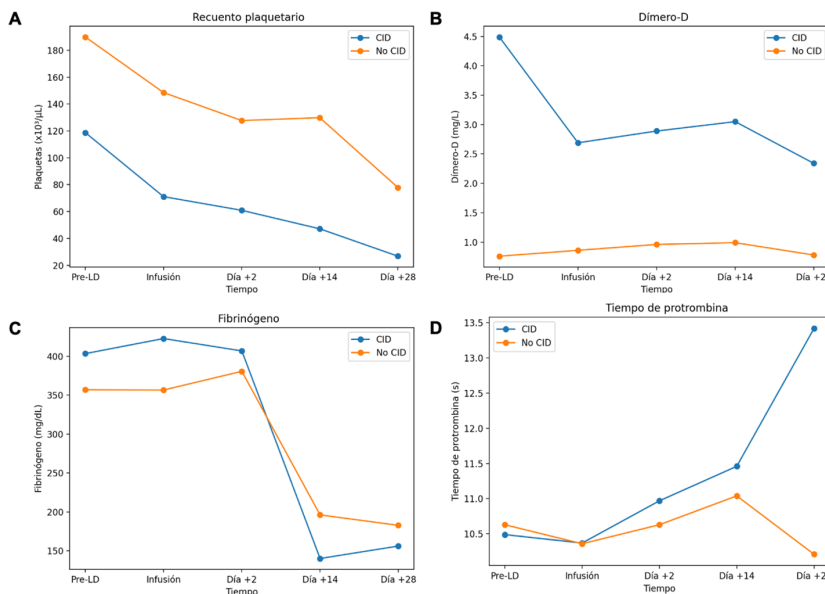
**Bibliografía**

- [1] Peng X, Zhang X, Zhao M, Chang D, Yang L, Mei H, Zhang R. Coagulation abnormalities associated with CAR-T-cell therapy in haematological malignancies: a review. *Br J Haematol.* 2024;205:420-428.
- [2] Wang Y, Qi K, Cheng H, Cao J, Shi M, Qiao J, et al. Coagulation disorders after chimeric antigen receptor T cell therapy: analysis of 100 patients with relapsed and refractory hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(5):865-875.
- [3] Jiang H, Liu L, Guo T, Wu Y, Ai L, Deng J, et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. *Ann Hematol.* 2019;98(7):1721-1732.

Variable	Total (N=106)	CID (n=13)	No CID (n=93)	p valor
Edad (años), media ± DE	61.83 ± 10.83	61.23 ± 14.23	61.91 ± 10.36	0.416
Sexo masculino, n (%)	62 (58.5%)	9 (69.2%)	53 (57.0%)	0.401
Diagnóstico, n (%):				0.377
• LAL-B	3 (2.8%)	1 (7.7%)	2 (2.2%)	
• LBDCG	64 (60.4%)	6 (46.2%)	58 (62.4%)	
• LCM	6 (5.7%)	2 (15.4%)	4 (4.3%)	
• MM	24 (22.6%)	3 (23.1%)	21 (22.6%)	
• Otros	9 (8.5%)	1 (7.7%)	8 (8.6%)	
Respuesta pre-linfodepleción, n (%)				0.451
• RC	9 (8.5%)	1 (7.7%)	8 (8.6%)	
• RP	16 (15.1%)	1 (7.7%)	15 (16.1%)	
• EE	10 (9.4%)	0	10 (10.8%)	
• Progresión	71 (67%)	11 (84.6%)	60 (64.5%)	
CRS ≥2, n (%)	28 (26.4%)	5 (38.5%)	23 (24.7%)	0.402
ICANS (cualquier grado), n (%)	38 (35.8%)	10 (76.9%)	28 (30.1%)	<b>0.004</b>
Sangrados ≤30 días, n (%)	8 (7.5%)	3 (23.1%)	5 (5.4%)	<b>0.024</b>
ETV ≤30 días, n (%)	3 (2.8%)	0	3 (3.2%)	0.511
Eventos arteriales ≤30 días, n (%)	0	0	0	—

**Imagen o tabla 1**

**Tabla 1. Características basales y complicaciones según la presencia de CID. CID: coagulación intravascular diseminada; DE: desviación estándar; LAL-B: leucemia aguda linfoblástica-B; LBDCG: linfoma B difuso de células grandes; LCM: linfoma de células del manto; MM: mieloma múltiple; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; CRS: síndrome de liberación de citocinas; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.**



**Imagen o tabla 1**

**Figura 1. Evolución longitudinal de los parámetros de coagulación tras la terapia CAR-T según el estado de CID. Se muestran medianas y rangos intercuartílicos del recuento plaquetario (A), dímero-D (B), fibrinógeno (C) y tiempo de protrombina (D) en los puntos temporales predefinidos. Los pacientes se agrupan según presencia de CID (puntuación ISTH ≥5 en cualquier momento) frente a ausencia de CID. CID: coagulación intravascular diseminada; Pre-LD: pre-linfodepleción.**

3

## CASOS CLÍNICOS

## 3.1 EL CORAZÓN... ¿LA CAUSA DE TODOS LOS MALES?

VELASCO ÁLVAREZ, JOSÉ MANUEL <sup>(1)</sup>; CABRERO CALVO, MÓNICA <sup>(1)</sup>; FIGUEROA NOMBELA, MARÍA <sup>(1)</sup>; LOZANO SÁNCHEZ, JESÚS FRANCISCO (1); NIETO GASCÓN, HUGO <sup>(1)</sup>; NÚÑEZ ZUNO, JORGE ADRIÁN <sup>(1)</sup>; MARTÍN CLAVO, DIEGO <sup>(1)</sup>; SANTOS MARCOS, CARMEN <sup>(1)</sup>; FUENTES MORALES, CRISTINA TERESA <sup>(1)</sup>; FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, ADOLFO <sup>(1)</sup>; MALAVER CAMPOS, RAFAEL JOSÉ <sup>(1)</sup>; NÚÑEZ MEDINA, PAOLA <sup>(1)</sup>; PALLO ESPINOZA, JAIME DANIEL <sup>(1)</sup>; PERALES CIA, IÑIGO <sup>(1)</sup>; MARTÍN VERGARA, NURIA <sup>(1)</sup>; LORENZ PRIETO, FERNANDO <sup>(1)</sup>; CABERO MARTÍNEZ, ALMUDENA <sup>(1)</sup>; ALONSO RODRÍGUEZ, JENIFER <sup>(1)</sup>; GIL MANSO, RODRIGO <sup>(1)</sup>; GARCÍA BACELAR, ANA <sup>(1)</sup>; AVENDAÑO PITA, ALEJANDRO <sup>(1)</sup>; MARTÍN LÓPEZ, ANA ÁFRICA <sup>(1)</sup>; ALMELA GALLEGO, AGATA <sup>(2)</sup>; LÓPEZ CORRAL, LUCÍA <sup>(1)</sup>; PÉREZ LÓPEZ, ESTEFANÍA <sup>(1)</sup>;

<sup>(1)</sup> CAUSA <sup>(2)</sup> CAULE

### Introducción

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una entidad heterogénea cuya expresión clínica suele limitarse al compartimento medular y sangre periférica. Sin embargo, el sarcoma granulocítico representa una manifestación extramedular poco frecuente que puede preceder, coincidir o ser la primera señal de recaída de la LMA.

Dentro del espectro de recaída post-trasplante alogénico (alo-TPH), la recaída extramedular en forma de sarcoma mielóide, representa un fenotipo menos frecuente y probablemente infra-reconocido, con cinética y mecanismos de escape inmunológico parcialmente distintos de la recaída medular. Series clásicas describen que puede presentarse más tardíamente que la recaída confinada a médula ósea y con resultados globalmente desfavorables.

La afectación cardíaca por sarcoma mielóide es excepcional, con apenas series de casos reportados. Esta localización supone tanto una situación clínica crítica por el riesgo de obstrucción intracardíaca, arritmias y compromiso hemodinámico, como un reto diagnóstico ya que suele mimetizar tumores primarios cardíacos (como mixomas o angiosarcomas) o procesos infecciosos, precisando de un abordaje multidisciplinar lo que supone retrasos en el inicio del tratamiento quimioterápico.

### Motivo de consulta

Dorsalgia interescapular.

### Historia clínica: antecedentes y enfermedad actual

Hombre de 57 años, diagnosticado de LMA relacionada con mielodisplasia según OMS 2022/LMA p53 según ICC 2022 de alto riesgo (según la ELN 2020) en octubre de 2023 al presentar cariotipo complejo, monosómico y mutación de p53 (VAF 80%).

Recibe tratamiento de inducción con Vyxeos (03/11/2023). Presentando buena tolerancia y alcanzando RC con EMR positiva (3.5% de blastos) por CMF. Recibe consolidación 1 con el mismo esquema (12/01/2024) que debe ser suspendida en el día +3 por Gripe A. Tras este ciclo el paciente se encuentra en recaída con un 42% blastos por lo que se decide tratamiento de rescate con FLAG-IDA (12/2/24), alcanzando respuesta parcial (7% blastos por morfología).

Ante esto se plantea la realización de un trasplante alogénico de donante emparentado HLA idéntico con acondicionamiento mieloablativo (Flu-Bu-Tiothepa) en situación de respuesta parcial (FI 18.4.24), como profilaxis de EICR recibe tacrolimus/metotrexate.

Como complicaciones precoces, presentó balanitis candidiásica, diverticulitis aguda y colitis por *C. difficile*.

En la reevaluación postrasplante del día +21 el paciente se encuentra en RC con EMR +, situación que se mantiene en el día +56. Por este motivo se inicia descenso precoz de la inmunosupresión, constatándose en la MO del +135 por primera vez EMR negativa, manteniendo esta situación en las MO realizadas al +6meses, +9meses, +1 año, etc.

Como consecuencia de la manipulación de la inmunosupresión el paciente desarrolla en agosto EICRc moderado (cutáneo G2, mucoso G1), por lo que se inicia esteroide sistémico 0.5mg/kg y tópico y se aumenta la dosis de tacrolimus hasta alcanzar niveles. Tras esto el paciente alcanza RC, por lo que inicia descenso de la inmunosupresión. Posteriormente nuevo cuadro de EICRc moderado/grave con afectación mucocutánea y hepática grave por lo que inicia en abril de 2025 nuevamente esteroide a dosis de 1mg/kg y tacrolimus terapéutico, alcanzando respuesta parcial.

En septiembre de 2025 el paciente acude a urgencias por dorsalgia interescapular, siendo diagnosticado de posible pericarditis aguda con derrame pleural instaurándose tratamiento con AAS. Para filiar mejor dicho cuadro el servicio de cardiología realiza ecocardiograma, con descripción inicial de aparente líquido en AD. Posteriormente en RMN cardíaca se objetiva lesión en el septo interauricular que infiltra la pared derecha de la AI, la AD y origen de la VCI. Contacta además con la raíz aórtica, la arteria pulmonar derecha y condiciona obstrucción del 50% de la VCS. Ante estos hallazgos se realiza estudio de extensión con PET-TC que confirma dicha masa con comportamiento hipercaptante, identificándose además derrame pleural bilateral. Ante estos hallazgos se realiza toracocentesis diagnóstica que descarta infiltración tumoral a ese nivel, por lo que se realiza biopsia cardíaca y AMO en donde se confirma la recaída.

Otros: Dislipemia mixta, HTA, hiperuricemia, obesidad grado II, síndrome coronario crónico, aneurisma aórtico abdominal, isquemia arterial periférica crónica, úlcera en bulbo duodenal, ex fumador de 3 paquetes al día hasta el 2013. Alergia a beta-lactámicos.

### Exploración física

. ECOG-2. Alerta, reactivo y orientado en las 3 esferas. Eupneico en reposo con GN a 2L/min. Hiperpigmentación cutánea post-inflamatoria.

. Cabeza y cuello: Facies abotargada, hiperemia conjuntival bilateral, pupilas isocóricas normorreflécticas. Xerostomía con úlceras dolorosas en mucosa yugal y borde de la lengua. Ingurgitación yugular a 45°.

. Tórax: Ruidos cardíacos rítmicos, velados, sin soplos. Campos pulmonares hipoventilados con crepitantes bibasales.

. Abdomen: Globoso a expensas de pániculo adiposo, blando, no doloroso. Sin signos de peritonismo. Ruidos peristálticos conservados. Reflujo hepatoyugular presente.

. Extremidades inferiores: Edema hasta tercio medio con fovea. Dermatitis por estasis venosa.

### Pruebas complementarias

- PET-TC (12/11/25): Masa hipermetabólica centrada en septum interauricular, así como múltiples lesiones hipermetabólicas en médula ósea, todas ellas sugestivas de viabilidad tumoral.
- AMO (12/11/25): a) Morfología: Médula ósea normocelular polimorfa, con adecuada representación de las 3 series. Se observa un 4% de c.inmaduras, sin alteraciones morfológicas relevantes. b) CMF: El 0.003% de células son blásticas: CD34+, CD45+débil, CD117+, HLADR-/débil, CD13+débil, CD15-, CD38-.
- ECOCARDIOGRAMA (17/11/2025): Extensa infiltración por material hipocogénico a ambos lados del septo interauricular (máximo de 3 cm) que se extiende hacia la pared libre de la aurícula izquierda, porción posterior de la raíz aórtica y vena cava superior donde se objetiva compromiso de la luz a nivel de la desembocadura en la aurícula derecha con aceleración del flujo de llenado a dicho nivel. Dicho material protruye en la aurícula derecha a nivel del SIA alto, zona donde se monitoriza la extracción de muestra que se realiza sin complicaciones. Orejuela izquierda de pequeño tamaño libre de trombo. Válvula mitral con mínimos cambios degenerativos, funcionalmente normal. Válvula aórtica esclerocalcificada, insuficiencia ligera central. Función biventricular normal. Despegamiento de hojas pericárdicas de unos 5 mm ocupados por material hipocogénico sin derrame pericárdico.
- BIOPSIA CARDÍACA (17/11/25): a) AP: Infiltración por leucemia mieloide aguda. Inmunofenotipo: CD117 +, CD34 +, CD99 +, mieloperoxidasa + focal, TdT + focal. b) CMF: El 54% de las células son blásticas: CD34+ CD117+ CD15- CD13++ CD56+ CD38- DR-/ CD45dim, similares al diagnóstico. c) NGS: TP56, variante NM\_000546.5 c.722C>T, p. Ser241Phe con VAF 92,9%.

### Diagnóstico

Sarcoma granulocítico cardíaco con infiltración cardiovascular en paciente con LMA con cambios relacionados con mielodisplasia. Desde el punto de vista de CMF, BM y citogenética expresa los mismos marcadores que la LMA al diagnóstico.

### Tratamiento y evolución

Dada la situación de recaída extramedular con presencia de EMR + en MO se decide iniciar tratamiento con radioterapia, recibiendo 10 sesiones y posteriormente Azacitidina en monoterapia.

Tras esto presenta gran mejoría clínica con desaparición del SVCS. Sin embargo, desarrolla TEP agudo, descompensación de ICC y flutter auricular que precisa nuevo ingreso, con evolución favorable. Se realiza reevaluación con TAC cardíaco en el día +14 de la RT donde se observa ya ausencia de compromiso luminal a nivel de VCS y venas pulmonares, ni tampoco infiltración auricular a excepción de persistencia de engrosamiento septal. A pesar de esto, el paciente desarrolla sepsis sin foco evidente que precisa ingreso en UCI, donde finalmente falleció en diciembre de 2025.

### Discusión, conclusiones/interés del caso

La incidencia de recaída extramedular tras alo-TPH varía según las series, situándose de forma global en torno al 9%. En términos de temporalidad, varios trabajos sugieren que el intervalo de trasplante-recaída puede ser más prolongado en recaídas extra MO (aprox. 12-17 meses) frente a recaídas medulares aunque existe heterogeneidad y pueden ocurrir recaídas muy tardías a nivel medular aislado.

El pronóstico continúa siendo pobre, con una supervivencia global del 30% al año y del 12% a los 2 años. Se han descrito diversos factores de riesgo para las recaídas extramedular tras el alo-TPH, como la presencia de enfermedad extramedular previa, fenotipos monocíticos, carga residual o la intensidad del acondicionamiento. De forma llamativa en algunas series la EICR crónica no parece proteger frente a recaída extramedular en la misma medida que frente a recaída medular, apoyando la hipótesis de escape inmunológico en nichos extramedulares.

Respecto al tratamiento tampoco se cuenta con un estándar terapéutico, siendo todavía más incierto como recaída postrasplante alogénico. El dolor torácico y cortejo vegetativo no siempre corresponden a etiología isquémica. Este caso no representa únicamente una rareza anatómica; es una lección magistral sobre la plasticidad de la LMA y los límites de nuestra sospecha clínica. Si bien, se trata de una localización infrecuente de recaída extramedular en un paciente con antecedentes cardiológicos y FRCV. El abordaje multidisciplinario e integral es indispensable.

### Bibliografía

- [5] Patkowska, E., et al. (2025). Diagnostic Approaches in Myeloid Sarcoma. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(2), 111. <https://doi.org/10.3390/cimb47020111>.
- [6] Shatilova, A., et al. (2024). Myeloid Sarcoma or Extramedullary Acute Myeloid Leukemia: Experience in Managing Single-Centre Patients Cohort. *Blood*, 144, 5987. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-211246>.
- [7] Maximiliano Ramia de Chen, W. (2023). Myeloid sarcoma: An overview. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 40(3), 129–139. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2023.04.009>.
- [8] Aslam, F. et al (2025). A rare manifestation of cardiac myeloid sarcoma. *JACC. Case Reports*, 106240, 106240. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2025.106240>
- [9] Yang, W. et al (2016). Complete response of myeloid sarcoma with cardiac involvement to radiotherapy. *Journal of Thoracic Disease*, 8(6), 1323–1328. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.04.47>
- [10] Andrew et al (2012). Extramedullary relapse of acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. *98(2)*, 179–184. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.073189>



Imagen o tabla 1  
Corte coronal de PET-Tc al diagnóstico



Imagen o tabla 1  
Corte coronal de PET-Tc al diagnóstico

### 3.2 LEUCOCITOSIS Y MIELEMLIA: LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO INTEGRADO Y EL PAPEL DE LAS NUEVAS TÉCNICAS CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES

LEÓN GAMAZO, MARINA <sup>(1)</sup>; FUERTES GONZÁLEZ, PILAR <sup>(1)</sup>; BARRIOS RODRIGUEZ, SCARLET <sup>(1)</sup>; CABALLERO BERROCAL, JUAN CARLOS <sup>(1)</sup>  
PEÑARRUBIA PONCE, MARÍA JESÚS <sup>(1)</sup>;

<sup>(1)</sup>Hospital clínico de Valladolid

#### Introducción

La leucocitosis es un hallazgo frecuente en la práctica clínica y constituye un motivo habitual de derivación a consultas de Hematología. Aunque en muchos casos tiene un origen reactivo, su persistencia obliga a descartar enfermedades hematológicas subyacentes, especialmente cuando se asocia a alteraciones cualitativas de la serie mieloide.

El abordaje diagnóstico de estas situaciones requiere una evaluación sistemática e integrada que incluya el estudio citomorfológico, histopatológico, inmunofenotípico, citogenético y molecular. En este contexto, las técnicas citogenéticas y moleculares avanzadas han adquirido un papel fundamental, permitiendo la identificación de alteraciones genéticas que pueden resultar determinantes para el diagnóstico definitivo y el manejo de la enfermedad.

#### Motivo de consulta

Paciente de 67 años derivado de Medicina Interna por monocitosis leve absoluta persistente, inferior al 10%, detectada en mayo de 2024.

#### Historia clínica: antecedentes y enfermedad actual

Antecedentes: Varón de 67 años, pintor jubilado. Antecedentes personales de fibrilación auricular diagnosticada en 2007, sin cardiopatía estructural, tratada mediante cardioversión en 2011 y ablación de venas pulmonares en 2012, y polimialgia reumática en tratamiento con prednisona desde enero de 2024. Exfumador. Antecedentes quirúrgicos de exéresis de lipoma en mama izquierda y fauquetomía derecha.

Anamnesis: Desde diciembre de 2023 se objetivó leucocitosis leve con neutrofilia y, a partir de marzo de 2024, se constató monocitosis absoluta progresiva, siempre inferior al 10%. Como parte del estudio inicial se realizó biopsia ganglionar con diagnóstico de linfadenitis reactiva. Ante la persistencia de las alteraciones hematológicas fue remitido a Hematología.

#### Exploración física

A la exploración física, paciente con buen estado general, sin adenopatías cervicales; adenopatías axilares izquierdas de 1-2 cm. Auscultación cardiopulmonar dentro de la normalidad. Abdomen sin puntos dolorosos, ni palpación de masas o megalias. Extremidades inferiores sin edemas ni signos de TVP. Signos de sinovitis en articulaciones interfalángicas proximales de ambas manos.

#### Pruebas complementarias

-Hemograma (10/04/2025): Hemoglobina 15.1 g/dL, Leucocitos 28.19 x10<sup>9</sup>/L\*, Neutrófilos 22.51 x10<sup>9</sup>/L\*, Linfocitos 3.53 x10<sup>9</sup>/L, Monocitos 2.01 x10<sup>9</sup>/L\*, Eosinófilos 0.07 x10<sup>9</sup>/L, Basófilos 0.07 x10<sup>9</sup>/L, Plaquetas 98 x10<sup>9</sup>/L\*

- Bioquímica: iones en rango, creatinina 0.88 mg/dL, ALT 9 U/L, GGT 7 U/L, LDH 218 U/L (LSN 225), ácido úrico 8.6 mg/dL\*, vitamina B12 898 pg/mL\*, PCR 2.67 mg/L.

-Frotis de sangre periférica (10/04/2025): Segmentados 72%, Linfocitos 10%, Monocitos 5%, Basófilos 2%, Promielocitos 3%, Mielocitos 2%, Metamielocitos 5%, Blastos 1%

Como primer paso del estudio etiológico, y con el objetivo de descartar las neoplasias mieloproliferativas clásicas, se solicitó un estudio molecular inicial dirigido, que resultó negativo para BCR::ABL1 y para las mutaciones en JAK2, CALR y MPL.

Ante la persistente sospecha de una neoplasia mieloide, se realizó un estudio de médula ósea. El medulograma mostraba médula hiperplásica con marcada hiperplasia granulocítica, sin disgranulopoyesis ni incremento significativo de blastos o basófilos. La biopsia mostraba hiperplasia predominante de la serie mieloide, con disposición paratrabecular de los precursores, sin mielofibrosis relevante ni aumento de células CD34+. El conjunto de hallazgos era sugestivo de neoplasia mieloproliferativa crónica.

El cariotipo reveló la presencia de una translocación t(6;8)(q27;p12), alteración descrita en neoplasias mieloides/linfoides (NM/L) con reordenamiento de FGFR1.

Por ello, se solicitó un estudio de FISH que confirmase dicho reordenamiento, cuyo resultado sorprendentemente fue negativo. Ante esta situación, y con el objetivo de caracterizar de forma más precisa la alteración genética, se amplió el estudio mediante técnicas moleculares avanzadas, incluyendo secuenciación masiva (NGS) y mapeo óptico genómico. Esta última técnica permitió identificar un reordenamiento del gen FGFR. Por NGS no se identificaron mutaciones.

Tras este hallazgo, se repitió el estudio de FISH dirigido, que, esta vez, si confirmó la presencia del reordenamiento de FGFR1 en el 98% de las células analizadas, por lo que el resultado de la FISH inicial se consideró un falso negativo por un error técnico. La integración de los hallazgos morfológicos, citogenéticos y moleculares permitió, por tanto, establecer el diagnóstico definitivo.

#### Diagnóstico

NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CRÓNICA CON REORDENAMIENTO DE FGFR1, según la clasificación de la OMS 2022, asociada a la translocación t(6;8)(q27;p12)/FGFR1OP::FGFR1, en fase crónica.

#### Tratamiento y evolución

El paciente fue considerado candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante no emparentado o haploidéntico, ante la ausencia de donante HLA idéntico.

Como estrategia de control de la enfermedad mientras se completaba la búsqueda de donante y se organizaba el trasplante, se decidió administrar tratamiento fuera de indicación con pemigatinib, un inhibidor selectivo de FGFR1, que inició en octubre de 2025, a dosis de 13,5 mg de forma continua. El tratamiento fue bien tolerado, sin aparición de toxicidades graves que obligaran a su suspensión o a reducción de dosis.

Tras dos ciclos de tratamiento con pemigatinib (8 semanas), nuestro paciente alcanzó una respuesta citogenética parcial muy buena, resultando el cariotipo normal, en tanto que por FISH se objetivó una reducción marcada del clon con reordenamiento de FGFR1 hasta el 10%. Simultáneamente, se observó una mejoría clínica y analítica, con normalización del recuento leucocitario a la semana de haber iniciado el tratamiento y recuperación progresiva de la cifra plaquetaria.

Actualmente continúa en tratamiento, a la espera de alcanzar la respuesta citogenética completa tras dos nuevos ciclos.

### Discusión, conclusiones/interés del caso

El caso presenta una NM/L con reordenamiento de FGFR1 en fase crónica, sin eosinofilia ni incremento significativo de blastos, lo que puede dificultar el diagnóstico inicial de esta rara patología. La identificación de la translocación t(6;8)(q27;p12) y del reordenamiento de FGFR1 mediante FISH y mapeo óptico genómico fueron determinantes para establecer el diagnóstico.

Las neoplasias mieloides/linfoideas con reordenamiento de FGFR1 son entidades infrecuentes y clínicamente heterogéneas, caracterizadas por alteraciones estructurales del locus 8p11 que dan lugar a proteínas de fusión con activación constitutiva de la señalización tirosina cinasa. Estas alteraciones se asocian habitualmente a un curso clínico agresivo, con elevado riesgo de progresión a leucemia aguda y afectación hematopoyética multilineal. La clasificación de la OMS 2022 reconoce estas entidades destacando su heterogeneidad clínica, que puede incluir fenotipos mieloproliferativos crónicos, síndromes mielodisplásicos, linfomas o presentaciones mixtas.

Históricamente, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ha sido considerado la única opción terapéutica potencialmente curativa en estas neoplasias, especialmente si se realiza en fase crónica. Sin embargo, la edad avanzada, las comorbilidades y la disponibilidad limitada de donantes adecuados condicionan en muchos casos su viabilidad. Además, la evolución natural de la enfermedad puede ser rápidamente progresiva, lo que subraya la necesidad de estrategias terapéuticas eficaces tanto para el control de la enfermedad mientras se planifica el trasplante como para el mantenimiento de esta en los pacientes no candidatos.

En los últimos años, el desarrollo de inhibidores selectivos de FGFR1, como pemigatinib, ha supuesto un avance significativo en el manejo de estas entidades. Aunque la evidencia disponible sigue siendo limitada por el reducido número de pacientes y la falta de estudios comparativos, los datos publicados muestran tasas elevadas de respuesta clínica y citogenética. En el estudio fase 2 llevado a cabo en pacientes con neoplasias mieloides/linfoideas con reordenamiento de FGFR1, las tasas globales de respuesta completa fueron superiores al 70 %, con respuestas especialmente altas en pacientes en fase crónica de la enfermedad (cerca del 90 %). Desde el punto de vista citogenético, se han descrito respuestas citogenéticas mayores en más del 70 % de los pacientes, incluyendo respuestas citogenéticas completas en alrededor del 60–65 %. En fases más avanzadas de la enfermedad o en fase blástica estas tasas fueron menores (alrededor de 40–50 %). Las respuestas observadas fueron duraderas, con una mediana de duración no alcanzada. En cuanto a la seguridad, los eventos adversos más frecuentemente asociados incluyen hiperfosfatemia de grado leve a moderado y estomatitis, manejables con ajuste de dosis y medidas de soporte. Los eventos graves, como la retinopatía, son menos frecuentes, aunque pueden requerir ajustes o, rara vez, interrupciones del tratamiento.

Este caso ilustra la importancia del abordaje diagnóstico integral, incluyendo técnicas citogenéticas y moleculares avanzadas, en neoplasias mieloides atípicas, así como el papel emergente de las terapias dirigidas como estrategia de control de la enfermedad y optimización de la situación previa al trasplante. Aunque el TPH alogénico continúa siendo el tratamiento de elección, y el único con potencial curativo, los inhibidores de FGFR se perfilan como una herramienta fundamental para el control de la enfermedad, especialmente como terapia puente, y podrían modificar el pronóstico de estos pacientes.

### Bibliografía

- [1] Arber DA, et al. Leukemia. 2022.
- [2] Reiter A, Gotlib J. Blood. 2017.
- [3] Pemmaraju N, et al. Blood. 2022.
- [4] Pemmaraju N, et al. NEJM Evidence. 2025.
- [5] Jackson CC, et al. Haematologica. 2020.
- [6] Helbig G, et al. Bone Marrow Transplant. 2019.

## 3.3 JUEGO DE CLONES

**NUÑEZ ZUNO, JORGE ADRIAN <sup>(1)</sup>; FIGUEROA NOMBELA, MARÍA (1); LOZANO SÁNCHEZ, JESÚS FRANCISCO <sup>(1)</sup>; NIETO GASCÓN, HUGO <sup>(1)</sup>; VELASCO ÁLVAREZ, JOSÉ MANUEL <sup>(1)</sup>; FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, ADOLFO (1); FUENTES MORALES, CRISTINA TERESA <sup>(1)</sup>; CLAVO MARTÍN, DIEGO (1); CAMPOS MALAVER, RAFAEL <sup>(1)</sup>; SANTOS MARCOS, CARMEN (1); PALLO ESPINOZA, JAIME <sup>(1)</sup>; PERALES CÍA, IÑIGO <sup>(1)</sup>; MARTÍN VERGARA, NURIA (1); NÚÑEZ MEDINA, PAOLA <sup>(1)</sup>; LORENZ PRIETO, FERNANDO <sup>(1)</sup>; GARCÍA BARCELAR, ANA <sup>(1)</sup>; DE RAMÓN SÁNCHEZ, CRISTINA <sup>(1)</sup>; CABRERO CALVO, MÓNICA <sup>(1)</sup>; SIERRA PACHO, MAGDALENA <sup>(1)</sup>; HERNÁNDEZ RIVAS, JESÚS MARÍA <sup>(1)</sup>; LÓPEZ CORRAL, LUCIA <sup>(1)</sup>; MARTÍN LÓPEZ, ANA ÁFRICA <sup>(1)</sup>; VIDRIALES VICENTE, MARÍA BELÉN <sup>(1)</sup>; CABERO MARTÍNEZ, ALMUDENA <sup>(1)</sup>;**

<sup>(1)</sup>Hospital universitario de salamanca

### Introducción

Las leucemias agudas de fenotipo mixto representan una entidad poco frecuente y de mal pronóstico, entre las que se identifican las leucemias bifenotípicas (aquellas que presentan más de un marcador definitorio de linaje en una población de blastos) y las bilineales (aquellas con dos o más linajes identificables).

Enfrentar estas entidades conlleva importantes desafíos, entre ellos destaca su compleja caracterización y clasificación, la escasa evidencia respecto al tratamiento y los cambios de linaje. Presentamos un caso clínico que hace hincapié en estos escenarios.

### Motivo de consulta

Astenia y hematomas espontáneos.

### Historia clínica: antecedentes y enfermedad actual

Varón de 20 años con antecedente de asma bronquial, conjuntivitis alérgica y trastorno por déficit de atención con hiperactividad. No historia de enfermedades hematológicas familiares. Consulta en atención primaria por un cuadro de astenia y hematomas espontáneos de 15 días de evolución, asociado a hiporexia y sudoración profusa.

En analítica inicial destaca Hb 9g/dl, linfocitos 71.600/mm<sup>3</sup>, monocitos 22.580/mm<sup>3</sup>, plaquetas 37.000/mm<sup>3</sup>, así como hipofibrinogenemia 79 mg/dl, dímero D 18 mg/dl, TP ratio 1.41. Se decide ingreso para estudio y manejo.

### Exploración física

Anodina, salvo discreta palidez, no presenta adenopatías ni megalias.

### Pruebas complementarias

-Médula ósea al diagnóstico 12/07/24: MO infiltrada en sábana por células inmaduras de aspecto linfocítico, pequeño/mediano tamaño con anisocitosis, alta relación núcleo-citoplasma, nucleolo evidente, agranulares; todo ello sugerente de leucemia aguda linfoblástica (LLA) con 89% de blastos.

-Inmunofenotipo al diagnóstico: 91.4% de blastos B con fenotipo (CD19+, CD45+ débil, CD79a+, CD10-, CD20-, nTdT+, CD22-/+ (60%) y 2% de células mieloides monocitoides con alteraciones fenotípicas (CD33+, CD15+, CD14-/, DR-, CD45+d, CD19-, cMPO-/, CD123+d, CD38+, CD7-, NG2-, CD34-, CD117-).

-Citogenética/HIS al diagnóstico: Cariotipo con 46, XY, t(4;11)(q21;23)[12] / 46,XY[4]; en el estudio con sondas específicas de las regiones q23 (KMT2A), t (9;22) y t (12;21) revela la presencia de traslocación del gen KMT2A. -CMF en líquido cefalorraquídeo (LCR): no infiltración.

### Diagnóstico

Leucemia linfoblástica aguda pro-B con reordenamiento de KMT2A y pequeña población de 2% de células mieloides monocitoides.

### Tratamiento, evolución y conclusiones

Recibe tratamiento de 1era línea según protocolo PETHEMA LAL-2019, alcanzando respuesta completa con enfermedad mínima residual (EMR) negativa. Tras completar la primera consolidación y previo al trasplante alogénico se realiza nueva médula ósea (MO) donde se objetiva EMR positiva por citometría de flujo (CMF) de 0,01%.

Debido a ello, se decide tratamiento con blinatumomab para intentar negativizar la EMR previo al trasplante. En el día +11 de tratamiento, se objetiva progresión con 22% de blastos en sangre periférica; al repetir el estudio medular se identifican dos poblaciones de blastos: una mieloide de un 27% y una minoría (2.5%) de células B linfocíticas (CD10 negativo), similares a las células linfocíticas identificadas al diagnóstico. En este contexto de escape clonal, se decide rescate con esquema de quimioterapia intensiva FLAG-IDA.

En la médula ósea de reevaluación en el día +29 presenta 7% de blastos por morfología y 4% por CMF, compatibles con la clona linfoblástica del diagnóstico, habiendo desaparecido la infiltración mieloide. Se realiza en noviembre de 2024 trasplante alogénico de donante emparentado HLA idéntico, con acondicionamiento mieloablativo (Cy/ICT), en situación de respuesta parcial. Al seguimiento en el día +100 alcanzó EMR negativa (10-4), sin complicaciones relevantes durante el periodo post trasplante inicial.

En mayo de 2025 se documenta aparición brusca de adenopatías en región cervical derecha, así como una lesión palpable a nivel dorsal y dolor testicular.

Se realiza PET-CT con hallazgo de múltiples focos hipermetabólicos supra e infra diafragmáticos (SUVmax 14.2), compatibles con infiltración linfoproliferativa nodal.

Se realiza biopsia con aguja gruesa (BAG) de adenopatía axilar derecha, reevaluación en médula ósea (MO) y LCR; confirmando recaída extramedular de leucemia aguda linfoblástica con infiltración en sistema nervioso central (SNC). Por lo anterior, se considera candidato a terapia CAR-T y se inicia tratamiento con quimioterapia intratecal y corticoterapia inicialmente, logrando con ello control de síntomas y negativización del LCR tras la 2da intratecal.

Posteriormente, recibe terapia puente con prednisona + 1 ciclo de Inotuzumab, con lo que mantiene EMR negativa en MO, pero se objetiva nuevamente progresión en PET-TAC, incluyendo infiltración miocárdica y de arterias coronarias. En situación de progresión franca, se realiza infusión de Tisacel el 17/07/25, presentando como complicaciones síndrome febril y CRS persistente grado 1 que se controla con 2 dosis de tocilizumab y dexametasona.

Asimismo, presentó pericarditis aguda e infección no grave por *C. difficile*. No presentó neurotoxicidad. En PET-TAC realizado en día +21 se documenta muy buena respuesta parcial. En el día +36 post CAR-T ingresa por sospecha de recaída (vs síndrome de activación macrofágica) ante dolor persistente en cresta iliaca izquierda, hiperferritinemia de 1402ng/ml y coagulopatía, con TTPA 30.6, TTPA ratio 1.16, fibrinógeno < 50.1mg/dl, dímero D 8.2mg/dl. Ese mismo día se realizó aspirado de médula ósea (AMO) de reevaluación, documentándose 31% de blastos de gran tamaño, mediana relación núcleo/citoplasma, cromatina laxa, nucleolo evidente, uno o varios, vacuolizados muchos de ellos, sugerente de recaída del proceso de base. En la CMF se informa 0.04% Mastocitos.

12% de Monocitos, en todos los estadios madurativos, y con predominio de promonocitos; 29% de serie roja sin alteraciones relevantes. No se detectan poblaciones blásticas tampoco en serie mieloide.

Ante el resultado discordante se decide repetir el AMO, sin embargo, este se retrasa ante la necesidad de quirófano (el paciente se realizaba todos los procedimientos bajo sedación). En las 48 horas posteriores al ingreso presentó deterioro progresivo con malestar general, fiebre y dolor óseo, así como elevación significativa de LDH hasta 7427 U/L y ferritina de forma abrupta hasta valores superiores a >16500ng/ml. Se completó estudio con nuevo PET-TAC (26/08/25) en el que se objetivan datos evidentes de progresión.

El 26/08/25 asoció monocitosis en sangre periférica, confirmando aparición de un 29% de blastos mieloides (32% por CMF). Se intentó manejo sintomático con corticoterapia a dosis elevadas, sin respuesta.

Tras ello presenta deterioro clínico importante con fallo multiorgánico por progresión tumoral, por lo que se inicia sedación y el paciente fallece en 24 horas.

### Bibliografía

- [1] Weinberg O, Arber D, Döhner H, et al. The International Consensus Classification of acute leukemias of ambiguous lineage. *Blood* (2023) 141 (18): 2275–2277.2) Kurzer J, Weinberg O. To B- or not to B-: A review of lineage switched acute leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(Suppl. 1):64–70.3) Weinberg O. How to think about acute leukemia of ambiguous lineage. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2024) 2024 (1): 287–292.4) Tirtakusuma R, Szoltysek K, Milne P, et al. Epigenetic regulator genes direct lineage switching in MLL/AF4 leukemia. *Blood*. 2022 Oct 27;140(17):1875–1890.

## 3.4 DIARREA CRÓNICA EN EL PACIENTE POST CAR-T. A PROPÓSITO DE UN CASO.

**LOZANO SÁNCHEZ, JESÚS FRANCISCO <sup>(1)</sup>; ÁLVAREZ VELASCO, JOSÉ MANUEL <sup>(2)</sup>; FIGUEROA NOMBELA, MARÍA JESÚS <sup>(2)</sup>; NIETO GASCÓN, HUGO <sup>(2)</sup>; NÚÑEZ ZUNO, JORGE ADRIÁN <sup>(2)</sup>; REY BÚA, BEATRIZ <sup>(2)</sup>; MARTÍN LÓPEZ, ANA ÁFRICA <sup>(2)</sup>; MATEOS MANTECA, MARÍA VICTORIA <sup>(2)</sup>; CABRERO CALVO, MÓNICA <sup>(2)</sup>;**

<sup>(1)</sup>Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) <sup>(2)</sup> CAUSA

**Introducción**

La terapia con células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cells) representa uno de los avances más relevantes de la inmunoterapia oncohematológica en la última década y ha supuesto un cambio de paradigma en varias neoplasias de linfocitos B; entre ellas, el mieloma múltiple, en particular con los productos dirigidos frente a BCMA (B-cell maturation antigen). En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario ha demostrado excelentes resultados, incluyendo respuestas completas con enfermedad mínima residual negativa, incluso en líneas avanzadas de tratamiento. Este impacto ha impulsado su progresiva incorporación en fases más precoces de la enfermedad y el desarrollo de nuevas dianas y plataformas CAR-T.

Sin embargo, el potencial terapéutico de las CAR-T se acompaña de un perfil de toxicidad específico, derivado de la intensa activación inmunitaria que inducen. El síndrome de liberación de citocinas (CRS) y la neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS) son las complicaciones más reconocidas, pero en los últimos años se ha puesto de manifiesto la relevancia de otras toxicidades, y que pueden plantear retos en el diagnóstico diferencial con otras complicaciones comunes en estos pacientes inmunodeprimidos: las infecciosas.

**Motivo de consulta**

Exacerbación de diarrea crónica.

**Historia clínica: antecedentes y enfermedad actual****Antecedentes hematológicos:**

Paciente diagnosticado de gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgA lambda en 2007, con progresión a mieloma múltiple quiescente (MMq) en 2013, y posteriormente a mieloma múltiple (MM) sintomático en 2016. Recibe primera línea con esquema VTD seguido de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TASPE), alcanzando remisión completa estricta (RCe). Realiza consolidación con VTD y mantenimiento con interferón-prednisona hasta julio de 2018. Presenta recaída biológica en agosto de 2019, con progresión clínica en mayo de 2021 en forma de aplastamiento a nivel de T8 e hipercalcemia.

Ante ello, inicia segunda línea con Rd, alcanzando RCe con inmunofluorescencia (IF) negativa tras cinco ciclos. Tras completar diez ciclos y manteniendo la RC, se sustituye el tratamiento por daratumumab en monoterapia debido a trombocitopenia, con resolución progresiva de la misma, pudiendo introducir posteriormente bortezomib y completando dos ciclos de DVd.

Posteriormente, desarrolla un aumento progresivo del dolor óseo, presentando aplastamiento a nivel de T1, además de aumento del componente monoclonal, confirmándose la progresión en febrero de 2023.

Dada la refractariedad a inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpo monoclonal antiCD38, se considera candidato a terapia CAR-T anti-BCMA dentro del ensayo clínico. Recibe terapia puente con pomalidomida, ciclofosfamida y dexametasona, alcanzando respuesta parcial (RP).

Se lleva a cabo la linfodepleción con ciclofosfamida y fludarabina los días 1 y 3 de junio de 2023, y se realiza la infusión de células CAR-T el 6 de junio de 2023.

**Como complicaciones post terapia CAR-T destacan las siguientes:**

- Síndrome de liberación de citocinas (CRS) grado 1, que ante persistencia precisó una dosis de tocilizumab.
- Citopenias tardías post CAR-T (anemia grado 2, neutropenia y trombocitopenia grado 4) con necesidad de soporte transfusional y factores estimulantes de colonias.
- Bacteriemia por *Campylobacter coli* que precisó ingreso hospitalario (mayo 2024).

**Antecedentes no hematológicos:**

Hipertensión arterial, fibrilación auricular paroxística (diagnosticada durante el ingreso tras la infusión de la terapia CAR-T).

**Antecedentes familiares:**

Hermana con MM, hermano con MMq, hermana con linfoma no Hodgkin, dos hermanos sanos. Padres sin patología oncohematológica.

**Hábitos tóxicos:**

Exfumador (IPA 72).

**Exploración física**

Dolor abdominal difuso a la palpación. Sin masas ni megalias. Resto de la exploración física anodina.

**Pruebas complementarias**

Ver más abajo.

**Diagnóstico**

Colitis inmunomediada secundaria a terapia CAR-T.  
Infección por *Salmonella* spp.

### Tratamiento y evolución

Paciente que inicia con diarrea sin productos patológicos de unas 4 deposiciones diarias y dolor abdominal difuso en torno al día +100 post CAR-T. Ante ello, se realiza estudio diagnóstico inicial con coprocultivos (incluyendo test de toxina de *C. difficile* y estudio de parásitos), test de aliento para *H. pylori* y calprotectina fecal.

Ante negatividad de los mismos, se realiza una primera colonoscopia en enero de 2024, sin alteraciones macroscópicas aunque con datos anatomopatológicos de colitis con actividad inflamatoria aguda marcada y colopatía apoptótica. Se detecta virus herpes humano 6 (VHH-6) en la PCR múltiple, aunque con viremia negativa, por lo que se interpreta como hallazgo incidental.

El paciente presenta episodios de estabilidad y exacerbación del cuadro diarreico, con ocasionales cuadros febriles acompañados de empeoramiento de la clínica digestiva y mejoría con antibioterapia. En mayo de 2024, presenta bacteriemia por *Campylobacter coli*.

En octubre de 2025, ingresa por síndrome febril con elevación de reactantes de fase aguda y exacerbación de la diarrea (hasta 12 deposiciones diarias), por lo que ante la sospecha de complicación infecciosa, se inicia antibioterapia con piperacilina-tazobactam. Si bien el paciente queda afebril en las primeras 24 horas de tratamiento, persiste con el cuadro digestivo, por lo que se solicita colonoscopia, en la que, si bien no se observan alteraciones macroscópicas, se describe en informe anatomopatológico la presencia de colitis crónica con linfocitosis intraepitelial, y cambios de colopatía apoptótica similares a la previa.

Ante los hallazgos descritos, se establece una alta sospecha diagnóstica de colitis inmunomediada, por lo que se decide inicio de tratamiento con budesonida 3 mg cada 8 horas, con mejoría franca del número y consistencia de las deposiciones.

Tras derivación a servicio de Digestivo, se vuelve a realizar determinación de calprotectina fecal, con resultado normal, por lo que el 12/12/2025 se decide sustituir la budesonida por mesalazina 4 gramos al día. Tras su inicio, presenta mala tolerancia, con epigastralgia y nuevo empeoramiento de la diarrea, por lo que el paciente decide no continuar con el tratamiento.

Desde el 01/01/2026, presenta un nuevo empeoramiento franco del número de deposiciones (hasta 12 al día), acompañado de síndrome constitucional y pérdida de hasta 8 kg de peso. El 12/01/2026 presenta además pico febril acompañado de elevación de reactantes de fase aguda y de calprotectina, por lo que se decide ingreso hospitalario e inicio de tratamiento con piperacilina-tazobactam, a la que se añade amikacina durante 3 días ante ausencia de mejoría en las primeras 48 horas de la antibioterapia inicial.

Si bien inicialmente se sospecha una posible exacerbación de la colitis inmunomediada, se aísla en coprocultivo *Salmonella spp*, por lo que se desescala a ciprofloxacino y se inicia de nuevo la budesonida, con mejoría franca de la clínica digestiva y defervescencia de la fiebre.

### Discusión, conclusiones/interés del caso

La enterocolitis constituye una de las toxicidades tardías asociadas a terapia CAR-T, especialmente en aquellos con acción anti-BCMA, con una incidencia hasta el 2.2% en el caso de Cilta-cell, si bien también ha sido descrita con menor frecuencia en constructos anti-CD192.

La presentación clínica característica consiste en la aparición de diarrea no inflamatoria con estudios microbiológicos negativos que aparece entre uno y tres meses tras la terapia CAR-T, con una mediana de aparición en torno al día +903, debutando en nuestro caso alrededor del +100.

El antígeno BCMA es intensamente expresado en las células plasmáticas productoras de IgA en la lámina propia intestinal, que presentan una función inmunomoduladora local<sup>4</sup>. Se propone que la eliminación de dichas células contribuye al desarrollo de un fenómeno autoinmunitario que facilite el desarrollo de la enterocolitis asociada a terapia CAR-T, si bien el mecanismo fisiopatológico exacto es por el momento desconocido.

A nivel histológico, destacan la linfocitosis intraepitelial, junto con hallazgos similares a los encontrados en pacientes con enfermedad injerto contra receptor (EICR) digestiva en el contexto del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos<sup>3</sup>, similares a los hallazgos de nuestro caso. En la bibliografía es también descrita la pérdida de criptas, así como el hallazgo de úlceras macroscópicas en los estudios endoscópicos<sup>3</sup>.

En el estudio diagnóstico de la diarrea en el paciente post CAR-T, especialmente en presencia de citopenias y/o hipogammaglobulinemia, es fundamental descartar causas infecciosas, desde etiologías bacterianas hasta virales, con especial interés a la colitis por citomegalovirus (CMV), que puede ocurrir incluso en ausencia de viremia. De hecho, en nuestro caso, en la más reciente exacerbación diarreica se aisló *Salmonella spp* en coprocultivo, con gran mejoría clínica tras la instauración de la antibioterapia adecuada.

El tratamiento farmacológico de la enterocolitis post terapia CAR-T no se encuentra aún bien establecido, habiendo sido utilizados fármacos como glucocorticoides, anti-TNF (infliximab) y anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$ , similares a los utilizados en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>5</sup>.

### Bibliografía

[1] San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl J Med.* 2023;389:335-47.

[2] Abu-Sbeih H, Tang T, Ali FS, Luo W, Neelapu SS, Westin JR, et al. Gastrointestinal Adverse Events Observed After Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *Am J Clin Oncol.* 2019;42:789-96.

[3] Fortuna, G.G., Banerjee, R., Savid-Frontera, C. et al. Immune effector cell-associated enterocolitis following chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 14, 180 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01167-8>.

[4] Jahnsen FL, Baekkevold ES, Hov JR, Landsverk OJ. Do Long-Lived Plasma Cells Maintain a Healthy Microbiota in the Gut? *Trends Immunol.* 2018;39:196-208.

### 3.5 UN INHIBIDOR DIRECTO DE LA TROMBINA EFECTIVO Y SEGURO ANTE LA RESISTENCIA A LA HEPARINA

**CARVAJAL ALTAMIRANDA, STEFANIA <sup>(1)</sup>; MARCELLINI ANTONIO,, SHALLY <sup>(1)</sup>; GONZÁLEZ GONZÁLEZ, SARA <sup>(1)</sup>; MENDOZA ZAMBRANO, BIANCA RAFAELA <sup>(1)</sup>; MARTÍN SANABRIA, ELENA <sup>(1)</sup>; OSORIO MANYARI, MIGUEL ÁNGEL <sup>(1)</sup>; TORRES TIENZA, ANA <sup>(1)</sup>; VALENCIA CASTILLO, SANDRA LILIANA <sup>(1)</sup>; GARCÍA MATEO, ARANZAZU <sup>(1)</sup>; GALÁN ÁLVAREZ, PILAR <sup>(1)</sup>; OLIVIER CORNACHIA, CARMEN <sup>(1)</sup>; QUEIZÁN HERNÁNDEZ, JOSÉ ANTONIO <sup>(1)</sup>;**

<sup>(1)</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial Universitario de Segovia (CAUSE).

#### Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una complicación frecuente y grave en pacientes con neoplasias activas, representando una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población [1].

El tratamiento con heparina no fraccionada (HNF) ha sido tradicionalmente el pilar del tratamiento anticoagulante en el entorno hospitalario, especialmente en pacientes críticos, con función renal alterado y alto riesgo de sangrado; debido a su rápido inicio de acción, corta vida media y la disponibilidad de un antídoto [2].

Sin embargo, su eficacia puede verse comprometida en caso de resistencia a la heparina, una condición en la que se requieren dosis inusualmente altas del fármaco para alcanzar el rango terapéutico deseado [3].

La causa más frecuente de esta resistencia es el déficit de antitrombina (DAT), una proteína esencial que actúa como cofactor para la acción anticoagulante de la heparina [2,4].

El DAT, ya sea por consumo aumentado o producción disminuida, deja a la heparina sin su mediador principal, la antitrombina; volviéndola ineficaz y exponiendo al paciente a un riesgo trombotico continuo. Este escenario clínico plantea un desafío terapéutico significativo, obligando a buscar estrategias anticoagulantes alternativas, como los inhibidores directos de la trombina (IDT), o los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), para garantizar un manejo eficaz y seguro del paciente [2].

Presentamos el caso sobre una paciente con ETEV en el contexto de una neoplasia activa que presenta resistencia a la HNF.

#### Motivo de consulta

Hemoptisis.

#### Historia clínica: antecedentes y enfermedad actual

##### Antecedentes:

Dudosa alergia a penicilinas. No hábitos tóxicos. Antecedentes patológicos: Hipertensión arterial, carcinoma renal derecho con metástasis pulmonares y hepáticas diagnosticado en marzo/2023, trombosis de la vena renal derecha y de la vena cava inferior en septiembre/2023 secundario a neoplasia y tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral de riesgo intermedio-bajo en noviembre/2023. Tratamiento habitual: anticoagulada con heparina de bajo peso molecular (HBPM) con Bemiparina 5000UI subcutánea (SC) cada 24h. Situación basal: Independiente para actividades básicas de la vida diaria. Profesión limpiadora.

##### Enfermedad actual:

Mujer de 62 años que ingresa en Neumología por clínica de hemoptisis masiva secundaria a ETEV ya conocida y tratada con HBPM, por lo que se suspenden anticoagulación (AC) y solicitan interconsulta a Hematología, para valoración y manejo de la anticoagulación.

##### Exploración física

###### Constantes:

T° 36.4°C, TA 127/75 mmHg, FC 99 latidos/minuto, SpO2 99% con gafas nasales a 2 litros/minutos, peso 40 kg, talla 153 cm.

###### Exploración física:

Destaca regular estado general, palidez mucocutánea y auscultación pulmonar con hipoventilación en campo medio-inferior derecho.

#### Pruebas complementarias

Ver Tabla 1 y figura 1.

#### Diagnóstico

Deficiencia de antitrombina adquirida en paciente con neoplasia activa y ETEV.

#### Tratamiento y evolución

Tras valorar a la paciente recomendamos iniciar AC con heparina sódica (HeNa) a 16.000UI intravenosa (IV) en perfusión continua (PC) de 24h, sin administración de bolo inicial por el alto riesgo hemorrágico, para seguimiento y control estrecho.

Se realiza una subida progresiva de dosis de HeNa hasta 24.000UI (20U/kg/h), y tras 48h sin alcanzar rango terapéutico, ante la sospecha de una resistencia a la heparina, se solicitan niveles de antitrombina (AT) que están disminuidos a 57% (valores normales 80-120%) confirmándose con una segunda determinación de 50%. Este déficit de antitrombina (DAT) le confiere una resistencia a la heparina, que podría explicar la no respuesta al tratamiento.

Por lo anterior, se cambió la HeNa por un IDT como Argatroban a dosis de 2mcg/kg/min (4ml/h) IV en PC de 24h, con control de AC cada 2 horas hasta alcanzar intervalo deseado (ratio de TTPa 1.5 a 3) en 2 determinaciones, que se consigue en primeras 24h desde su inicio tras aumentar PC a 6ml/h. Sin embargo, como complicaciones, a las 48h presenta leve sangrado en forma de hemoptisis escasa y epistaxis autolimitada, por lo que se suspende PC durante 4 horas; y posteriormente se reinicia al 50% (3ml/h) sin nuevas incidencias, manteniéndose durante 5 días.

Además, dada la afectación persistente de la vía extrínseca de la coagulación (AP en torno a 65% desde mayo 2023) precisó tratamiento con 1 ampolla de 10 ml de vitamina K vía oral (VO) cada 12h durante el ingreso, que tras observarse un empeoramiento de dicha vía durante el tratamiento concomitante con Argatroban, se intensificó a 1 ampolla de 10mg cada 8h IV.

Al Alta y tras un periodo de lavado de 6h al suspender Argatroban y un control de coagulación normal, se decide cambiar de tratamiento anticoagulante a Dabigatrán, un ACOD, a dosis de 110mg cada 12h VO. Esta opción terapéutica se prioriza sobre otras, debido a que el Dabigatrán no necesita de la AT para su acción; y a la disponibilidad de tener un agente reversor como el Idarucizumab, por si se necesitara una reversión urgente en caso de sangrado con riesgo vital; y sobre con fines paliativos por su pronóstico neoplásico reservado.

La paciente recibió tratamiento inmunomodulador a pesar de su mal pronóstico y mantuvo seguimiento en consultas de trombofilia, donde posteriores niveles de AT fueron normales, lo cual nos hace pensar que se trató de un DAT adquirido.

Por último, al ser una ETEV con causa desencadenante (neoplasia activa) que actualmente ya está controlada, tras 2 años con Dabigatrán y sin evidencia del ETEV en pruebas de imágenes, se ha suspendido la anticoagulación; y además se solicitó un estudio genético de DAT a nuestro Centro de Referencia (Centro de Hemodonación de Murcia) para descartar alguna base molecular adicional, como se han descrito en varias publicaciones científicas.

### Discusión, conclusiones/interés del caso

El manejo de la trombosis venosa en un paciente oncológico que desarrolla resistencia a la heparina representa una encrucijada clínica compleja. La resistencia a la heparina, aunque carece de una definición universalmente consensuada, se reconoce como la incapacidad de alcanzar los objetivos de anticoagulación a pesar de dosis elevadas de HNF [5,6]. En la paciente de nuestro caso, con una neoplasia activa, el estado protrombótico inherente al cáncer se ve agravado por un déficit adquirido de antitrombina (DAT). Este déficit es un mecanismo clave de resistencia, ya que la HNF ejerce su efecto anticoagulante principalmente potenciando la actividad de la AT para inhibir la trombina (factor IIa) y el factor Xa [2]. Sin niveles suficientes de AT, la heparina pierde su efectividad, dejando al paciente en un estado de anticoagulación subterapéutica y alto riesgo de progresión trombótica [4].

Las respuestas iniciales a la resistencia a la heparina a menudo incluyen el aumento de la dosis de HNF o la suplementación con concentrados de AT. Sin embargo, la suplementación de AT es una estrategia controvertida, costosa y no siempre garantiza la restauración de la respuesta a la heparina, como se ha observado en diversos estudios [2,7]. Además, la monitorización tradicional con el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) puede ser poco fiable en pacientes críticos y oncológicos debido a la interferencia de reactantes de fase aguda como el fibrinógeno y el factor VIII, que pueden acortar falsamente el TTPa y enmascarar la verdadera actividad anticoagulante [2]. Por lo anterior, una alternativa terapéutica sería el tratamiento con un fármaco inhibidor directo de la trombina (IDT), como es el argatroban, que en este caso adquiere una importancia fundamental ya que se une directamente al sitio activo de la trombina, tanto libre como la unida a coágulos, inhibiendo su actividad procoagulante [8]. Su mecanismo es completamente independiente de la antitrombina [2]. Esta característica farmacológica lo convierte en el agente ideal para pacientes con DAT, ya que sortea el punto de fallo del tratamiento con heparina. La evidencia respalda firmemente su uso; un ensayo clínico prospectivo demostró que el argatroban fue significativamente más eficaz que el aumento de la dosis de heparina para alcanzar y mantener la anticoagulación deseada en pacientes con resistencia a la heparina [5]. De manera similar, análisis retrospectivos y reportes de casos han confirmado consistentemente que el argatroban logra el control anticoagulante de manera efectiva cuando la heparina fracasa o no puede ser una opción [3,7]. Por lo tanto, el cambio a argatroban no es simplemente una alternativa, sino una decisión terapéutica dirigida por el mecanismo fisiopatológico subyacente, asegurando una anticoagulación efectiva y continua en un paciente de alto riesgo.

En conclusión, el caso presentado ilustra un dilema terapéutico común y desafiante, ya que los enfoques convencionales para manejar la resistencia a la heparina, como el incremento de la dosis de heparina, a menudo resultan insuficientes y complejos de monitorizar.

La resolución exitosa de este caso mediante el uso de argatroban subraya el papel crucial de este fármaco en el arsenal anticoagulante moderno. La principal ventaja del argatroban reside en su mecanismo de acción como inhibidor directo de la trombina, que es totalmente independiente de la antitrombina [2,8]. Esta propiedad lo convierte en una opción terapéutica lógica, precisa, efectiva y segura en escenarios de déficit de AT, donde la heparina está destinada a fallar. Al inhibir directamente la trombina, el argatroban asegura la continuidad de una anticoagulación efectiva, previniendo la extensión del coágulo y la recurrencia de eventos trombóticos.

Este caso, respaldado por la evidencia de estudios prospectivos y retrospectivos [3,5,7], refuerza la necesidad de que los clínicos identifiquen tempranamente la resistencia a la heparina y consideren su etiología. Cuando el déficit de antitrombina es el factor causal, la transición a un inhibidor directo de la trombina como el argatroban no debe considerarse un último recurso, sino una intervención estratégica y fundamentada en la fisiopatología. Su implementación permite un manejo seguro y eficaz de la anticoagulación, mitigando la elevada morbilidad asociada con la trombosis no controlada en esta población de pacientes de alto riesgo. En definitiva, el argatroban se consolida como una herramienta indispensable para abordar escenarios clínicos complejos de resistencia a la anticoagulación.

### Bibliografía

- [1] Englisch C, Königsbrügge O, Nopp S, Moik F, Quehenberger P, Preusser M, et al. Antithrombin Activity and Association with Risk of Thrombosis and Mortality in Patients with Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15770.
- [2] Levy JH, Frere C, Koster A. Resistance to unfractionated heparin in the ICU: evaluation and management options. *Intensive Care Med.* 2023;49(8):1005-1007.
- [3] Yokota Y, Yoshioka T, Senoh M, Sunami K. Successful intravenous administration of argatroban in the management of heparin-resistant and surgery-resistant mesenteric vein thrombosis. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8):e228427.
- [4] Maier CL, Connors JM, Levy JH. Troubleshooting heparin resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024(1):186-191.
- [5] Bachler M, Hell T, Bösch J, Tremel B, Schenk B, Treichl B, et al. A Prospective Pilot Trial to Assess the Efficacy of Argatroban (Argatra®) in Critically Ill Patients with Heparin Resistance. *J Clin Med.* 2020;9(4):963.
- [6] Levy JH, Sniecinski RM, Rocca B, Ghadimi K, Douketis J, Frere C, et al. Defining heparin resistance: communication from the ISTH SSC Subcommittee of Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2023;21(12):3649-3657.
- [7] Treichl B, Bachler M, Lorenz I, Pedross F, Friesenecker B, Oswald E, et al. Efficacy of Argatroban in Critically Ill Patients with Heparin Resistance: A Retrospective Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(1):61-67.
- [8] Koster A, Fischer KG, Harder S, Mertzluft F. The direct thrombin inhibitor argatroban: a review of its use in patients with and without HIT. *Biologics.* 2007;1(2):105-12.

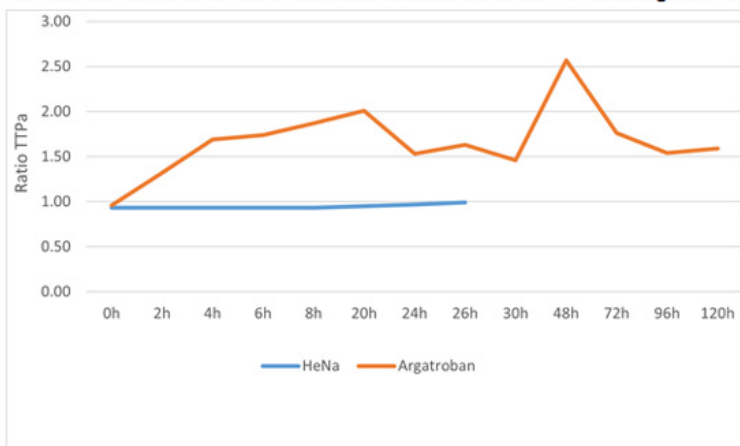
Resultados	
<b>Hemograma</b>	Hb 8 g/dL, Hto 26.3%, VCM 85.70 fL, HCM 26.10 pg, leucocitos 10230/mm3, neutrófilos 8210/mm3, <b>plaquetas 620.000/mm3</b> .
<b>Coagulación</b>	Básica: TP 19.3seg, AP 57%, INR 1.5, TTPA 30.8seg, ratio TTPA 0.93, <b>fibrinógeno 1200 mg/dL, dímeros D 1.210 µg/mL</b> . AT (cromogénico): <b>1ª determinación 57% y 2ª determinación 62%</b> . Factores vía intrínseca: FVIII 398%, FIX 177%, FXI 185%, FXII 113%. vía extrínseca: FII 98%, FV 70%, FVII 71%, FX 103%. Estudio genético de trombofilia: Mutación heterocigota V34L del FXIII. Mutación C-46-T del FXII, Mutación 20210-Protombina Y Mutación FV Leiden: <b>No mutados</b> .
<b>Bioquímica</b>	Función renal: Creatinina 0.61 mg/dL y TFG > 90ml/min. Perfil hepático: bilirrubina total 0.5 mg/dL, LDH 155 U/L, GOT 12 U/L, GPT 12 U/L, GGT 150 U/L, FA 287 U/L.

Abreviaturas: Hb, Hemoglobina; Hto, hematocrito; VCM, volumen corpuscular medio; HCM, hemoglobina corpuscular media; TP, tiempo de protrombina; AP, actividad de protrombina; INR, índice internacional normalizado; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada; AT: Antitrombina; F, factor; TFG, tasa de filtrado glomerular; LDH, lactato deshidrogenasa; GOT, Glutamato oxalacetato transaminasa; GPT, Glutamato piruvato transaminasa; GGT, Gamma-glutamil transferasa; FA, fosfatasa alcalina.

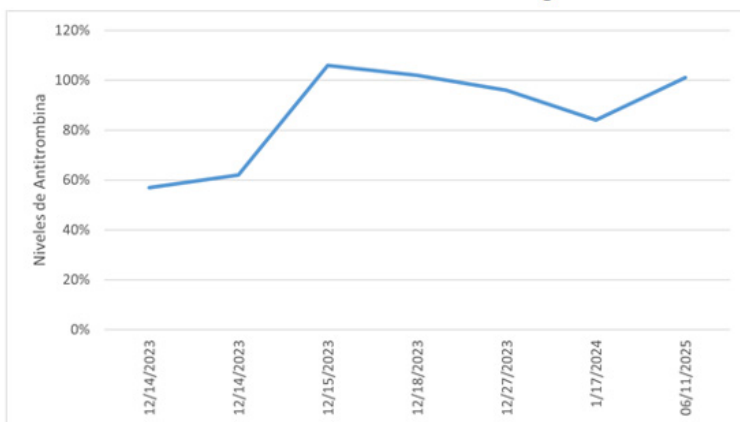
**Imagen o tabla 1**

**Tabla 1. Analítica inicial**

**A Evolución de la ratio de TTPa durante el tratamiento con HeNa vs argatrobán.**



**B Evolución de los niveles de AT mediante estudio cromogénico.**



Abreviaturas: TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; HeNa: heparina sódica; AT: Antitrombina

**Imagen o tabla 1**

**Figura 1. Seguimiento analítico de ratio TTPa y niveles de antitrombina.**

### 3.5 EPISODIOS PAROXÍSTICOS DE AFASIA EN MIELOMA MÚLTIPLE: DESAFÍO DIAGNÓSTICO DE LOS "STROKE MIMICS" Y NUEVAS FRONTERAS TERAPÉUTICAS.

**QUINTANA BRAVO, LYDIA <sup>(1)</sup>; CUZCO CEVALLOS, ALEX JAVIER <sup>(1)</sup>; DELGADO TORRES, JHOANA CAROLINA <sup>(1)</sup>; FERNANDES DE FIGUEIREDO, EDUARDO <sup>(1)</sup>; SERRA TORAL, FE <sup>(1)</sup>; DÍAZ GÁLVEZ, FRANCISCO JAVIER <sup>(1)</sup>;**

<sup>(1)</sup>Hospital universitario de burgos

#### Introducción

La afectación del sistema nervioso central por mieloma múltiple es una complicación rara (1%), que ocurre típicamente en recaída o refractariedad, con un tiempo mediano de 28 meses desde el diagnóstico <sup>(1,2)</sup>.

La recaída aislada en SNC sin progresión sistémica es aún más infrecuente (26% de los casos de MM-SNC), pudiendo representar una entidad biológicamente distinta con patrones únicos de tropismo y adaptación microambiental <sup>(1,2)</sup>. Los factores de riesgo incluyen estadio R-ISS 3, LDH elevada, citogenética adversa y enfermedad extramedular <sup>(1-3)</sup>.

El diagnóstico se establece mediante citometría de flujo del LCR (sensibilidad 94.2%), siendo la infiltración leptomeníngea la presentación más frecuente (66%)<sup>(2,4)</sup>. El pronóstico es desfavorable (supervivencia mediana 2.7-7 meses), aunque la terapia multimodal con agentes capaces de penetrar la BHE: inmunomoduladores como lenalidomida, pomalidomida y selinexor puede mejorar los resultados hasta 12-17 meses <sup>(2,5-11)</sup>.

#### Motivo de consulta

Alteración del lenguaje de 15 minutos de evolución con recuperación espontánea asociada a cefalea occipitofrontal.

#### Historia clínica: antecedentes y enfermedad actual

Hombre de 66 años exfumador desde 2010 con antecedentes de adenocarcinoma acinar de próstata Gleason 7 intervenido en junio/23. Mieloma múltiple Bence Jones lambda, estadio ISS 3 y R-ISS 3 (por LDH elevada; citogenética no disponible inicialmente) diagnosticado en marzo de 2022. El PET-TAC al diagnóstico no mostró lesiones líticas ni afectación extramedular. Recibió tratamiento de primera línea con VRD ajustada a función renal durante 4 ciclos, alcanzando respuesta completa con EMR negativa tras el primer ciclo. Tras el cuarto ciclo, se realizó recogida de células progenitoras de sangre periférica, realizándose el 18 de agosto de 2022 TASPE, manteniendo RC inmunofenotípica y recibiendo lenalidomida de mantenimiento. En julio de 2024 presenta progresión bioquímica y en PET-TC, iniciándose segunda línea de tratamiento con IsaKd. El estudio citogenético en este momento no mostró translocaciones del gen IGH, delección del gen TP53 ni alteraciones del cromosoma 1 en las células plasmáticas analizadas. Reevaluado en 2025, presenta EMRnegativa por CMF, PET-TC sin hallazgos y proteinograma en suero y orina sin componente monoclonal.

Ha recibido el último ciclo de IsaKd el 16/12/25(ciclo 17) manteniendo RC. El 20 de diciembre de 2025 ingresó en la unidad de ictus tras episodio de alteración del lenguaje de 15 minutos de duración asociado a mareos y cefalea occipitofrontal. Dado que TC craneal no mostró alteraciones significativas, se interpretó como accidente isquémico transitorio (ABCD2 de 4), iniciándose hipolipemiente a altas dosis antiagregación simple con AAS 100 mg (en lugar de doble antiagregación por plaquetopenia de 80.000/μL).

#### Exploración física

Exploración neurológica: Glasgow 15. No rigidez de nuca. No alteraciones del lenguaje ni la comprensión. Pares craneales íntegros, pupilas isocóricas normorreactivas, campimetría normal. Fuerza, tono y sensibilidad normales. No disimetría ni nistagmo. RCP flexor.

#### Pruebas complementarias

En urgencias, se extrae analítica de urgencia observándose Hb 12.8g/dL y trombocitopenia (80000), sin otros hallazgos de interés; y se realiza TC craneal de urgencia sin evidencia de patología intracraneal aguda que se completa con RMN cerebral sin alteraciones. Tres días más tarde, presentó nuevo episodio de alteración del lenguaje, activándose código ictus. Se realizó TC, angioTC y TC de perfusión sin alteraciones significativas. Asimismo, ese mismo día se realiza vídeo-EEG (ya asintomático) sin identificarse anomalías epileptiformes.

Ante la negatividad de estas, se reinterrogó las características de cefalea refiriendo semanas de evolución con localización occipital que aparecía en decúbito y mejoraba con la bipedestación, compatible con hipertensión intracraneal. Por este motivo y ante la ausencia de hallazgos en las pruebas de imagen así como su antecedente de MM, se realizó punción lumbar el 29/12 que objetivó: presión de apertura aumentada, proteinorraquia de 1.120 mg/dL, citología con infiltración por células plasmáticas (Imagen 1) y CMF del LCR con 13,4 células plasmáticas patológicas/uL, (46,3% de la celularidad total).

#### Diagnóstico

- Mieloma múltiple Bence Jones Lambda en progresión.
- Episodios paroxísticos de alteración del lenguaje. Posibles crisis focales no motoras secundarias a infiltración de células plasmáticas en SNC.
- Cefalea probablemente secundaria a HTIC.

#### Tratamiento y evolución

Tras los resultados de LCR, el paciente es trasladado al servicio de hematología para completar estudio e inicio de tratamiento. Se solicita estudio analítico con proteinograma en suero y orina y cadenas ligeras libres en suero sin objetivarse componente monoclonal. El PET-TC tampoco evidencia enfermedad. Se realiza estudio de médula ósea objetivándose una médula ósea normocelular sin células plasmáticas, con EMR negativa en CMF (sensibilidad 10<sup>-6</sup>). Se estableció el diagnóstico de recaída aislada de MM en SNC con infiltración leptomeníngea. Se decide iniciar tratamiento intratecal con triple terapia (dexametasona, citarabina y metotrexato) cada 48-72 horas hasta negativización del LCR, con el objetivo de realizar posteriormente terapia CAR-T. Tras 11 sesiones de TIT, se observó disminución de células plasmáticas patológicas en CMF del LCR a 0,4 células/uL (9% de la celularidad total).

Durante el ingreso, el paciente presentó cialgia y parestesias en extremidad inferior derecha, valorado por neurología refieren semiología de "pie caído", compatible con neuropatía periférica por infiltración radicular. Asimismo, el 21 de enero de 2026 inicia con pérdida brusca de agudeza visual de dos días de evolución. La exploración oftalmológica reveló papilitis en ojo derecho y papiledema bilateral grado 4; pautándose 3 días de corticoides a altas dosis. Asimismo, se realizó RM cerebral (23/1/26) que objetivó infiltración tumoral leptomeníngea y neural (pares craneales III, V y II derecho, dudosa del II izquierdo), así como un dudoso foco milimétrico intraparenquimatoso frontal izquierdo.

Ante la progresión clínica pese al tratamiento intratecal, se inicia tratamiento con pomalidomida, selinexor y dexametasona; seleccionado por su actividad en enfermedad extramedular y potencial penetración en SNC. Actualmente, se encuentra en el día 8, presentando una mejoría progresiva de la agudeza visual.

### Discusión, conclusiones/interés del caso

Este caso ilustra una recaída aislada en SNC sin progresión sistémica. La médula ósea mostró enfermedad mínima residual negativa, mientras que el LCR reveló 46.3% de células plasmáticas patológicas. Esta disociación sugiere que el MM con afectación aislada de SNC puede representar una entidad biológicamente distinta <sup>(1)</sup>.

La presentación inicial con episodios transitorios de alteración del lenguaje, interpretados como accidente isquémico transitorio, subraya la importancia de mantener alto índice de sospecha ante síntomas neurológicos en pacientes con MM. La negatividad inicial de neuroimagen concuerda con la literatura que reporta estudios de imagen negativos en el 33-40% de los casos <sup>(2)</sup>.

El abordaje terapéutico de la afectación del SNC en MM carece de un estándar establecido y requiere un enfoque multimodal. Las guías de la NCCN recomiendan la combinación de quimioterapia intratecal, radioterapia y agentes sistémicos con penetración del SNC <sup>(4)</sup>. Los inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) han demostrado atravesar la BHE y se asocian con mejores resultados en estudios retrospectivos <sup>(3,6)</sup>. Selinexor es un inhibidor oral selectivo de exportina 1 aprobado recientemente para el tratamiento del MM en recaída/refractario tanto en combinación con dexametasona como en esquemas de tripletes con bortezomib (7-9). Datos preclínicos y clínicos sugieren que selinexor puede atravesar la BHE, lo que lo convierte en una opción razonable para el tratamiento de la afectación del SNC, aunque la experiencia clínica específica en recaída aislada en SNC es escasa y se basa principalmente en reportes de casos y series pequeñas <sup>(8,10)</sup>. La selección de pomalidomida, selinexor y dexametasona (SPd) está respaldada por evidencia reciente <sup>(11)</sup>.

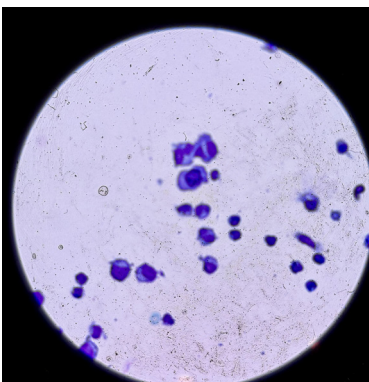
Aunque el pronóstico global sigue siendo desfavorable, ha mejorado en la era de los tratamientos modernos. El Greek Myeloma Study Group mostró una supervivencia mediana post-afectación del SNC de 4 meses, aumentando a 12 meses en pacientes tratados después de 2016. La presencia de enfermedad extramedular concomitante continúa siendo el principal factor pronóstico negativo (HR 2,9) <sup>(2)</sup>.

### Conclusiones:

- La afectación del SNC en el MM es una complicación infrecuente, pero debe considerarse ante la aparición de síntomas neurológicos, incluso en ausencia de progresión sistémica y con EMR negativa en médula ósea.
- La presentación clínica puede simular eventos cerebrovasculares, con neuroimagen inicial normal, lo que resalta la importancia de mantener un alto índice de sospecha y reevaluar el cuadro clínico ante la recurrencia de los síntomas.
- El estudio del LCR mediante CMF es clave para el diagnóstico, especialmente en casos de sospecha de infiltración leptomeníngea.
- El manejo de la recaída aislada en SNC requiere un abordaje multimodal; los nuevos tratamientos sistémicos con capacidad de penetración en el SNC, como pomalidomida y selinexor, representan una opción terapéutica prometedora en este contexto de mal pronóstico. La terapia CAR-T/ biospecíficos puede considerarse como consolidación tras control de la enfermedad del SNC.

### Bibliografía

- [1] Landry I et al. Redefining Central Nervous System Multiple Myeloma: From Rare Phenomenon to Emerging Entity. *Blood Reviews*. 2025;:101343.
- [2] Katodritou E et al. Central Nervous System Multiple Myeloma: A Real-World Multi-Institutional Study of the Greek Myeloma Study Group. *American Journal of Hematology*. 2024;99(10):1897-1905.
- [3] Egan PA et al. Multiple Myeloma With Central Nervous System Relapse. *Haematologica*. 2020;105(7):1780-1790.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma. Updated 2026-01-09.
- [5] Yamashita T et al. A Nationwide Survey on Central Nervous System Multiple Myeloma in Japan: Analysis of Prognostic and Treatment Factors That Impact Survival. *British Journal of Haematology*. 2021;195(2):217-229.
- [6] White D et al. Efficacy and Safety of Once Weekly Selinexor 40 Mg Versus 60 Mg With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1352281.
- [7] Martino EA et al. Selinexor in Multiple Myeloma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2024;25(4):421-434.
- [8] Chari A et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(8):727-738.
- [9] Grosicki S et al. Once-Per-Week Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Twice-Per-Week Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma (BOSTON): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet*. 2020;396(10262):1563-1573.
- [10] Zhou Y et al. Isolated Relapse of Multiple Myeloma in the Central Nervous System Post Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Oncology*. 2025;15:1628297.
- [11] Noveihed A et al. Bispecific antibody therapy in central nervous system (CNS) multiple myeloma (MM): Multicenter retrospective study. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(Suppl 16):e19505.



**Imagen 1**

**Citología de líquido cefalorraquídeo (tinción de May-Grünwald-Giemsa/Wright). Se observa una marcada pleocitosis a expensas de células plasmáticas neoplásicas de morfología atípica. Destacan núcleos excéntricos, cromatina laxa con nucléolos visibles y citoplasmas intensamente basófilos con halo perinuclear prominente. Los hallazgos son compatibles con infiltración del sistema nervioso central por mieloma múltiple.**

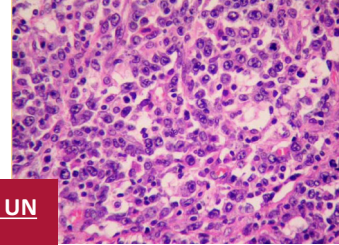
4

## PÓSTERES

#### 4.1 APARICIÓN DE LINFOMA T PERIFÉRICO TIPO NOS TRAS REMISIÓN COMPLETA DE UN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES: DESAFÍO DIAGNÓSTICO EN EL SEGUIMIENTO METABÓLICO

**ALEJANDRA BLUM DOMINGUEZ**

Hospital Recoletas Campo Grande, Recoletas Salud



### APARICIÓN DE LINFOMA T PERIFÉRICO TIPO NOS TRAS REMISIÓN COMPLETA DE UN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES: DESAFÍO DIAGNÓSTICO EN EL SEGUIMIENTO METABÓLICO

Alejandra Blum Dominguez, Jackeline Solano Tovar, Monique Bourgeois Garcia, Milagros Suito Alcántara, Esther Zato Hernández

Hospital Campo Grande, Grupo Recoletas Salud

#### INTRODUCCIÓN

- El linfoma B difuso de células grandes (LDCGB) es el subtipo más frecuente de linfoma noHodgkin y, en la mayoría de los casos, potencialmente curable. El seguimiento mediante PET-TAC ha adquirido un papel central en la evaluación de la respuesta al tratamiento y en la detección precoz de recaídas. Sin embargo, la interpretación de hallazgos hipermetabólicos en pacientes en remisión completa puede resultar compleja, especialmente cuando aparecen patrones atípicos o discordantes con el linfoma inicial.

- La aparición de una segunda neoplasia linfóide de distinto linaje constituye una situación infrecuente, con importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

#### CASO CLÍNICO

##### MOTIVO DE CONSULTA:

Valoración hematológica ante hallazgos hipermetabólicos de nueva aparición en estudio PET-TAC de seguimiento en paciente con antecedente de LDCGB en remisión completa metabólica mantenida.

##### HISTORIA CLÍNICA:

Hombre de 70 años

Antecedentes personales: alergia a betalactámicos, intolerancia a fluimucil oral, hipertensión arterial, hipercolesterolemia.

Exfumador de puros desde 2005.

##### ANTECEDENTES HEMATOLÓGICOS

Antecedente de LDCGB, en remisión completa metabólica confirmada mediante PET-TAC final el 10/01/2023. Seguimiento hematológico habitual, con nuevo PET-TAC el 08/01/2024 confirmó persistencia de **respuesta completa metabólica**, observándose únicamente un ganglio paratraqueal izquierdo de 9 mm con SUV máximo de 2,5. Asintomático, sin síntomas B.

Un control posterior mostró hipermetabolismo ganglionar laterocervical izquierdo, pérdida del gradiente hepatoesplénico y captación intensa de nueva aparición en amígdala palatina izquierda (SUV 8), sin clínica inflamatoria o infecciosa. Se descartó por parte ORL patología y se repitió PET/TAC a los 3m. En nuevo PET/TAC en enero de 2025: Aparición de varias lesiones supra e infra diafragmáticas con SUV 5-8 (DS 5). Se biopsió una de éstas lesiones, siendo compatible con **LINFOMA T PERIFÉRICO NOS estadio IV-B (confirmado con reordenamiento TCR). Fenotipo TFH.**

##### EVOLUCIÓN

Se inició QT de rescate según esquema BR-ESHAP por 4 ciclos (haciendo aféresis de progenitores hematopoyéticos tras 3º ciclo:  $3,4 \times 10^6$  CD34+/kg. Se alcanza Respuesta completa metabólica, por lo que se decide derivar para TASPE.

Recibe acondicionamiento tipo BEAM preTASPE y posterior infusión de progenitores hematopoyéticos, sin incidencias reseñables.

Presenta recuperación de neutrófilos en el día +14.

A día de hoy, tras dicho procedimiento, el paciente mantiene la respuesta metabólica completa alcanzada.

#### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La aparición de un linfoma T periférico tipo NOS en un paciente con antecedente de LDCGB en remisión completa metabólica es infrecuente y clínicamente relevante. Este caso ilustra las limitaciones del seguimiento basado únicamente en PET-TAC, ya que los hallazgos hipermetabólicos no siempre representan recaída del linfoma inicial.

La discordancia metabólica y la ausencia de síntomas B requirieron un abordaje diagnóstico exhaustivo.

La anatomía patológica, inmunohistoquímica y el estudio molecular fueron determinantes para confirmar clonalidad T y establecer el diagnóstico definitivo.

Destaca la importancia de considerar segundas neoplasias linfoides y no asumir automáticamente recaída del linfoma previo.

El tratamiento intensivo seguido de trasplante autólogo permitió alcanzar remisión completa, subrayando la necesidad de un diagnóstico precoz y preciso.

Estecaso es de especial interés para un congreso de hematología al resaltar la interpretación crítica del PET-TAC y la importancia de un enfoque multidisciplinar.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. *The 2022 WHO classification of lymphoid neoplasms. Leukemia.* 2022;36(7):1720–1748.
2. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. *Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: clinical features and prognostic factors in a real-world setting. Blood.* 2018;131(9):1061–1070.
3. Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. *Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the ICML Imaging Working Group. J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048–3058

4.2 APLICACIÓN DE ESTRATEGIAS PATIENT BLOOD MANAGEMENT EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SEGOVIA

SANDRA LILIANA VALENCIA CASTILLO

Complejo Asistencial Universitario de Segovia

APLICACIÓN DE ESTRATEGIAS PATIENT BLOOD MANAGEMENT EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SEGOVIA

**Autores:** Valencia Castillo, Sandra Liliana (1); Carvajal Altamiranda, Stefania (1); Moreno García, María (2); García Miguel, Francisco Javier (3); González González, Sara (1); Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1); Martín Sanabria, Elena (1); Marcellini Antonio, Shally (1); Osorio Manyari, Miguel Ángel (1); Torres Tienza, Ana (1); García Mateo, Aránzazu (1); Galán Álvarez, Pilar (1); Olivier Cornachia, Carmen (1); Queizán Hernández, José Antonio (1).



(1) Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
 (2) Coordinadora de la Unidad de Calidad y Seguridad del Paciente.  
 (3) Jefe de Servicio de Anestesia y Reanimación.  
 Complejo Asistencial Universitario de Segovia.



**Introducción**

El **Patient Blood Management (PBM)** es una estrategia médica multidisciplinar y proactiva basada en la mejor evidencia disponible, cuyo objetivo es la optimización individualizada del manejo de la sangre del paciente quirúrgico, aunque, se puede trasladar a cualquier escenario médico [1]. Esta estrategia, respaldada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se basa en tres pilares fundamentales:

- 1) **Pilar I:** Estimular la eritropoyesis,
- 2) **Pilar II:** Minimizar las pérdidas sanguíneas, y
- 3) **Pilar III:** Utilizar un umbral transfusional restrictivo.

La evidencia científica actual demuestra que la implementación de programas PBM reduce la necesidad de transfusiones de sangre alogénica, las complicaciones asociadas y la morbilidad, y promueve la sostenibilidad económica de los sistemas sanitarios [2,3]. En 2014 se constituye el **Proyecto Maturity Assessment Model for Patient Blood Management (MAPBM)**, formado por un grupo de expertos en los ámbitos clínico y gestor, para el desarrollo de un modelo de evaluación para ser utilizado por el Hospital o Servicio de Salud.

A este proyecto, el CAUSE se unió en 2022 y en la actualidad ya forman parte 54 centros a nivel nacional [4]. A pesar de los beneficios demostrados, la adopción del PBM en España es todavía limitada y presenta una alta variabilidad entre hospitales [5]. Este trabajo busca evaluar el grado de implantación de dicho programa en nuestro hospital, analizando su desempeño en los tres pilares y comparando sus resultados con la media de los otros centros.



**Objetivos**

Evaluar la implantación del programa PBM en el CAUSE para optimizar la práctica transfusional.

**Material / Método**

**Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y comparativo** para evaluar la implementación de las estrategias PBM en el CAUSE. El proyecto se ha enfocado como una iniciativa de **mejora de la calidad**. La implantación en el CAUSE ha sido liderada por la responsable del Banco de Sangre del Servicio de Hematología como líder clínico, responsable de Calidad y Seguridad del Paciente, y el Jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación. Esta estructura, ha garantizado el compromiso de la Dirección Médica y el rigor clínico del programa.

Se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar que incluyó a representantes de Servicios implicados debido a su alta demanda transfusional:

- Hematología y hemoterapia: Liderazgo clínico del proyecto y gestión de la anemia perioperatoria.
- Traumatología, Cirugía General y Ginecología: Aplicación en cirugías de alta demanda transfusional (prótesis de cadera y rodilla, cáncer colorrectal e histerectomías).
- Digestivo y Urgencias: Manejo de hemorragia digestiva aguda y pacientes con alta probabilidad de transfusión.
- Anestesia y Reanimación: Pilar clave en el manejo de la anemia preoperatoria y la hemorragia intraoperatoria.
- Farmacia: Gestión de fármacos para la optimización de la anemia perioperatoria y hemorragias agudas.
- Codificación: Soporte en la recogida y análisis de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) y tablas de registro propias.
- Informática: Pseudoanonimización de bases de datos y confidencialidad de los mismos.
- Unidad de Calidad: Coordinación general del proyecto y enlace con la Dirección Médica.

El proyecto se inició con una reunión estratégica entre los líderes del proyecto y la Dirección Médica para definir las bases de la implementación del proyecto en nuestro centro. El grupo de trabajo ha mantenido reuniones periódicas presenciales y una comunicación fluida, para coordinar acciones y resolver incidencias. La difusión del proyecto se maximizó mediante su presentación en la Comisión de Transfusión Intrahospitalaria y a través de sesiones formativas dirigidas a los profesionales del centro. Los datos del año 2023 se recogieron a partir de bases de datos hospitalarias (CMBD) y registros específicos del programa a través de la plataforma IQVA (gestora de datos), a partir de los datos obtenidos en el año 2022. Para la evaluación de la implementación del programa PBM se han analizado indicadores de proceso y resultado correspondientes a sus tres pilares, en las cirugías seleccionadas (prótesis total de cadera, prótesis total de rodilla, cirugía cáncer colo-rectal abierta, cirugía cáncer colo-rectal laparoscópica e histerectomías). Los datos del CAUSE se han comparado con la media (x) de 54 centros hospitalarios, participantes en el proyecto MAPBM, para identificar fortalezas y áreas de mejora.

**Resultados y Conclusiones**

La evaluación de los resultados en el CAUSE en comparación con la media de otros centros de España (x OCE) revela un panorama de implementación con fortalezas claras y áreas de mejora definida.

El **Pilar I** (optimización del volumen sanguíneo) muestra un rendimiento mixto. En la determinación de la hemoglobina (Hb) prequirúrgica (90-21 días antes de la intervención) en prótesis de cadera (PTC) y rodilla (PTR), el CAUSE se encuentra ligeramente por debajo de la media (40% vs 44% y 46% vs 44%, respectivamente), sugiriendo una oportunidad para estandarizar mejor el cribado de anemia. Sin embargo, en cirugía de cáncer colorrectal (CCR), el CAUSE presenta resultados notablemente superiores a la media, tanto en abordaje abierto (CCRa: 74% vs 60%) como laparoscópico (CCRI: 81% vs 58%). Esto indica una excelente focalización del programa en pacientes oncológicos, donde la anemia es una comorbilidad frecuente y de alto impacto. En histerectomías, el rendimiento es ligeramente superior a la media (59% vs 55%), ligeramente superior a la media (59% vs 55%).

El **Pilar II** (minimización de la hemorragia) demuestra una fortaleza excepcional ya que el uso de anestesia espinal ha demostrado reducir el sangrado perioperatorio y es significativamente más alto en el CAUSE que en el promedio de otros centros, tanto en PTC (94% vs 75%) como en PTR (92% vs 78%). Estos datos reflejan una excelente colaboración entre los Servicios de Traumatología y Anestesia y Reanimación, y una adhesión exitosa a protocolos que minimizan la pérdida sanguínea.

El **Pilar III** (optimización de la tolerancia a la anemia) presenta la mayor oportunidad de mejora para el CAUSE. La transfusión de un solo concentrado de hemátidas, práctica recomendada en el PBM para evitar la sobretransfusión, es drásticamente inferior en PTC (11% vs 45%) y también menor en CCRI (33% vs 52%) e histerectomías (50% vs 59%). Este hallazgo sugiere una tendencia hacia la transfusión de dos unidades. No obstante, en PTR y CCRa, el CAUSE supera ligeramente la media (56% vs 53% y 67% vs 58%, respectivamente), mostrando una aplicación inconsistente de las políticas de transfusión restrictiva.

**Conclusiones:**

- La implantación del programa PBM en el CAUSE ha logrado éxitos notables, aunque su consolidación es heterogénea a través de los tres pilares. El modelo organizativo, con un liderazgo fuerte y un equipo multidisciplinar, ha sido fundamental para los resultados conseguidos.
- La principal fortaleza del programa reside en el Pilar II. La altísima tasa de utilización de anestesia espinal en cirugía protésica destaca como una práctica de excelencia y un modelo a seguir. Asimismo, en el Pilar I, el centro demuestra una gran eficacia en el manejo de la anemia preoperatoria en pacientes con cirugía CCR, lo que refleja una correcta priorización en poblaciones de alto riesgo.
- El Pilar III se revela como la principal área de mejora. La baja adherencia a la estrategia de transfusión de una sola unidad, especialmente en PTC, indica la necesidad de reforzar la formación y las políticas de indicación transfusional. Esta variabilidad sugiere que, si bien la estructura del programa es sólida, es necesario un mayor esfuerzo para abandonar la cultura transfusional tradicional. [3, 5]

**Bibliografía**

- [1]. Gilstad CW, Poisson J, Dubey R, Shariatmadar S, Jorgenson M, Gammon R. The importance of patient blood management for patients, providers and the public. *Ann Blood*. 2023;8:34.
- [2]. Céspedes R, Figueredo MS, Itosse Junier NA, Sarriano IC, Rodríguez RC, Barros MMO, et al. Patient Blood Management Program Implementation: Comprehensive Recommendations and Practical Strategies. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2024;33(5):e20240205.
- [3]. Méndez-Arias E, Abad-Motos A, Barquero-López M, Delast-Aldara R, Muñoz de Solano Palacios AM, Pajares A, et al. Patient Blood Management: una visión conceptual y de análisis desde el liderazgo en España. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2025;72(3):501650.
- [4]. Maturity Assessment Model for Patient Blood Management (MAPBM)[Internet]. Mapbm.org. [citado el 25 de enero de 2026]. Disponible en: <https://mapbm.org/temas/>
- [5]. García-Casanovas A, Bisbe E, Colomina MI, Arbona C, Varela J. Estrategias de gestión y política sanitaria para el desarrollo del Patient Blood Management en los sistemas de salud en España. *J Health Qual Res*. 2020;35(5):319-327.



4.3 CALIDAD DE VIDA EN MUJERES CON SANGRADO MENSTRUAL ABUNDANTE: IDENTIFICACIÓN DE CAUSAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

MARÍA DEL CARMEN GILABERT GUTIÉRREZ

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)



**CALIDAD DE VIDA EN MUJERES CON SANGRADO MENSTRUAL ABUNDANTE: IDENTIFICACIÓN DE CAUSAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

Autores: **Gilbert C<sup>1\*</sup>**, **Cabrero Segurado MA<sup>2\*</sup>**, Costas Rodríguez T<sup>2</sup>, Sánchez Barba M<sup>3</sup>, Díaz-Ajenjo L<sup>4</sup>, Lama-Villanueva A<sup>4</sup>, García-Jaen P<sup>1</sup>, Mei A<sup>4</sup>, Corral de la Cruz MG<sup>2</sup>, Hernández Hernández ML<sup>2</sup>, Benito R<sup>1</sup>, Hernández-Rivas JM<sup>1</sup>, Doyague Sanchez MJ<sup>2</sup>, **Bastida JM<sup>1\*</sup>**, **González Porras JR<sup>1\*</sup>**

\*Comparten autoría.

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca (USAL), <sup>2</sup>Servicio de Ginecología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca (USAL), <sup>3</sup>Departamento de Estadística, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, <sup>4</sup>Centro de Investigación del Cáncer - CSIC - Universidad de Salamanca (USAL), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca (USAL).

**INTRODUCCIÓN:** La prevalencia de los trastornos hemorrágicos hereditarios (THH) en el sangrado menstrual abundante (SMA) y su impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) sigue siendo un campo inexplorado. Investigamos la CVRS de mujeres con SMA no estructural y su asociación con los THH.

**OBJETIVOS:** Evaluar la calidad de vida en mujeres con SMA no estructural, investigar la presencia THH en mujeres con SMA y evaluar el cambio en la calidad de vida desde la valoración inicial (T0) hasta los 6 meses (T6) de tratamiento médico para el SMA.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se evaluaron longitudinal y prospectivamente 100 mujeres premenopáusicas con SMA de causa no estructural. El SMA se definió como  $\geq 8$  días de sangrado o una puntuación PBAC  $>100$  puntos. Se utilizaron los cuestionarios SF-12<sup>®</sup>v2, EQ-5D-5L, MBQ y SAMANTA al inicio (T1) y a los 6 meses (T6). El diagnóstico de THH incluyó trastornos del espectro de hipermovilidad, enfermedad de von Willebrand, trastornos plaquetarios congénitos, deficiencia hereditaria de factores de coagulación e hiperfibrinólisis. Se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ), pruebas de Fisher, pruebas t independientes y de datos pareados para establecer las diferencias entre las puntuaciones de calidad de vida a lo largo del tiempo.

**RESULTADOS**

**Características clínico-biológicas,** tipo de tratamiento y evaluaciones en cuestionarios de calidad de vida en T0. Treinta y seis mujeres (36%) fueron diagnosticadas con THH (tablas 1 y 2).

Reducción significativa de la puntuación **PBAC** y mejoras en los niveles de hematocrito y hierro. (Tabla 3)

**SF-12:** Mejoras significativas en los componentes mental (MCS) y físico (PCS), reducción significativa del sangrado menstrual y mejora de la calidad de vida (tablas 4 y 5).

Tabla 1. Características clínicas de la serie

Características	Valor
Edad (años)	27.95 (11.38)
Edad de la menarquia (años)	12.16 (1.40)
Duración del sangrado menstrual (días)	7.63 (4.09)
PBAC score	351 (259)
ISTH B&T score	4.05 (1.77)
Hemoglobina (g/dL)	13.37 (1.37)
Hematocrito (%)	39.41 (3.45)
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	259 (62)
Ferritina (ng/mL)	25.32 (30.56)
Tratamiento (%)	
ACO's	43
DIU de levonorgestrel	14
Ácido tranexámico	7
Anillo vaginal	5
Hierro oral	14
Hierro intravenoso	2
Otros	3
Ninguno	12

ACO's: Anticonceptivos orales

Tabla 2. Causas de SMA

Sin trastorno hemorrágico	69 (69%)
Con trastorno hemorrágico	31 (31%)
Trastorno del espectro de la movilidad	6
Sangrado de origen desconocido	5
Enfermedad de Von Willebrand	2
Déficit de factor VII	3
Hipofibrinogenemia	2
Déficit de factor XIII	1
Síndrome de Noonan	1
Disfunción plaquetaria definitiva	11

Tabla 3. Puntuación PBAC y parámetros hematológicos antes (T0) y después (T6) del tratamiento

PARÁMETRO	n	Tiempo	Media (sd)	p
Puntuación PBAC	100	T0	351 (259)	<b>&lt;0.001</b>
	100	T6	176 (178)	
Hemoglobina (g/dL)	47	T0	13.34 (1.43)	0.814
	47	T6	13.63 (3.20)	
Hematocrito (%)	47	T0	38.88 (3.47)	<b>0.028</b>
	47	T6	39.75 (3.20)	
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	47	T0	263.8 (73.1)	0.392
	47	T6	260.1 (77.0)	
Hierro (mg/dL)	43	T0	65.79 (37.35)	<b>0.001</b>
	43	T6	90.95 (46.48)	
Ferritina (ng/mL)	43	T0	21.35 (18.20)	0.061
	43	T6	26.00 (17.90)	

Tabla 5. Cambios en el tiempo en puntuaciones de los test MBQ y SAMANTA

Test	Tiempo	Valor		P
		T0	T6	
MBQ	T0	28.8 (10.5)		<b>&lt;0.001</b>
	T6	20.1 (11.1)		
SAMANTA	T0	7.55 (2.20)		<b>&lt;0.001</b>
	T6	4.64 (3.18)		

SAMANTA : SAngrado Menstrual AbundaNte en ginecología; MBQ: Menstrual Bleeding Questionnaire.

Tabla 4. SF-12<sup>®</sup>v2

Salud general	Tiempo	Valor	p
Salud general	T0	58.3 (16.4)	0.709
	T6	57.5 (21.7)	
Actividades moderadas	T0	46.7 (15.6)	<b>&lt;0.001</b>
	T6	46.7 (28.9)	
Subir varios pisos	T0	45 (15.1)	<b>&lt;0.001</b>
	T6	85.0 (29.5)	
Hacer menos (causa física)	T0	61.7 (49.0)	<b>0.007</b>
	T6	80.0 (40.3)	
Limitaciones en el trabajo	T0	68.3 (46.9)	<b>0.045</b>
	T6	81.7 (39.0)	
Interferencia por dolor	T0	50.0 (50.4)	<b>0.011</b>
	T6	66.7 (47.5)	
Hacer menos (causa emocional)	T0	56.7 (50.0)	0.070
	T6	68.3 (46.9)	
Trabajar menos cuidadosamente	T0	70.8 (27.7)	0.321
	T6	74.2 (28.7)	
Calmada y en paz	T0	63.0 (23.5)	0.604
	T6	64.7 (24.8)	
Energía o vitalidad	T0	53.0 (23.5)	0.261
	T6	56.3 (23.7)	
Desanimada y triste	T0	38.7 (24.7)	0.321
	T6	35.7 (26.3)	
Limitaciones sociales	T0	28.0 (29.3)	0.403
	T6	24.7 (27.4)	
PCS	T0	58.47 (21.0)	<b>&lt;0.001</b>
	T6	77.50 (23.36)	
MCS	T0	48.22 (14.61)	<b>0.030</b>
	T6	52.72 (16.10)	

**CONCLUSIONES:** Los THH son una causa importante en pacientes con SMA. El tratamiento médico mejora la movilidad, las actividades moderadas, la percepción del dolor y la ansiedad/depresión tras 6 meses, aunque las mejoras en la CVRS son menos pronunciadas en los pacientes con THH.

**BIBLIOGRAFÍA, AGRADECIMIENTOS Y CONTACTO**



 @IBSAL\_IBS @HematoCAUSA  
Email: mcgilbert@saludcaustilleyon.es

"Instituto de Salud Carlos III" (PI24/01458, PI24/01987), FUCALHH 2023. RFVE 2023. Premio López Borrasca-SETH 2024.

## 4.4 CEGUERA BILATERAL AGUDA EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA: NEUROMIELITIS ÓPTICA PARANEOPLÁSICA ASOCIADA

JACKELINE SOLANO TOVAR

Complejo asistencial de Palencia

# CEGUERA BILATERAL AGUDA EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA: NEUROMIELITIS ÓPTICA PARANEOPLÁSICA ASOCIADA

SOLANO TOVAR, JACKELINE; HERVÉS GONZÁLEZ, LIDIA; GUERRERO FERNÁNDEZ, LUCIA ; HINOSTROZA SOLANO, JHONY ALBERTO; MARTÍN PASCUAL , CLARA; ESCRIBANO CATANIA, PAOLA ANALIA; ALONSO ALONSO, JOSÉ MARÍA

COMPLEJO ASISTENCIAL DE PALENCIA

## 1 INTRODUCCIÓN

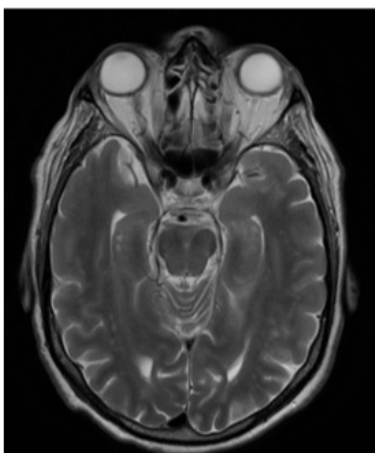
La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia linfocítica B de curso clínico variable, con posibilidad de progresión tardía. Las complicaciones neurológicas son poco frecuentes e incluyen fenómenos autoinmunes paraneoplásicos. La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central asociada a anticuerpos anti-MOG o anti-AQP4. Su aparición en el contexto de LLC es excepcional y supone un reto diagnóstico y terapéutico.

## 2 OBJETIVO

Describir un caso de NMO seropositiva anti-MOG en un paciente con LLC en progresión, destacando el abordaje diagnóstico multidisciplinar y la estrategia terapéutica combinada.

## 3 METODOLOGÍA

Reporte de caso clínico con evaluación clínica, neuroimagen, estudio inmunológico y hematológico. Se realizaron: RM cerebral y medular, punción lumbar con citometría de flujo, determinación de anticuerpos anti-MOG, TC toracoabdominopélvico y analítica completa.



Realce retroocular derecho

## 4 RESULTADOS

Varón de 69 años con LLC de 9 años en tratamiento con ibrutinib, que consulta por ceguera bilateral aguda tras 15 días de deterioro visual progresivo.

Neuroimagen:

- RM cerebral: realce retroocular bilateral leve.
- RM medular: lesiones cervicales y dorsales compatibles con NMO.

LCR:

- 20,4 células/ $\mu$ L, 32,8% linfocitos B clonales.

Autoinmunidad:

- Anti-MOG positivos.
- ANA, ANCA y anti-DNA negativos.

TC corporal: progresión adenopática respecto a controles previos.

Diagnóstico: Neuromielitis óptica seropositiva anti-MOG de probable origen paraneoplásico en contexto de progresión de LLC.

Tratamiento y Evolución

Inicialmente se administraron bolos de metilprednisolona y posteriormente inmunoglobulinas intravenosas, sin respuesta significativa.

Ante progresión hematológica, se inició rituximab y venetoclax. Tras recaída visual inicial y fracaso de plasmaféresis, un segundo ciclo de corticoides a altas dosis logró recuperación visual significativa.

Alta con agudeza visual 0,6 OD y 0,5 OI.

A los 18 meses mantiene estabilidad visual y hematológica con rituximab semestral y venetoclax.

## 5 CONCLUSIÓN

La NMO anti-MOG asociada a LLC es una manifestación paraneoplásica excepcional que requiere alto índice de sospecha.

La integración entre hematología y neurología es esencial para un diagnóstico precoz.

El tratamiento combinado inmunomodulador y antitumoral puede lograr control clínico sostenido a largo plazo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hacohen Y, et al. Autoimmune optic neuropathies and myelitis associated with hematological malignancies. *Neurology*. 2022;99(12):e1260–e1271. doi:10.1212/WNL.000000000000200506
2. Matiello M, et al. Anti-MOG antibody disease in adults: clinical and imaging spectrum. *Lancet Neurol*. 2021;20(12):1021–1036. doi:10.1016/S1474-4422(21)00250-3

## 4.5 CUANDO EL FRÍO HABLA: UN CASO DESAFIANTE EN HEMATOLOGÍA

LEYRE ECHEVARRÍA LORENZO

Complejo Asistencial Universitario de León



## CUANDO EL FRÍO HABLA: UN CASO DESAFIANTE EN HEMATOLOGÍA



Echevarría Lorenzo L, Martín García A, Díaz Villafañe J, Francisco Ravelo ME, Benavente MJ, Cabacino Ibañez A, Jano Fernández V, Ballina Martín B, Escalante Barrigón F, Rodríguez García JA.  
Servicio de Transfusión, Hematología y Hemoterapia.  
Hospital Universitario de León.

## INTRODUCCIÓN

La Macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un síndrome linfoproliferativo B poco común. Se caracteriza por la infiltración de la médula ósea por células linfoplasmocíticas y una inmunoglobulina (Ig) monoclonal de tipo IgM en suero.

Aunque la mayoría de los pacientes suele tener un curso indolente, algunos pacientes pueden tener síntomas debido al crecimiento tumoral (cuadro constitucional, síntomas B, adenopatías, insuficiencia medular...) o debidos a la paraproteína monoclonal (hiperviscosidad, crioglobulinemia, síntomas neurológicos...)

La afectación neurológica es una complicación relativamente frecuente (hasta 30% de los casos) tanto de la MW como de las gammopatías monoclonales significado incierto (GMSI) IgM. La polineuropatía periférica desmielinizante asociada a antiMAG es la más frecuente.

## CASO

**MOTIVO DE CONSULTA:** Linfocitosis sugestiva de síndrome linfoproliferativo crónico (SLPc) por citología como hallazgo casual durante estudio de parestesias.

**ANTECEDENTES PERSONALES:** No FRCV. ITUs de repetición. Incontinencia de esfuerzo. HZ oftálmico hace 2-3 años. IQX: histerectomía y doble ooforectomía (por miomas uterinos) hace 21 años.

**ANTECEDENTES HEMATOLÓGICOS:** GM IgM kappa riesgo intermedio desde hace 10 años.

**ENFERMEDAD ACTUAL:** Mujer de 68 años, derivada desde atención primaria por hallazgo casual de linfocitosis sugestiva de SLP por citología. Parestesias (adormecimiento y hormigueo) en mitad cubital de ambas manos y en pies (todo el pie y hasta el tobillo) de 5-6 meses de evolución. Calambre 1º dedo de ambos pies.

Dado el antecedente de GMSI IgM se solicitan pruebas complementarias (BMO, CMF en SP y biología molecular) que confirman MW (MYD88 positivo, CXCR4 negativo), pero clínicamente continúa con hormigueos y pérdida de fuerza en manos y pies, calambres en pies a pesar de tratamiento (pregabalina). No síntomas B.

En estudio también por parte de Neurología, solicitan Electromiograma (EMG) que muestra polineuropatía de tipo axonal compatible con mononeuritis múltiple. Amplían estudios (anticuerpos anti-gangliósido, que resultaron negativos) y derivan a Reumatología (para descartar vasculitis).

La paciente es valorada en consulta de Hematología donde se descarta síndrome constitucional, síntomas B, adenopatías y organomegalias. Dado los síntomas neurológicos, se solicitan anticuerpos antiMAG, que fueron negativos. Posteriormente, con el resultado del EMG que muestra mononeuritis múltiple, se solicita estudio de crioglobulinas siendo positivas (4 mg/dL, Banda monoclonal IgM Kappa en gamma)

En la siguiente revisión, refiere aumento de parestesias en manos y pies. No otra clínica.

Ante estos hallazgos, se realiza una anamnesis dirigida, en la que paciente refiere clínica de de Raynaud.

**EXPLORACIÓN FÍSICA:** No se palpan adenopatías ni megalias. Auscultación cardiopulmonar anodina.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- Analítica al diagnóstico. Hemograma: leucocitos 5.5 10<sup>3</sup>/μL, neutrófilos 2 10<sup>3</sup>/μL, linfocitos 3.47 10<sup>3</sup>/μL, 14 Hb g/dL, VCM 88 fL. Plaquetas 171 10<sup>3</sup>/μL. Bioquímica: Glucosa 84 mg/dL, Cr 0.65 mg/dL, FG >90 mL/min, Urea 36 mg/dL, Ácido úrico 4.3 mg/dL AST 29 UI/L, ALT 22 UI/L, FA 69 UI/L, GGT 22 UI/L, Bi total 0.63 mg/dL, LDH 189 UI/L, PT 6.3 g/dL, Albúmina 4.1 g/dL, Ca 8.4 mg/dL, P 2.6 mg/dL, Na 142 mmol/L, K 4.1 mmol/L, Cloro 107 mmol/L, IgG 635 mg/dL, IgA 60 mg/dL, IgM 977 mg/dL. FLC ratio normal. Componente monoclonal 0.56 g/dL.

- Serología: VHC y VHB negativos.

- Estudios autoinmunidad: negativos.

- Ecografía abdominal: Bazo de tamaño y ecogenicidad normal. Múltiples adenopatías en hilio hepático, ligamento gastrohepático y grandes vasos retroperitoneales, las mayores de 1 cm en eje corto.

- RMN dorso-lumbar: espondiloartrosis con discopatía degenerativa. Acuñaamiento anterior de T8.

- Fondo de ojo: sin alteraciones.

- PET-TAC: Adenopatías hipermetabólicas infradiaphragmáticas, en relación con proliferación linfoproliferativa conocida.

**DIAGNÓSTICO:** Crioglobulinemia tipo I (clínica de Raynaud y mononeuritis múltiple) asociada a MW.

**TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:** Paciente candidata a tratamiento de primera línea con inmunoterapia (IQT) según esquema Rituximab +/- Bendamustina.

Se decide iniciar tratamiento con Rituximab semanal. Tras 2 ciclos de tratamiento, clínicamente mejoría progresiva de parestesias sin nuevos episodios de Raynaud.

A nivel analítico destaca descenso del componente monoclonal de 0.58 a 0.36 g/dL y negativización de la crioglobulinas, motivo por el que se decide completar tratamiento con Rituximab en monoterapia.

Tras 6 ciclos, estabilidad de parestesias sin nuevos episodios de Raynaud y crioglobulinas continúan negativas.

## DISCUSIÓN

La polineuropatía es una complicación frecuente (llegando en algunas series al 30% de los casos) de las GMSI IgM o MW. Los síntomas son muy heterogéneos, diferenciándose varios tipos en función de las características de la misma y otros síntomas asociados:

- Neuropatía anti-MAG: sensitiva lentamente progresiva, de tipo desmielinizante y antiMAG positivos.

- CANOMAD (neuropatía atáxica crónica con oftalmoplejía, proteína M, crioglobulinas y anticuerpos antigangliósido): ataxia sensitiva y crónica, patrón mixto (desmielizante y axonal), anti-Gangliósido positivo.

- Neuropatía motora multifocal: debilidad asimétrica en brazos y piernas, sin síntomas sensitivos, patrón axonal y antiGM1 positivos.

- NURIM (neuropatía asociada a IgM monoclonal): sensitiva distal y simétrica, similar a anti-MAG. Patrón axonal.

- Amiloidosis AL-IgM: dolor neuropático y disautonomías. Patrón axonal y similar a desmielinización.

- Crioglobulinemias.

Siempre deben descartarse otras causas como: déficit de B12, tóxicos, alcohol o diabetes.

La crioglobulinemia es una patología caracterizada por la presencia de inmunoglobulinas circulantes (crioglobulinas monoclonales) que precipitan a bajas temperaturas (<37°C).

Se distinguen 2 grupos:

- I (monoclonal). Se asocia a enfermedades hematológicas (Mieloma múltiple o MW en el 76% de los casos). La inmunoglobulina implicada es IgM en el 90% de los casos. La clínica se debe a la precipitación y obstrucción dentro de pequeños y medianos vasos. Se describen alteraciones visuales, neurológicas y cutáneas (por hipoperfusión). Las manifestaciones musculoesqueléticas son infrecuentes.

- II y III (mixtas). Tipo II debida a IgM monoclonal (con actividad factor reumatoide) e IgG policlonal. La tipo III debida a IgM o IgG policlonales, asociada a infecciones crónicas (VHC). Consiste en una vasculitis por inmunocomplejos. La clínica se caracteriza por astenia, artralgias y púrpura. Un tercio de los casos presentan glomerulonefritis membranoproliferativa y neuropatía periférica.

Las manifestaciones cutáneas en el tipo I, se observan en casi todos los pacientes y suelen preceder a las manifestaciones extracutáneas. Consisten en máculas y pápulas purpúricas en extremidades inferiores (90-95%). Otras manifestaciones frecuentes son los fenómenos de Raynaud, el livedo reticularis y la acrocianosis.

La neuropatía, es más frecuente en el tipo II (70-80%). La neuropatía periférica grave, como la mononeuropatía múltiple o la enfermedad sensoriomotora combinada, es poco frecuente.

La mononeuritis múltiple, es un tipo de neuropatía periférica dolorosa, causada por el daño en dos o más áreas diferentes del nervio. Se caracteriza por la presencia de debilidad, dolor, parestesias (entumecimiento, hormigueo). La distribución puede ser bilateral, proximal y distal. Presenta afectación de múltiples nervios en diferentes regiones del cuerpo.

El objetivo del tratamiento está dirigido a la enfermedad subyacente (en el caso que presentamos, MW). Los tratamientos se basan en esquemas con R en primera línea: R en monoterapia (375 mg/m<sup>2</sup> semanal, 4 dosis), R-Bendamustina o DRC (Dexametasona-Rituximab-Ciclofosfamida). Inhibidores de BTK en segunda línea o paciente no candidatos a IQT. Plasmaféresis en caso de hiperviscosidad y riesgo vital.

## CONCLUSIONES

1. Dentro del estudio diagnóstico de una neuropatía periférica debe incluirse determinación de inmunoglobulinas y proteinograma, ya que entre 3-10% de los casos se detecta una paraproteína (siendo el 60% de tipo IgM).

2. Debido el amplio espectro de síndromes que asocian síntomas neurológicos y gammopatías IgM, debe realizarse una anamnesis exhaustiva y dirigida (descartando afectación a otros niveles) así como un amplio estudio para caracterizar el tipo de neuropatía (EMG, anticuerpos específicos) que permita filiar la causa concreta e iniciar tratamiento dirigido.

4.6 CUANDO LA LEUCEMIA ASALTA EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ANTONIO CABACINO IBÁÑEZ

Complejo Asistencial Universitario de León.



CUANDO LA LEUCEMIA ASALTA EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Cabacino Ibáñez, Antonio; Suarez Marcos, Nora; Martin Garcia, Andrea; Echevarria Lorenzo, Leyre; Benavente Herrero, M. Jose. *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de León.*

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda Philadelphia positiva (LLA Ph+) se caracteriza por la translocación **t(9;22)**, que genera el reordenamiento **BCR::ABL1** (p190, p210 o p230). Su incidencia aumenta con la edad, alcanzando hasta el 50% en pacientes > 60 años. La introducción de los **inhibidores de tirosina-quinasa** (ITKs) ha mejorado significativamente el pronóstico. Sin embargo, la afectación del sistema nervioso central (SNC) continúa siendo un desafío clínico. La **infiltración del SNC** está presente en 5–11% al diagnóstico y la **recada** puede alcanzar el **30–40% sin profilaxis**, asociándose a menor supervivencia global.

Caso clínico	Discusión	¿Otras opciones?
<ul style="list-style-type: none"> <li>LLA Ph+ en 2023 sin afectación del SNC inicial.</li> <li><b>Protocolo Pethema_Phi_2022:</b> Inducción imatinib → RC EMR (+) 0.1% por CMF</li> <li><b>Consolidación:</b> intolerancia a varios ITK, se reanuda imatinib.                         <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dasatinib:</b> reacción cutánea</li> <li><b>Ponatinib:</b> IAM</li> </ul> </li> <li>Mantenimiento → recaída molecular y neuromeningea a los 2 años.</li> <li>Tratamiento con <b>TIT + MTX/ARA-C + asciminib</b> → EMR negativa en LCR.</li> <li><b>Inotuzumab</b> como puente hasta alo-TPH</li> <li>Alo-TPH en 2025 con buena evolución.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recada en mantenimiento con Imatinib + Intolerancia a ITK → Cambio en diana terapéutica → <b>Asciminib:</b> inhibidor alostérico de BCR-ABL1 + (STAMP) y potencial para superar resistencia a ITK previos.</li> <li>Recada en SNC sin esquema terapéutico estandarizado → <b>TIT + MTX/ARA-C por penetración en SNC.</b></li> <li><b>Dasatinib:</b> mayor evidencia de paso de BHE → menor riesgo teórico de recaída en SNC.</li> <li><b>Inotuzumab ozogamicin:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Objetivos:</b> reducir carga tumoral, lograr remisión molecular y mejorar las probabilidades de éxito del alo-TPH</li> <li>Actividad limitada a nivel del SNC</li> <li><b>Complicaciones:</b> Hepatotoxicidad, Enfermedad veno-oclusiva hepática</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bosutinib/Nilotinib:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITK de segunda generación con eficacia frente a varias mutaciones de BCR::ABL1 y un perfil de toxicidad generalmente tolerable.</li> <li>IAM con ITK de 2º generación</li> </ul> </li> <li><b>Blinatumomab:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anticuerpo biespecífico C3-CD19</li> <li>Menor evidencia de casos de recaída extramedular</li> </ul> </li> </ul>

Conclusiones

- La recaída a nivel del sistema nervioso central en la LAL Ph continúa representando un desafío terapéutico ante la ausencia de estrategias estandarizadas.
- La evidencia en cuanto al empleo de Asciminib en LAL es muy limitada, por lo que necesitamos más estudios para establecer su papel en estos casos y para poder estimar su penetración en el SNC.
- El tratamiento con quimioterapia intratecal, un ciclo de Metotrexato-Citarabina y Asciminib permitió alcanzar respuesta completa a nivel de LCR y posteriormente un ciclo de Inotuzumab logró RC con EMR negativa a nivel medular, pese a encontrar poca bibliografía empleando dicha combinación. Este caso apoya la consideración de estrategias terapéuticas individualizadas en recaídas de LAL Ph
- Los avances de los últimos años en alo-TPH permiten su realización en casos de alto riesgo como el nuestro, a pesar de presentar una edad avanzada y elevada morbimortalidad.

BILIOGRAFÍA

Sanchez, R., Ayala, R., Alonso, R.A. et al. Clinical characteristics of patients with central nervous system relapse in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia: the importance of characterizing ABL1 mutations in cerebrospinal fluid. *Ann Hematol* 96, 1069–1075 (2017).

Kondo, T., Tasaka, T., Matsumoto, K. et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with extramedullary and meningeal relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that was successfully treated with dasatinib. *SpringerPlus* 3, 177 (2014).

Hoch, M., Huth, F., Manley, P.W. et al. Clinical Pharmacology of Asciminib: A Review. *Clin Pharmacokinet* 63,1513–1528 (2024).

Ueda T, Fukushima K, Kusakabe S, Yoshida K, Suga M, Nakai R, Koike M, Hino A, Akuta K, Toda J, Nagate Y, Doi Y, Fujita J, Yokota T, Hosen N. Inotuzumab ozogamicin and blinatumomab sequential therapy for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res Rep.*2022;17:100294.



4.7 CUANDO LAS OPCIONES SE AGOTAN

SARA GONZÁLEZ GONZÁLEZ

Complejo Asistencial Universitario de Segovia

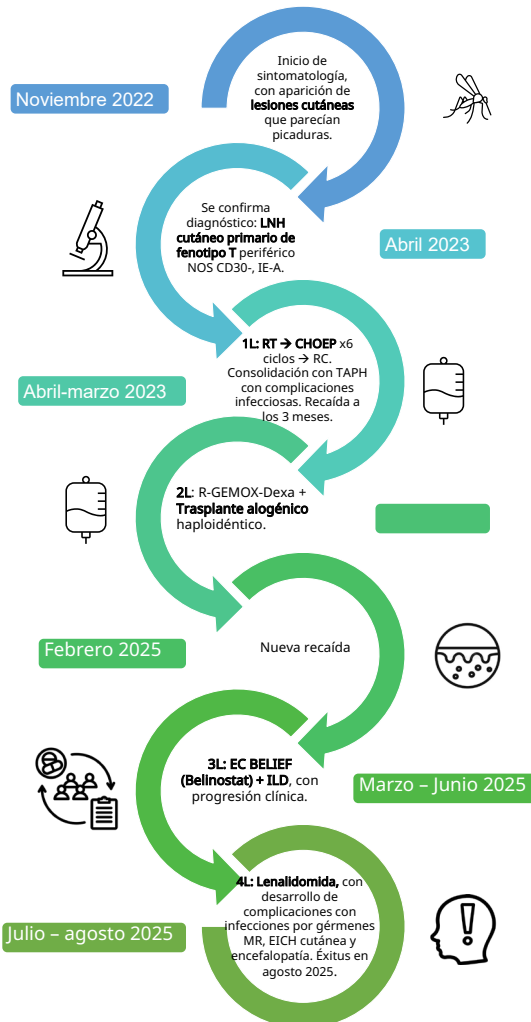
# CUANDO LAS OPCIONES SE AGOTAN

González González, Sara (1); Carvajal Altamiranda, Stefania (1); Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1); Martín Sanabria, Elena (1); Osorio Manyari, Miguel Ángel (1); Herráez Albendea, María del Mar (1); García Mateo, Aránzazu (1); Galán Álvarez, María Pilar (1); Olivier Cornacchia, María del Carmen (1); Valencia Castillo, Sandra Liliana (1); Marcellini Antonio, Shelly (1); Queizán Hernández, Jose Antonio (1); Torres Tienza, Ana (1).  
(1) Complejo Asistencial Universitario de Segovia

## 1. INTRODUCCIÓN

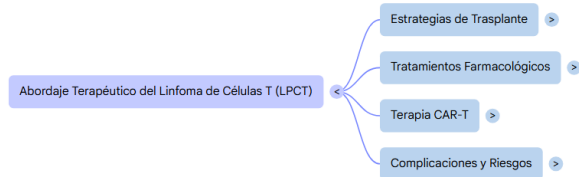
El linfoma no Hodgkin (LNH) cutáneo primario de fenotipo T periférico constituye una entidad poco frecuente dentro de los linfomas cutáneos de células T (LCCT) y se caracteriza por un comportamiento clínico agresivo y un pronóstico desfavorable. Su abordaje terapéutico representa un reto clínico significativo, especialmente en pacientes que desarrollan refractariedad tras múltiples líneas de tratamiento sistémico.

## 2. HISTORIA CLÍNICA, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO



## 3. DISCUSIÓN

Los linfomas periféricos de células T (LPCT) son neoplasias agresivas y heterogéneas que representan cerca del 10% de los LNH en Occidente y presentan peor pronóstico que los linfomas B, con una supervivencia a 5 años inferior al 32%. El caso expuesto refleja la dificultad diagnóstica y terapéutica de esta entidad, así como su evolución clínica desfavorable.



El trasplante alogénico parece tener eficacia en los linfomas T sistémicos, ya que se ha observado efecto del injerto contra el linfoma, pero la ausencia de estudios prospectivos y la morbilidad asociada lo sitúan como opción en casos de enfermedad quimiorresistente o en recidivas post-autólogo. El papel del TAPH en los LTP es controvertido, pero debe ser considerado como consolidación.

Algunos fármacos con menor eficacia, pero aprobados por la FDA para pacientes con LPCT en recaída, son pralatrexato, romidepsina y belinostat. Estos inhibidores han mostrado actividad incluso en pacientes muy pretratados.

La terapia CAR-T ha supuesto un avance significativo en el tratamiento de los linfomas B; sin embargo, su aplicación en los T continúa siendo un campo en investigación. Su éxito en esta patología se limitó considerablemente por la existencia de factores limitantes:

1. Intercambio de antígenos mutuos entre células T normales y células CAR-T; y células malignas.
2. La aplasia grave de células T
3. Contaminación de células CAR T utilizadas para la transducción de CAR con células T malignas contaminantes

## 4. CONCLUSIÓN

En el futuro, es probable que algunos de los fármacos que están en investigación mejoren los resultados que se obtienen con la quimioterapia convencional y ayuden, por tanto, a mejorar el pronóstico de estos pacientes, en combinación con otras terapias. En conjunto, este caso pone de manifiesto la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas en el linfoma T cutáneo periférico NOS, así como de una cuidadosa valoración del balance riesgo beneficio de tratamientos intensivos.

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Luo L, et al. Current state of CAR-T therapy for T-cell malignancies. Ther Adv Hematol 2022.
2. O'Connor OA, et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. 2015;33(23):2492-9.
3. del Paciente C. ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO [Internet]. Aedv.es.
4. Iqbal J, et al. Molecular and genomic landscape of peripheral T-cell lymphoma. Cancer Treat Res 2019.
5. Scarfó I, et al. CAR-based approaches to cutaneous T-cell lymphoma. Front Oncol. 2019. 6. Allen PB, et al. Risk of bacteremia in patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Leuk Lymphoma. 2020.



4.8 DEBUT DE MASTOCITOSIS SISTÉMICA EN RELACIÓN A LA COLOCACIÓN DE DIU HORMONAL

ANA ROSA DOMINGUEZ MORA

Hospital San Pedro de Alcantara, Cáceres

## Debut de mastocitosis sistémica en relación a la colocación de DIU hormonal.

Dominguez Mora, AR. Calzadilla Román KS. Casado Cabanillas, V. Macías Maeso, J. Rodríguez Alamo, YC. Román Molano, LG. Higuero Saavedra, V. Moriano Palacios, BJ. Cáceres Hernández, S. Casas Avilés, I. Bañas Llanos, MH. Arcos Carmona, MJ. Ibáñez Espacio, F. Ugalde Fernández, N. Cabrera Silva, MC. Carnicero González, F. Bergua Bргуés JM. Hospital San Pedro de Alcantara, Cáceres.

**La mastocitosis sistémica (MS) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la proliferación clonal de mastocitos en distintos órganos, destacando médula ósea y piel. Aunque la mayoría de los casos siguen un curso indolente, existen situaciones de riesgo vital por cuadros de anafilaxia. El diagnóstico suele retrasarse debido a la heterogeneidad de sus síntomas, pero en entornos críticos, una triptasa basal elevada es el marcador centinela.**

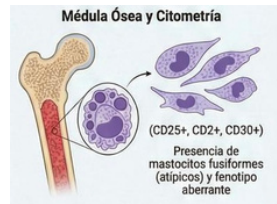
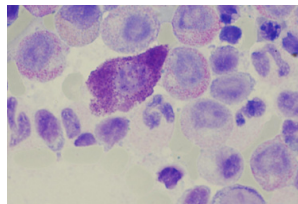
### ANAMNESIS Y ANTECEDENTES

Paciente mujer de 29 años, fumadora activa y con obesidad grado I, sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes de atopia significativos. Un mes antes del episodio actual, se colocó DIU hormonal de levonorgestrel como tratamiento para hipermenorreas secundarias a un útero miomatoso. La paciente acudió al servicio de Urgencias tras despertar súbitamente de madrugada con cefalea intensa, mareo, vómitos y disnea de instauración brusca. En la exploración física destacaba una situación de shock distributivo: taquicardia, hipotensión, acidosis metabólica y febrícula.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A la llegada a Urgencias presentaba Acidosis metabólica (pH 7.18, pCO2 40.2, bicarbonato 15.8 y lactato de 9), ligera anemia y coagulación con TP ratio 1.43 y Dímero-D (2284 ng/ml). Triptasa basal marcadamente elevada de 70.2, PCR 18, procalcitonina 4.43, GOT 43, GPT 37, troponinas 242 y beta-HCG negativa. Se realizó un angio-TC de tórax que descartó tromboembolismo pulmonar. TAC abdomen-pelvis: sin alteraciones. DIU normoposicionado.

Dada la triptasa elevada y la reactividad extrema a múltiples fármacos hospitalarios, se solicitó un estudio de médula ósea. Aspirado de Médula Ósea: muy hiperclular, con un aumento de mastocitos patológicos. Sugerente de mastocitosis. Citometría de Flujo: Se identifica una población de mastocitos 0.092% (CD117+/CD45++) con fenotipo aberrante: CD25+, CD2+, y CD30+ compatible con Mastocitosis Sistémica. Estudio Genético (PCR): mutación D816V en gen KIT, <0.5% de células mutadas.



### DIAGNÓSTICO

## Mastocitosis Sistémica Indolente

(1 criterio mayor y 3 menores)

### TRATAMIENTO

En primer lugar, la retirada de DIU de levonorgestrel e inicio de terapia con fármacos antimedadores (cromoglicato, esteroides, antihistaminicos antiH1, antiH2, antileucotrienos) para estabilizar la membrana mastocitaria y prevenir la degranulación. La decisión de iniciar Avapritinib fue estrictamente clínica. No se instauró por sospecha de agresividad citológica, sino por la refractariedad absoluta a dosis máximas de tratamiento antimedador y la situación de riesgo vital en UCI. El hecho de que la Midostaurina no pudiera administrarse por la sonda/intubación convirtió al Avapritinib en la única opción viable de rescate. Con esta medida se logró la estabilización permitiendo la retirada de aminas en 48h y la resolución de la hipertensión pulmonar. Se objetivó una normalización progresiva de la triptasa y de las enzimas hepáticas tras el inicio de TKI. Finalmente, una vez alcanzada la estabilidad clínica y descartada MSA, se optó por la retirada de Avapritinib. El objetivo terapéutico determinado fue la prevención de la degranulación, eliminando principales estresores (AINEs, opiáceos, contrastes, estrés térmico, físico y hormonal), junto a terapia antimedadora.



### CONCLUSIONES

La MSI presenta un buen pronóstico con una esperanza de vida similar a la de la población general, sin embargo, no es necesariamente asintomática y puede manifestarse con cuadros de riesgo vital extremo. En este caso específico, factores como el estrés hormonal (colocación del DIU) y la farmacoterapia empleada en la UCI actuaron como incentivos para una degranulación masiva, provocando un shock anafiláctico y fallo multiorgánico. Existe una importante dificultad diagnóstica debido a la variabilidad de las presentaciones clínicas. Un diagnóstico precoz es fundamental para evitar desenlaces fatales.

A pesar de la gravedad del debut, el caso se catalogó como indolente debido a la baja carga tumoral y la ausencia de hallazgos tipo B o C. Se determinó que las lesiones en órganos diana fueron causadas por la liberación de mediadores y no por la infiltración celular de mastocitos.

Avapritinib (TKI) demostró ser eficaz para frenar la "tormenta de mediadores" en una situación crítica y refractaria al tratamiento convencional. Tras la estabilización, se priorizó la retirada del TKI para reducir la toxicidad, enfocando el tratamiento en el control antimedador y la eliminación de estresores (AINEs, opiáceos, estrés térmico y hormonal). Es imprescindible la individualización del tratamiento según el perfil de síntomas de cada paciente, independientemente de si cumple o no criterios de agresividad.

XLIII CONGRESO ANUAL XXI REUNIÓN ANUAL  
**SCLHH SOEXHH**  
PLASENCIA 2026  
AUDITORIO IGLESIA DE SANTA ANA  
13 Y 14 DE MARZO  
ORGANIZAN: SOCIEDAD CASTALEJA DE NEFROLOGÍA, SOCIEDAD CASTALEJA DE HEMATOLOGÍA, SOCIEDAD CASTALEJA DE HEMATOLOGÍA Y NEFROLOGÍA

4.9 DÉFICIT DE FACTOR V DE LA COAGULACIÓN EN LACTANTE: UN RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

PILAR FUERTES GARCÍA

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

# DÉFICIT DE FACTOR V DE LA COAGULACIÓN EN LACTANTE: UN RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO



<sup>1</sup>Fuertes García, Pilar; <sup>2</sup>León Gamazo, Marina; <sup>3</sup>Barrios Rodríguez, Scarlet Betzabeth; <sup>4</sup>Bombín Canal, Carolina; <sup>5</sup>Cebeira Moro, María José; <sup>6</sup>González Resina, Rita; <sup>7</sup>Peñarrubia Ponce, María Jesús.

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

## INTRODUCCIÓN

El **déficit de factor V (FV) de la coagulación** es una entidad que forma parte de los trastornos raros de la coagulación. Es una coagulopatía hereditaria **autosómica recesiva** con una incidencia estimada 1/1.000.000, más frecuente en población con consanguinidad. Es causado por variantes genéticas del **gen F5 del cromosoma 1q24**.

El factor V actúa como cofactor esencial en el complejo protrombina junto al FXa activado, y su déficit se caracteriza por **TP y TTPA prolongados** con **hemorragias** que varían desde mucocutáneas leves hasta intracraneales potencialmente mortales (8% casos). La escasez de pacientes limita estudios sobre su manejo óptimo.

## MOTIVO DE CONSULTA

Presentamos el caso de una paciente de 9 meses con antecedente de déficit de FV de la coagulación, que es derivada a Urgencias por cuadro de somnolencia y vómitos desde la noche anterior tras caída desde una hamaca.

## CASO CLÍNICO

Paciente adoptada, sin antecedentes familiares maternos de interés, paternos desconocidos. Embarazo controlado desde semana 28. Parto eutócico sin incidencias hemorrágicas.

A los 4 meses de vida consultó en Urgencias por sangrado persistente de los lóbulos de las orejas tras punción para pendientes que no mejoró con spongostán y que requirió tratamiento con vitamina K. Dados los hallazgos analíticos que se observan en la Tabla 1, se amplió el estudio de coagulación, confirmando un **déficit grave de FV (0%)**.

A los 9 meses de vida, la paciente ingresó por TCE tras caída desde una hamaca a su propia altura. Presentaba un Glasgow 10/15, fontanela anterior abombada y pupila derecha midriática arreactiva. Se realizó TAC craneal en el que se objetivaron signos de sangrado y riesgo de enclavamiento. La analítica al ingreso (Tabla 1) mostró niveles de FV indetectables.

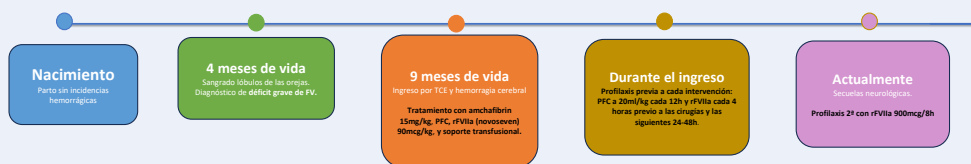
Ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y se inició tratamiento con **amchafibrin 15mg/kg, 2 unidades de PFC, rFVIIa (Novoseven) 90mcg/kg** y soporte transfusional de hematies y plaquetas. Se realizó una hemiraniectomía urgente descompresiva derecha, tras lo cual permaneció en UCIP durante 23 días. Durante el episodio agudo recibió tratamiento con **rFVIIa 90mcg/kg cada 12 horas**. Posteriormente, fue reintervenida en 3 ocasiones por infecciones y cranioplastia autóloga. Previo a los procedimientos invasivos se estableció un tratamiento profiláctico descrito en la Figura 1.

Actualmente, la paciente se mantiene estable a pesar de presentar secuelas neurológicas como afectación visual y riesgo de epilepsia estructural sintomática.

Se realizó un estudio genético mediante next-generation sequencing (NGS) que mostró **1 variante patogénica** y **4 variantes de significado incierto (VUS)**.

Dentro de las 4 VUS, una de ellas es *missense* en el **exón 23 del gen F5 con genotipo homocigoto (VAF 100%)** que no está descrita previamente en pacientes con déficit de FV. Se recomienda el estudio genético de ambos progenitores, pero no es posible en este caso.

Parámetros	Al diagnóstico	Al ingreso TCE + hemorragia cerebral	Actualmente
Tiempo de protrombina (TP, s)	15	21.5	37.5
Índice de protrombina (IP, %)	—	41	23
INR	—	1.96	3.47
Tiempo de tromboplastin a parcial activado (TTPA, s)	160	59.6	112.2
Ratio TTPA	—	1.95	3.67
Fibrinógeno de Klaus (mg/dL)	—	385	—
Tiempo de trombina (TT, s)	—	14.9	16.6
Ratio TT	—	1.1	1.23
Factor V (%)	0	Indetectable	—



## CONCLUSIONES

El **déficit de FV** es una entidad poco frecuente, con una **expresión clínica muy heterogénea** que puede ir desde un sangrado mínimo hasta un sangrado amenazante para la vida, como hemos visto en nuestro caso. A pesar de la ausencia de un tratamiento específico, el reconocimiento precoz y un adecuado diagnóstico diferencial permiten optimizar el manejo, basado en la **profilaxis secundaria con rFVIIa** en nuestro caso. Todo ello refuerza la necesidad de impulsar **nuevas estrategias terapéuticas** y de mantener un **seguimiento multidisciplinar** estrecho entre Pediatría y Hematología.

Yang Y, Chen L, Zhang L, Xue F, Yang R. Nationwide study on factor V deficiency in China: Clinical characteristics, genotype, and treatment approaches. Haemophilia [Internet]. 2025;31(4):761–70. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Blood [Internet]. 2019;133(5):415–24. Duckers C, Simioni P, Rosing J, Castoldi E. Advances in understanding the bleeding diathesis in factor V deficiency. Br J Haematol [Internet]. 2009;146(1):17–26.



4.10 DERMATOSIS DE DIFÍCIL RESOLUCIÓN EN PACIENTE CON SMD: ANTICIPANDO LA EVOLUCIÓN CLONAL

ADOLFO FERNÁNDEZ SÁNCHEZ

Complejo asistencial Universitario de Salamanca



DERMATOSIS DE DIFÍCIL RESOLUCIÓN EN PACIENTE CON SMD: ANTICIPANDO LA EVOLUCIÓN CLONAL

Adolfo Fernández Sánchez<sup>1</sup>, Mónica del Rey<sup>1</sup>, Raúl Azibeiro Melchor<sup>1</sup>, Alejandro Avendaño Pita<sup>1</sup>, Carlos Puerta Vázquez<sup>1</sup>, Alberto Hernández Sanchez<sup>1</sup>, Jesús María Hernández Rivas<sup>1</sup>, Juan Carlos Caballero Berrocal<sup>2</sup>, Pilar Fuertes García<sup>2</sup>, Diego Clavo Martín<sup>1</sup>, Cristina Teresa Fuentes Morales<sup>1</sup>, Rafael José Malaver Campos<sup>1</sup>, Carmen Santos Marcos<sup>1</sup>, Pablo García Jaén<sup>1</sup>, Eva Lumbreras González<sup>1</sup>, María Díez Campelo<sup>1</sup>, Marta Fonseca Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca; <sup>2</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario Clínico de Valladolid.

Introducción

Los **síndromes mielodisplásicos (SMD)** son un conjunto heterogéneo de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizados por **hematopoyesis ineficaz y un riesgo variable de progresión a leucemia mieloide aguda**.

Aunque se consideran fundamentalmente enfermedades de la médula ósea, los SMD pueden presentar **manifestaciones extramedulares, incluidas lesiones cutáneas**, que pueden ser consecuencia tanto de infiltración clonal directa como de fenómenos paraneoplásicos inflamatorios, lo que hace necesaria una **evaluación histopatológica y molecular cuidadosa**.

Se presenta un caso clínico desafiante donde se demuestra que la piel puede actuar como una ventana accesible a la evolución clonal de las neoplasias hematológicas.

Caso clínico

Varón de **75 años** diagnosticado en 2018 de **SMD con sideroblastos en anillo y displasia multilinea (OMS 2017)**, con cariotipo normal. El estudio molecular inicial mediante NGS en médula ósea identificó mutaciones en **SF3B1 (VAF 47%), TET2 x2 (40 y 43%), STAG2 (19%), CEBPA (9%) y ASXL1 x2 (18% y 10%)**. El IPSS-R fue de 2 y el IPSS-M de -0,76, ambos correspondientes a **bajo riesgo**. El paciente presentaba **dependencia transfusional** y recibió tratamiento con **darbepoetina alfa, G-CSF y quelación férrica**, alcanzando **respuesta menor**.

En **marzo de 2024** consultó por la aparición de **placas cutáneas eritematosas, descamativas y costrosas**, de distribución diseminada. Una **primera biopsia** mostró hallazgos compatibles con **dermatitis espongiforme**. Ante la **falta de respuesta** a corticoides tópicos, se realizó una **segunda biopsia** que evidenció un **infiltrado dérmico denso compuesto por células mieloides displásicas de aspecto histiocitoide, con positividad para mieloperoxidasa, CD15 y expresión parcial de CD68 y un índice proliferativo Ki-67 del 70%**. El estudio molecular mediante NGS en la muestra cutánea identificó mutaciones en **SF3B1 (VAF 10%), TET2 x2 (8 y 11%), STAG2 (16%) y CEBPA (8%), concordantes con las detectadas previamente en médula ósea**, aunque con menores frecuencias alélicas y sin evidencia de mutaciones en **ASXL1**. La **correlación histológica y molecular** permitió establecer el diagnóstico de **mielodisplasia cutis**.

Semanas después, el paciente presentó **empeoramiento progresivo de las citopenias**. El aspirado medular mostró un **16% de blastos mieloides**. El estudio molecular evidenció mutaciones en **SF3B1 (VAF 43%), TET2 x2 (41 y 42%)**, así como expansión clonal significativa de **STAG2 (88%) y CEBPA (45%)**, junto con desaparición de las variantes en **ASXL1**, al igual que en la piel, sugiriendo un fenómeno de reemplazo clonal. El **IPSS-R** aumentó a **5 (alto riesgo)** y el **IPSS-M** a **2,17 (muy alto riesgo)**, siendo compatible con **SMD con exceso de blastos-2 (OMS 2022) y SMD/LMA (ICC 2022)**.

El paciente inició tratamiento con **azacitidina**, observándose **mejoría inicial tanto cutánea como medular**. Sin embargo, tras seis ciclos, **reaparecieron y se agravaron las lesiones cutáneas precediendo nuevamente al deterioro hematológico** y confirmándose **progresión con 18% de blastos**. Se **añadió venetoclax a azacitidina**, alcanzándose **respuesta morfológica completa (3% blastos)**, acompañada de **mejoría clínica sostenida de las lesiones cutáneas**, que se mantiene tras 12 ciclos de tratamiento.

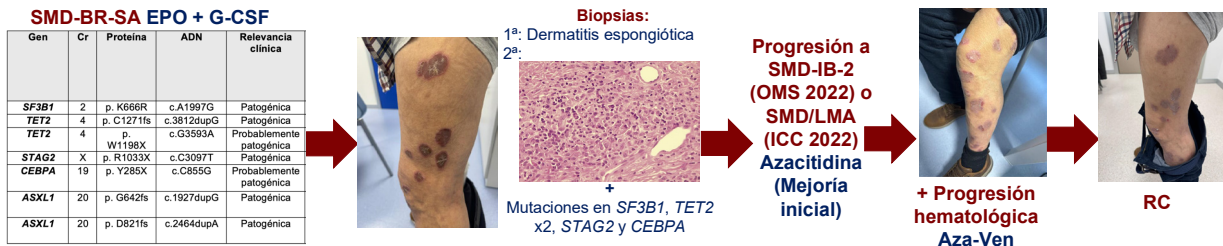


Figura 1. Línea temporal que resume la evolución clínica, molecular y terapéutica del paciente.

Discusión y conclusiones 1-6

La **mielodisplasia cutis (MDC)** es una **manifestación infrecuente e infrarreconocida** de los SMD, caracterizada por **infiltración dérmica por células mieloides displásicas** y diferenciada de las dermatosis neutrofilicas reactivas por su **naturaleza clonal**. Su diagnóstico puede resultar **complejo** debido al amplio espectro clínico e histopatológico, lo que hace imprescindible **integrar la biopsia cutánea con la caracterización molecular** ante lesiones atípicas en pacientes con SMD, no solo con finalidad diagnóstica sino también como herramienta potencial de monitorización biológica.

En nuestro caso, la **concordancia mutacional entre piel y médula ósea** apoyó esta **relación biológica** y **confirmó el diagnóstico** de MDC según los criterios recientemente propuestos. Este constituye uno de los escasos casos descritos en la literatura en los que se demuestra de forma documentada dicha correlación molecular entre ambos compartimentos. Además, las **lesiones cutáneas precedieron en dos momentos a la progresión hematológica**, lo que sugiere que la piel puede actuar como **marcador precoz de evolución clonal**.

En conjunto, este caso ilustra cómo la **caracterización integrada clínico-histológica y molecular** puede revelar **dinámicas evolutivas** de la enfermedad y pone de manifiesto que la piel puede constituir una **ventana accesible a la evolución clonal** de las neoplasias mieloides.

**Bibliografía:** 1. Tan XL et al. Skin Health Dis. 2024;4:e323. 2. Platzbecker U et al. Blood. 2019;133:1020–30. 3. Wang J et al. Blood. 2023;141:65–69. 4. Calvo KR et al. Blood. 2022;139:1132–4. 5. Osio A et al. J Invest Dermatol. 2015;135:2321–4. 6. Vignon-Pennamen MD et al. Dermatol Clin. 2024;42:209–17.

4.11 DOLOR LUMBAR EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE LNHBDCG

**HENAR DE LAS HERAS SACEDO**

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid



# DOLOR LUMBAR EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE LNHBDCG

de las Heras Sacedo, Henar<sup>1</sup>; Llopis Giménez, Alejandro<sup>1</sup>; Hernández Durán, Marta<sup>1</sup>; Arnau Teruel, Ruth<sup>1</sup>; Carpizo Jiménez, Natalia<sup>1</sup>; Andrés Hernández, Noelia<sup>1</sup>; Campano García, Ana<sup>1</sup>; Liébana Villela, Marta<sup>1</sup>; Bonis Izquierdo, Esther<sup>1</sup>; González Mena, Beatriz<sup>1</sup>; Angomás Jiménez, Eduardo Bernabé<sup>1</sup>; Bourgeois García, Monique Liliane<sup>1</sup>; Gutiérrez Pérez, Oliver Norberto<sup>1</sup>; Silvestre Cristóbal, Lucía Amelia<sup>1</sup>; Pozas Mañas, Miguel Ángel<sup>1</sup>; Fernández Fontecha, María Elena<sup>1</sup>; Martín Antoran, José Manuel<sup>1</sup>; Cantalapiedra Díez, Alberto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid)

## 1 CASO CLÍNICO



## 2 SITUACIÓN ACTUAL



**Motivo de Consulta: Dolor Dorsal Intenso**  
Mujer de 66 años con dolor subescapular e interescapular refractario a analgesia, sin focalidad neurológica.



**Diseminación Sistémica Precoz**  
PET-TC revela múltiples lesiones hipermetabólicas en hígado, axilas y compromiso óseo masivo (vértebras T10-L5, pelvis, fémur).



**Biopsia Hepática**  
Infiltración por LDCGB con fenotipo CD20+, BCL2+, BCL6+.

**Índice Proliferativo Ki-67: >95%**

## 3 EVOLUCIÓN



**Estrategia Terapéutica Final**  
Intento de terapia puente con R-GemOx-polatuzumab con el objetivo de derivar a terapia de células CAR-T.

**Desenlace**  
Progresión rápida de la enfermedad e infección respiratoria intercurrente que provocaron el fallecimiento antes de la terapia celular.

**Limitaciones del Tratamiento Convencional**  
La intensidad terapéutica (TASPE) no logró una respuesta duradera, evidenciando un comportamiento biológico altamente agresivo.

## 4 CONCLUSIONES



**Necesidad de Terapias Alternativas**  
Las terapias CAR-T deben considerarse en fases más tempranas ante la limitada ventana terapéutica en recaídas post-TASPE.



**Vigilancia y Detección Precoz**  
Es vital el seguimiento estrecho y la reevaluación rápida ante síntomas inespecíficos en pacientes de alto riesgo.

## 5 BIBLIOGRAFÍA

Ferreri AJM et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate and cytarabine followed by autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma and secondary CNS involvement by aggressive lymphomas (MARIETTA). *J Clin Oncol.* 2021;39:285–296.  
Abramson JS et al. Anti-CD19 CAR T cells in CNS diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2017;129:234–241.  
Eyre TA et al. Efficacy of CAR T-cell therapy in patients with large B-cell lymphoma and secondary CNS involvement. *J Clin Oncol.* 2022;40:1122–1131.  
Cwynarski K et al. Management of secondary CNS lymphoma. *Br J Haematol.* 2022;196:109–121.

4.12 EL ENIGMA DE LA EVOLUCIÓN CLONAL SILENTE EN LA PREDISPOSICIÓN GERMINAL: UN DESAFÍO CLÍNICO-MOLECULAR

RAFAEL MALAVER CAMPOS

Complejo asistencial Universitario de Salamanca

## EL ENIGMA DE LA EVOLUCIÓN CLONAL SILENTE EN LA PREDISPOSICIÓN GERMINAL: UN DESAFÍO CLÍNICO-MOLECULAR

Rafael José Malaver Campos<sup>1</sup>, Marta Fonseca Santos<sup>1</sup>, Raul Azibeiro Melchor<sup>1</sup>, Alejandro Avendaño Piña<sup>1</sup>, Carmen Santos Marcos<sup>1</sup>, Adolfo Fernandez Sanchez<sup>1</sup>, Cristina Teresa Fuentes Morales<sup>1</sup>, Diego Clavo Martin<sup>1</sup>, Fernando Lorenz Prieto<sup>1</sup>, Paola Nuñez Medina<sup>1</sup>, Iñigo Perales Cía<sup>1</sup>, Nuria Martín Vergara<sup>1</sup>, Jaime Daniel Pallo Espinoza<sup>1</sup>, Jesus Francisco Lozano Sanchez<sup>1</sup>; Maria Jesus Figueroa Nombela<sup>1</sup>; Hugo Nieto Gascon<sup>1</sup>; Jorge Adrian Nuñez Zuno<sup>1</sup>; Jose Manuel Velazco Alvarez<sup>1</sup>, Araceli Sama Barroso<sup>1</sup>, Mónica del Rey<sup>1</sup>, María Díez-Campelo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Salamanca y Centro de Investigación del Cáncer (CIC), Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

### INTRODUCCIÓN

El gen **ERCC6L2** (Excisión Repair 6 Like 2) participa en la reparación del ADN; su mutación germinal bialélica causa un síndrome de fallo medular (BMFS) con alta predisposición a neoplasias mieloides. A diferencia de otros BMFS, puede presentar una insuficiencia medular leve durante años, pero con un riesgo elevado de transformación a **SMD/LMA** de mal pronóstico, frecuentemente mediada por la adquisición de mutaciones somáticas en **TP53**(1,2). Este escenario plantea un dilema clínico fundamental: cómo manejar a un paciente con una evolución clonal molecular que precede a los umbrales morfológicos de las clasificaciones internacionales vigentes.

### CASO CLÍNICO: evolución y hallazgos

**Antecedentes:** Varón de 23 años con trombopenia y neutropenia leve desde los 11 años. Antecedente familiar de prima con PTI crónica.

**2012 – Evaluación inicial:** BMO con hipocelularidad, sin exceso de blastos, ni displasia. CTG convencional normal.

**2014 – Cribado de Fallos Medulares:** Pruebas de fragilidad cromosómica negativas (Anemia de Fanconi). Longitud de telómeros normal (Disqueratosis congénita). Panel de secuenciación para diátesis hemorrágica sin hallazgos.

**2015 – Comorbilidad Inmunológica:** Diagnóstico de celiacia e hipotiroidismo autoinmune. Anticuerpos anti-plaqueta y anti-neutrófilo positivos. BMO persistente hipocelular; CMF negativa para HPN.

**2017 – 2020 Estabilidad Clínica:** Trombopenia moderada estable (~80.000/uL). Resolución espontánea de la neutropenia.

#### 2021 – Hito Diagnóstico (WES/NGS)

**WES (Exoma):** Identificación de variante germinal en homocigosis **ERCC6L2** (c.2101C>T). Padres portadores (heterocigotos).

**NGS Somático:** Detección de las primeras dos variantes en **TP53** (VAF 15% y 7%).

**BMO/Citogenética:** Persiste hipocelularidad sin displasia (<10%) ni blastos. Cariotipo normal.

#### 2022 - 2024 – Progresión Clonal Molecular

**NGS Secuencial:** Adquisición de dos nuevas mutaciones patogénicas en **TP53**, consolidando un perfil multi-hit (4 clones detectados).

**Vigilancia Morfológica:** A pesar de la inestabilidad molecular (VAFs 4-11%), las BMO de 2024 siguen sin mostrar criterios de SMD según la WHO/ICC (sin displasia ni incremento de blastos)

#### Diagnóstico Actual

- 1- Insuficiencia medular congénita secundaria a mutación de **ERCC6L2** (3)
- 2- Citopenia Clonal de Significado Incierto (CCUS) de alto riesgo por **CHRS** (Clonal hematopoiesis risk score) (4,6)

### DISCUSIÓN

La evidencia acumulada en pequeñas cohortes sugiere una penetrancia hacia SMD/LMA en pacientes con la mutación homocigota de **ERCC6L2** de aproximadamente el 30%. Esto implica que un 70% de los pacientes mantienen un fenotipo de fallo medular (BMF) leve o moderado, a menudo con escasa dependencia transfusional durante décadas. Sin embargo, estos resultados necesitan ser estudiados en cohortes más amplias, durante periodos más largos. (6, 7)

La progresión a una neoplasia mieloides agresiva (LMA o SMD) suponen un escenario clínico infausto. Estudios como los de Douglas et al. (2019) y Baccelli et al. (2023) reportan una supervivencia desoladora del 0% para los pacientes que ya han desarrollado LMA por **ERCC6L2**, independientemente de si se realiza un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) tras la progresión. Estas leucemias presentan cariotipos complejos y una quimiorresistencia extrema mediada por **TP53**. Por el contrario, la supervivencia global para aquellos trasplantados en fase de fallo medular (antes de la transformación) es significativamente mayor, reportándose cifras cercanas al 90-100% en pequeñas cohortes. Esto sugiere una ventana de oportunidad terapéutica. (7)

Sin embargo, las citopenias pueden permanecer estables sin transformación agresiva. Además, la realización de un alo-TPH podría introducir una morbilidad no deseada, incluyendo enfermedad de injerto contra receptor (EICR), infecciones oportunistas y toxicidades derivadas de regímenes de acondicionamiento. (3, 7)

En este paciente, la adquisición progresiva de cuatro mutaciones en **TP53** entre 2021 y 2024 es un marcador biológico de inestabilidad activa. Hakkarainen et al. (2023) destacan que el monitoreo de la VAF y la identificación de variantes somáticas son esenciales para identificar a aquellos pacientes con alto riesgo inminente de progresión, por lo que la monitorización mediante hemogramas frecuentes y NGS trimestral o semestral permitiría detectar un cambio en las citopenias del paciente, un aumento súbito en la VAF o la aparición de anomalías citogenéticas adicionales, que pudieran ser marcadores de transformación inminente. (5, 7)

### CONCLUSIONES

- La inestabilidad genómica por **ERCC6L2** y la adquisición de clones de **TP53** pueden ser morfológicamente silentes.
- El seguimiento estrecho mediante NGS (VAF y nuevas variantes) es imperativo para detectar la progresión inminente.
- Ante la aparición de nuevas citopenias o inestabilidad citogenética, el alo-TPH precoz debe considerarse la única estrategia curativa antes de la transformación leucémica.

#### Bibliografía

1. Liu X, Liu T, Shang Y, et al. ERCC6L2 promotes DNA orientation-specific recombination in mammalian cells. Cell Research. 2020;30(9):732-744.
2. Hakkarainen M, Kaja I, Douglas SPM, et al. The clinical picture of ERCC6L2 disease: from bone marrow failure to acute leukemia. Blood. 2023;141(23):2853-2866.
3. Chen-Liang TH, et al. Asociadas a variantes patogénicas y probablemente patogénicas (P/LP) en ERCC6L2. Neoplasias Hematológicas con Predisposición Germinal. (SEHH); 2024. p. [160-164]. ISBN: 978-84-09-57102-1.
4. Khoury JD, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
5. Arber DA, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating morphology, clinical and genomic features. Blood. 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850
6. Weeks LD et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. NEJM Evid 2023;2(5).
7. Baccelli F, et al. ERCC6L2-related disease: a novel entity of bone marrow failure disorder with high risk of clonal evolution. Ann Hematol. 2023.

## 4.13 EL FRÍO QUE DELATA: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO

JANIRE DÍAZ VILFAFAÑE

Hospital Universitario de León



## EL FRÍO QUE DELATA: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO

Janire Díaz Villafañe, Julia Vidán Estévez, Andrea Martín García, Leyre Echevarría Lorenzo, Melchor Eloy Francisco Revelo, Belén Ballina Martín, Lisbeth Pichardo, Ana de la Puente Jiménez, Rosa Cordero Luengos, José Antonio Rodríguez García. Servicio de Transfusión. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León.

## INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística *a frigore* es un tipo de anemia hemolítica autoinmune causada por anticuerpos que se fijan a los glóbulos rojos tras la exposición al frío, causando anemia y hemoglobinuria (presencia de hemoglobina en la orina) minutos u horas después, cuando el cuerpo vuelve a temperaturas normales. Puede ocurrir a cualquier edad y se produce normalmente tras procesos infecciosos. Este tipo de anemia hemolítica presenta los mismos signos y síntomas que el resto de las anemias hemolíticas y su diagnóstico se confirma con la positividad del test de Donath-Landsteiner. La complicación más importante de este tipo de anemia hemolítica es la insuficiencia renal debido a la liberación de hemoglobina libre y trombosis en casos de hemólisis crónica no tratada. El tratamiento consiste en las transfusiones de sangre y el de la infección subyacente.

## OBJETIVOS

Presentamos un caso clínico poco frecuente de hemoglobinuria paroxística nocturna por VRS y frío.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta el caso de una niña de 2 años que acude a Urgencias en diciembre de 2025 refiriendo orinas oscuras, fiebre y clínica catarral. La exploración física fue completamente anodina. En la analítica se observó Hb 9.1g/dL, VCM 82fL, CHM 27pg, CHCM 33g/dL.

## RESULTADOS

La paciente ingresó en pediatría con sospecha de infección de tracto urinario (ITU). A las 24 horas de ingreso, la paciente presenta hematuria franca y proteinuria por lo que se recoge un nuevo sedimento urinario en el que se observan cristales con oxalato cálcico, motivando la indicación de una gammagrafía DMSA y una ecografía abdominal para descartar afectación renal, ambas sin alteraciones. A las 48 horas de ingreso, comienza con deterioro del estado general, fiebre, junto con un empeoramiento analítico con descenso de hemoglobina hasta 6.7g/dL y reticulocitosis 4.8%; en la bioquímica se observa LDH 850U/L con bilirrubina normal por lo que los pediatras solicitan transfusión de hematíes urgente. Ante esta cifra de hemoglobina y previamente a la transfusión de niño de 2 años, se avisa al hematólogo del servicio de transfusión, que ante estos datos analíticos solicita: test de Coombs directo (TCD), haptoglobina y complemento sérico. El test de Coombs directo resultó **positivo C3d (++++/++++)**, la **haptoglobina indetectable** y el complemento sérico fue normal. Con estos resultados, se sospechó que la niña pudiera tener una **hemoglobinuria paroxística a frigore** por lo que se realizó el **test de Donath-Landsteiner** para detectar anticuerpos específicos (hemolisinas bifásicas) que destruyen los glóbulos rojos al exponerse al frío. Se procedió a incubar la sangre de la paciente a bajas temperaturas (0°C), y luego a temperatura corporal (37°C) para observar si se producía hemólisis, y se obtuvo un resultado positivo, confirmándose la presencia de anticuerpos que se unen en frío y lisan en calor. Todo ello permitió realizar el diagnóstico de la rara criohemoglobinuria paroxística o hemoglobinuria paroxística *a frigore*. Se procedió a transfundir a la niña, sin incidencias. Tanto los hemocultivos como el urocultivo fueron negativos, salvo el frotis nasofaríngeo en el que se observó **positividad** para el **virus respiratorio sincitial (VRS)**.



Figura 1

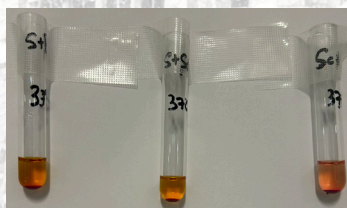


Figura 2



Figura 3

**Figuras 1, 2 y 3.** Test de Donath-Landsteiner positivo. En la figura 1 se observa aglutinación de los hematíes incubados a 0°C, en la figura 2 se observa aglutinación de los hematíes incubados a 37°C y en la figura 3 se observa hemólisis tras incubar a 0°C y posteriormente a 37°C.

## CONCLUSIONES

La hemoglobinuria paroxística *a frigore* fue descrita inicialmente en el siglo XIX, en pacientes con sífilis congénita y terciaria que presentaban paroxismos de hemoglobinuria tras exposición a bajas temperaturas. En la actualidad, prevalece en **niños menores de 5 años** generalmente precedida de **dos a tres semanas por un cuadro de infección** de vías aéreas superiores o gastroenteritis.

La fisiopatología de esta anemia hemolítica consiste en la producción de autoanticuerpos que se fijan a la membrana de los hematíes a bajas temperaturas provocando hemólisis cuando los hematíes son calentados a 37°C en presencia del complemento. La principal teoría acerca del origen del autoanticuerpo es su reactividad cruzada en respuesta a un proceso infeccioso, estando este dirigido contra un antígeno del sistema del grupo sanguíneo P (anti-P).

Se han descrito casos asociados a infecciones por Virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus respiratorio sincitial y también con infecciones bacterianas por *Mycoplasma pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

Nuestra paciente presentaba únicamente una infección de vías respiratorias altas por VRS y, tras haber vivido toda su vida en el Mediterráneo, se encontraba en su primer invierno en León, donde las temperaturas son considerablemente más bajas. Este cambio climático pudo haber actuado como factor coadyuvante en el desarrollo del cuadro clínico.

**4.14 ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO Y CÁNCER DE PÁNCREAS**

**SCARLET BARRIOS RODRIGUEZ**

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

**ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO Y CÁNCER DE PÁNCREAS**



<sup>1</sup>Barrios Rodríguez Scarlet, <sup>1</sup>Fuertes García Pilar, <sup>1</sup>León Gamazo Marina, <sup>1</sup>Rodríguez Garduño Julia, <sup>1</sup>Herrero Castilla Ángela, <sup>1</sup>Mérida Zapata Oliver, <sup>1</sup>Bombín Canal Carolina, <sup>1</sup>Gómez Lacuey Alfredo, <sup>1</sup>Peñarrubia Ponce María Jesús  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

**INTRODUCCIÓN:**

El cáncer gastrointestinal se asocia con un alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (EDEV), una causa significativa de morbimortalidad. Con una incidencia global de EDEV del 20% aproximadamente. Los eventos trombóticos son más frecuentes durante los primeros meses tras el diagnóstico y su etiología es multifactorial, resaltando el papel del factor tisular en su fisiopatología.

**OBJETIVOS:**

Caracterizar y comparar variables clínicas y analíticas de los pacientes con cáncer de páncreas y con cáncer gástrico y EDEV. Establecer un protocolo de profilaxis antitrombótica en estos paciente.

**MATERIALES Y MÉTODOS:**

Análisis descriptivo de una cohorte de 72 pacientes con cáncer de páncreas y de 67 pacientes con cáncer gástrico. Durante el período comprendido entre los años 2021 y 2025 y sus complicaciones.

**RESULTADOS:**

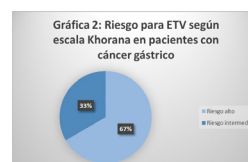
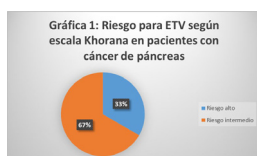
Un 16,6% de pacientes con cáncer de páncreas presentaron de EDEV. El 66 % (8) de los pacientes pertenece al sexo femenino y el 58% (7) tenía más de 70 años. En cuanto al riesgo trombótico medido mediante escala Khorana El 33% (4 pacientes) presento alto riesgo (3 puntos) y el 66% (8 pacientes) riesgo intermedio; Sin embargo, ninguno recibió profilaxis antitrombótica. Todos los pacientes con Khorana de alto riesgo se encontraban en estadio avanzado de su enfermedad oncológica y presentaron niveles del biomarcador ca 19-9 por encima de 1000 kU/L.

En pacientes con cáncer gástrico se presentaron también 12 casos de EDEV, representando un 17,9%. Observamos igual distribución según el sexo y la mayoría con edad superior a 65 años. El 75% (9 pacientes) se encontraba en estadio avanzado de su enfermedad oncológica. En cuanto al riesgo trombótico según Khorana 7 pacientes (58%) presento riesgo alto mientras que 5 pacientes (41%) presento riesgo moderado. A pesar de ello, ningún paciente recibió profilaxis antitrombótica.

TABLA 1: Cáncer de páncreas y EDEV

Nº DE PACIENTES	SEXO	EDAD	ESTADIO DE ENFERMEDAD ONCOLÓGICA	QUIMIOTERAPIA	ECOG	EVENTO TROMBÓTICO	PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA	KHORANA	Biomarcador Ca 19-9	Nº DE PACIENTES	SEXO	EDAD	ESTADIO DE ENFERMEDAD ONCOLÓGICA	QUIMIOTERAPIA	ECOG	PROFILAXIS	TVP/TEP	KHORANA
1	Mujer	63	IV	SI	0	TVP/TEP	NO	3	30000	1	Varón	88	IV	SI	2	no	TVP	2
2	Mujer	79	IV	SI	1	TEP	NO	3	>50000	2	Mujer	71	IV	SI	0	no	TEP	2
3	Mujer	77	IA	NO	1	TVP + TEP	NO	2	2	3	Mujer	99	IV	NO	3	no	TEP	3
4	Mujer	88	III	NO	2 O 3	TEP	NO	2	100	4	Mujer	79	IV	SI	1	no	TVP + TEP	4
5	Mujer	82	III	SI	1	TVP + TEP	NO	2	300	5	Varón	84	IV	NO	4	no	TEP	4
6	Mujer	69	IV	SI	0	TEP	NO	2	700	6	Varón	67	IV	SI	0	no	TEP	2
7	Mujer	87	IV	NO	0	TEP	NO	3	10000	7	Mujer	73	IV	SI	1	no	TEP	5
8	Mujer	71	III	SI	2 O 3	TEP	NO	2	180	8	Varón	69	IV	SI	0	no	TVP	3
9	Varón	69	IV	SI	0	TEP	NO	2	30000	9	Varón	87	Localizado	NO	3	no	TEP + Isquemia mesenterica + femoral	3
10	Varón	62	II	SI	1	TEP	NO	2	196	10	Varón	64	IV	SI	0	no	TEP	3
11	Varón	59	IV	NO	0	TVP + TEP	NO	3	130000	11	Mujer	85	Desconocido	NO	1	no	TEP	3
12	Varón	72	IV	SI	1	TEP	NO	2	5	12	Mujer	67	IV	SI	0	no	TEP	2

TABLA 2: Cáncer de gástrico y EDEV



**CONCLUSIONES:**

En nuestra cohorte ambos cánceres se asociaron a una elevada incidencia de EDEV, predominantemente en pacientes con enfermedad y edades avanzadas. una proporción significativa de los pacientes presentaba riesgo trombótico intermedio o alto y ninguno recibió profilaxis antitrombótica.

En el cáncer de páncreas, los niveles elevados de CA 19-9 (>1.000 kU/L) parecen asociar un mayor riesgo trombótico.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de implementar estrategias sistemáticas de evaluación del riesgo trombótico y de considerar protocolos de tromboprofilaxis individualizados.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- Al-Tell A, Braik D, Ashouri K, et al. Patterns and predictors of thromboembolic events among patients with gastric cancer. Scientific Reports. 2020;10:18516. doi:10.1038/s41598-020-75719-w.
- Dallos MC, Eisenberger AB, Bates SE. Prevention of venous thromboembolism in pancreatic cancer: breaking down a complex clinical dilemma. The Oncologist. 2020;25(2):132–139. doi:10.1634/theoncologist.2019-0264.

## 4.15 ENTRE LA MUTACIÓN Y EL CORAZÓN

MELCHOR ELOY FRANCISCO RAVELO

Complejo Asistencial Universitario de León

XLIII CONGRESO ANUAL XXI REUNIÓN ANUAL  
**SCLHH SOEXHH**  
 PLASENCIA 2026

13 Y 14  
 DE MARZO

ORGANIZAN:



## Entre la mutación y el corazón:

### LMC Ph+ con mutación T315I y limitación terapéutica por cardiotoxicidad.

Francisco Ravelo ME, Martín García A, Díaz Villafaña J, Echevarría Lorenzo L, Benavente Herrero MJ, Cabacino Ibáñez A, Seoane Samorquín A, Santos Gordillo G, de las Heras N, Jano Fernández V, Ballina Martín B, Padilla Conejo I, Almela Gallego A, Suárez Marcos N, Rondón García F, Pichardo L, Rodríguez García JA.  
 Complejo Asistencial Universitario de León. Servicio de Hematología y hemoterapia.

#### RESUMEN:

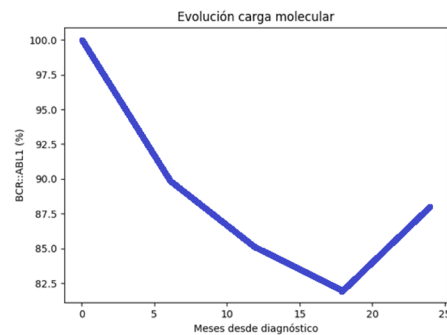
Varón de 64 años con leucemia mieloide crónica (LMC) Filadelfia positiva (Ph+) de alto riesgo que progreso tras fracaso inicial a imatinib y dasatinib, con identificación de la mutación T315I. Con asciminib no se logró una respuesta molecular significativa y ponatinib, la opción con mayor eficacia frente a T315I, debió suspenderse por cardiotoxicidad grave (insuficiencia cardíaca (ICC) con FEVI <30% y arritmia auricular). La progresión hematológica junto a la cardiotoxicidad dejó como única alternativa la citoreducción con hidroxiurea (HU) a la espera de la resolución de su estado basal para plantear la inclusión en algún ensayo clínico (ELVN001, olverembatinib...) o incluirlo en búsqueda de donante para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). El caso ilustra el conflicto entre eficacia antileucémica y toxicidad cardiovascular en pacientes con T315I y comorbilidades vasculares relevantes.

#### INTRODUCCIÓN:

- Presentamos un caso de LMC caracterizada por BCR::ABL1, t(9;22)(q34;q11).
- La mutación T315I confiere resistencia a la mayoría de los inhibidores de tirosina quinasa (ITK), limitando las opciones terapéuticas aprobadas a ponatinib y asciminib.
- En pacientes con resistencia o intolerancia a múltiples ITK, las guías ELN y NCCN recomiendan valorar de forma precoz el TPH alogénico.
- La presencia de comorbilidades cardiovasculares puede condicionar de forma crítica la elección del tratamiento óptimo.

#### CASO CLÍNICO:

- Varón de 64 años con alto riesgo cardiovascular. Diagnosticado en julio/2023 de LMC Ph+ de alto riesgo según ELTS, con esplenomegalia masiva (≈23 cm), leucocitosis extrema (277 × 10<sup>9</sup>/L) y trombocitosis (707 × 10<sup>9</sup>/L).
- Inicialmente recibió tratamiento con imatinib, la enfermedad mínima residual (EMR) a los 6 meses era >10%, por lo que se inició tratamiento con dasatinib, sin lograr respuesta, además que se repitió estudio de mutaciones siendo negativo.
- Se inició asciminib a dosis de 200 mg/día en octubre/2024, sin lograr respuesta significativa (BCR::ABL1 persistentemente >80%), por lo que se suspendió en mayo/2025. En diciembre/2024, durante el tratamiento con asciminib se detectó la mutación T315I y se derivó al paciente para optimización de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), ya que se trataba de un paciente con SCORE2 muy alto (riesgo cardiovascular a 10 años de 15.1%).
- Se inició ponatinib a dosis de 45 mg/día, observándose discreta mejoría clínica de la esplenomegalia, pero persistencia de blastos circulantes (3–6%) y progresión hematológica, iniciándose la búsqueda de donante para TPH alogénico.
- En septiembre/2025 ingresó en cardiología por ICC con FEVI<30%, flutter auricular con respuesta ventricular rápida y congestión pulmonar. Se consideró como cardiotoxicidad asociada a ponatinib en un contexto de alto riesgo vascular previo, por lo que el fármaco se suspendió definitivamente.
- Tras su retirada, el paciente presentó progresión de la enfermedad con leucocitosis marcada, trombocitosis >1 × 10<sup>9</sup>/μL y persistencia de blastos (3–6%). Ante la imposibilidad de utilizar ITK, se instauró HU como única medida de control citorreductora como puente a TPH. Finalmente nuestro paciente falleció por progresión y sepsis.



#### CONCLUSIONES:

La LMC con mutación T315I constituye un escenario de extrema complejidad clínica.

Ponatinib ofrece la mayor eficacia antileucémica en presencia de T315I, pero su toxicidad cardiovascular puede limitar o impedir su uso en pacientes con comorbilidades significativas.

- Asciminib presenta mejor tolerabilidad, aunque precisa dosis más elevada ante la T315I.
- En situaciones como la descrita, el TPH alogénico debe considerarse de forma prioritaria, utilizando tratamientos citorreductores convencionales como puente hasta el trasplante.
- Se requiere un manejo multidisciplinar para un control estricto de los FRCV.

#### REFERENCIAS:

- Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025 Aug;39(8):1797-1813.
- National Comprehensive Cancer Network. (2024). *NCCN Guidelines for Patients: Leucemia mieloide crónica* (Versión 1.2024). <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/cml-es-patient.pdf> \* top.
- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A pivotal phase 2 trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia and Ph+ acute lymphoblastic leukemia (PACE). *Blood*. 2013;122(25):4095-4105. DOI:10.1182/blood-2013-05-501174.
- Hanley MJ, Diderichsen P, Rich B, Largajolli A, Schindler E, Vorog A, et al. Response-Based Dosing for Ponatinib: Model-Based Analyses of the Dose-Ranging OPTIC Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2023 Aug;114(2):413-422. doi: 10.1002/cpt.2956. Epub 2023 Jun 9. PMID: 37219378.
- Cortes JE, Sasaki K, Kim DW, Hughes TP, Etienne G, Mauro MJ et al. *Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after 1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results*. *Leukemia*. 2024 Jul;38(7):1522-1533.
- Rea D, Mauro MJ, Boquimpani CM, et al. Asciminib compared with bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (ASCEMBL): a randomized, open-label, phase 3 study. *Blood*. 2022;139(16):2441-2453. doi:10.1182/blood.2021013778.

4.16 FACTORES EXACERBANTES DE LA INMUNOTROMBOSIS EN UNA CRISIS HEMOLÍTICA

SHALLY MARCELLINI ANTONIO

Complejo Asistencial Universitario de Segovia



C/ Luis Erik Clavería – Neurólogo- s/n  
40002 SEGOVIA

FACTORES EXACERBANTES DE LA INMUNOTROMBOSIS EN UNA CRISIS HEMOLÍTICA

Marcellini-Antonio, Shally<sup>1</sup>; Carvajal-Altamiranda, S<sup>1</sup>; Pinzón Triana, L<sup>2</sup>; Mendoza Zambrano, B<sup>1</sup>; González González, S<sup>1</sup>; Martín Sanabria, E<sup>1</sup>; Valencia Castillo, S<sup>1</sup>; TorresTienza, A<sup>1</sup>; Osorio Manyari, M<sup>1</sup>; Galán Álvarez, P<sup>1</sup>; Herráez Albendea, M<sup>1</sup>; García Mateo, A<sup>1</sup>; Olivier Cornacchia, C<sup>1</sup>; Queizán Hernández, J.A<sup>1</sup>.  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Asistencial Universitario de Segovia.  
<sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Asistencial Universitario de Segovia

Introducción:

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es una enfermedad rara causada por un ataque autoinmune contra antígenos eritrocitarios. Se clasifica, según la prueba de test de Coombs directo (TCD) y las características térmicas del autoanticuerpo (calientes, frías o mixtas que presentan IgG+C3b+crioaglutininas y en general son refractorios y recurrentes). Clínicamente son muy heterogéneas, desde casos leves hasta severos altamente hemolíticos; precisando desde transfusiones, terapia inmunosupresora (TIS), esplenectomías e ingreso hospitalario<sup>1</sup>. Su patogénesis es multifactorial: factores genéticos como afecciones congénitas y ciertas mutaciones; ambientales como fármacos e infecciones, neoplasias sólidas o hematológicas, enfermedades autoinmunes sistémicas, etc. Serían los que contribuyen a la pérdida de tolerancia inmunitaria<sup>1</sup>. Su gravedad depende del tipo de autoanticuerpo, la capacidad de fijar y activar la cascada del complemento, el grado de activación reticuloendotelial y la respuesta compensatoria de la médula ósea<sup>2</sup>. Las complicaciones que alteran la calidad de vida y aumentan la mortalidad en estos pacientes son:

- Las infecciones, que se presentan alrededor del 20% y pueden ser un desencadenante del desarrollo y la recaída de AHA o ser causadas por la TIS, creándose un círculo vicioso. A esto, debemos añadir que, en esplenectomizados, el riesgo de infecciones y sepsis es más alto y es de por vida.
- Y la trombosis, que se reportan entre 15-20% de los pacientes con AHA que presentan hiperhemólisis<sup>1,2</sup>; esto se debería a la captación del óxido nítrico por la hemoglobina libre, el estado autoinmune proinflamatorio/procoagulante y las diversas interacciones entre el sistema del complemento y la cascada de la coagulación.

En los últimos años, el SARS-CoV-2 es uno de los principales desencadenantes de la AHA; debido a su mimetismo molecular entre sus antígenos y los epitopos de los glóbulos rojos; y a la sobre-inflamación desencadenada por el virus. En esta asociación COVID19-AHA, se encontró una mayor prevalencia de autoanticuerpos activadores del complemento reactivos al frío (hasta un 50%)<sup>3</sup>.

Caso clínico:

• **Motivo de consulta:** Fiebre 38°C con astenia severa

• **Historia clínica:** Mujer de 30 años, sin historia familiar ni personal relevantes. En seguimiento por Reumatología por enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. Fue diagnosticada en octubre-2014 de AHA por anticuerpos calientes IgG (AHA-c) resuelta con 1ª línea de tratamiento con prednisona 2mg/kg. En mayo-2015 presenta recaída a la semana de suspender la prednisona, se reinicia tratamiento y ante suspensión en febrero-2016 vuelve a recaer. Ante corticodependencia se plantea 2ª línea con Rituximab (anti-CD20) finalizando la 4ª dosis en marzo-2016 sin incidencias, con repuesta completa inicialmente; pero a los dos meses recaer, por lo que se reinicia tratamiento con prednisona. En febrero-2017 se realiza esplenectomía laparoscópica (3ª línea), previa vacunación contra gérmenes encapsulados, en junio-2018 se suspende la prednisona y recaer en al mes y desde octubre-2019 se decide dejar mínima dosis de prednisona 2.5mg 3veces/semana. Curso con eosinofilia y trombocitosis de forma ondulante y asintomática con JAK2(V617F), reordenamiento PDGFRα y PDGFR β negativos.

En marzo-2020 presentó infección por SARS-CoV-2, requiriendo ingreso hospitalario por neumonía bilateral y leve reactivación de AHA-c con Hb:10.4g/dL, plaquetas: 699x10<sup>3</sup>/μL, LDH>2.5 x límite superior de la normalidad (LSN), ferritina >14.6xLSN y Dímero-D (DD): 2.2μg/mL, se trató con hidrocortisona, lopinavir/ritonavir, azitromicina y profilaxis antibiótica sin mejoría; por lo que se pauta 3 días de metilprednisona a 250mg/día y una dosis de tocilizumab 8mg/kg, con mejoría clínica y ante persistencia de cifras elevadas de DD se fue de alta con profilaxis antitrombótica ampliada.

En febrero-2025 presentó reactivación de AHA-c en el contexto de infección urinaria, que no respondió bien a corticoides y se añadió inmunoglobulinas intravenosas (IVIg), con buena respuesta y se logra disminuir corticoides a prednisona 2,5mg 1 vez/semana.

• **Enfermedad actual:**  
Acude a urgencias en enero-2025 por fiebre con astenia severa, siete días antes en Los Pirineos presentó exposición al frío extremo (con dedos azules) con posterior fiebre de 24h aparentemente autolimitada. No clínica de catarro ni de infección urinaria. Última vacuna gripe en 2023 y COVID19 en 2021.

• **Exploración física:** marcada palidez mucocutánea.

• **Pruebas complementarias:** Ver Tabla 1 y Figura 1.

• **Diagnóstico:**  
ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE MIXTA (IGG+C3B CON CRIOAGLUTININAS) REFRACTARIA Y CORTICODEPENDENCIA. INMUNODEPRIMIDA POR TIS Y ESPLENECTOMÍA CON NEUMONÍA BILATERAL Y DERRAME PLEURAL POR COVID19 E INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR ESCHERICHIA COLI MULTISENSIBLE QUE PRESENTA TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP).

• **Tratamiento y evolución:**  
Paciente ingresa con Hb:8.6g/dL con datos de hemólisis, con infección urinaria y COVID-19, sin clínica y hallados en pruebas complementarias; por lo que se inicia metilprednisona 1.5mg/kg i.v. ceftriaxona, remdesivir y paxlovid. A las 48h presenta 39,1°C, taquicardia con sntO2:90%, Hb:3.7g/dL, amilasa:4xLSN, lipasa:2.4xLSN, LDH>3xLSN, Act. protrombina:47% y DD:8.06μg/mL y gran compromiso clínico con dolor abdominal; se pauta metilprednisona a bolos de 500mg por 3días más IVIG a 0.4g/kg/día por 5días, en Angio-TC se descarta TEP y no presenta datos radiológicos de pancreatitis aguda; bajo premedicación se transfunde 2 concentrados de hemates isogénico, con calentador por la presencia de crioaglutininas a título 1/64; se escala antibiótico a meropenem y vancomicina. Ante mayor acortamiento de actividad de protrombina a 40%, con elevación de transaminasas, LDH>9.8xLSN y sedimento urinario con hemates 66/μL no se pauta profilaxis antitrombótica, se suspende paxlovid y se deja vitamina K i.v. Al 8º día del ingreso presenta spotting por ovulación, en la coagulación se evidencia mejoría de parámetros, pero presenta DD>20μg/mL, por lo que se inicia profilaxis antitrombótica. Al 9º día vuelve a presentar fiebrícula que se acompaña con tos persistente y ante dependencia de oxigenoterapia se solicita Angio-TC donde informan TEP de rama subsegmentaria de la pirámide basal derecha, con neumonía bilateral y derrame pleural con mayor compromiso de lado derecho; se inicia tratamiento antitrombótico terapéutico; con buena evolución clínica y se añade una dosis puntual de eptoina: de 30.000UI, con lo que se va de alta con Hb: 8.3g/dL.

Tabla 1. Pruebas complementarias al ingreso	
<b>Hemograma</b>	Hb: 8,6g/dL; Hto: 21,70%; VCM: 87,50fL; Reticulocitos: 8,16% con 159,6x10 <sup>3</sup> /μL Leucocitos: 23,21x10 <sup>3</sup> /μL; RAN: 18,10x10 <sup>3</sup> /μL; Plaquetas: 544x10 <sup>3</sup> /μL. Frotis: SR anisopoiociticos, policromasia, esferocitos y cuerpos de Howell-Jolly. Eritroblastos 5%. SB: neutrófilos hipersegmentados.
<b>Coagulación</b>	normal
<b>Bioquímica</b>	normal salvo GOT: 90U/L; GPT 79U/L; Bt: 3,4 (Indirecta: 2,84 mg/dL); LDH:669U/L (>3xLSN). PCR: 12,1mg/dL procalcitonina: normal; haptoglobina: 0,03g/dL. IgG, IgM, IgA, Ferrocínética, Vit B12 y Ac. Fólico: normal
<b>TCD</b>	Positivo. IgG 4+ con fije complemento C3d
<b>Crioaglutininas</b>	Positivo título 1/64
<b>Sedimento urinario</b>	urobilinógeno +; leucocitos: +++; hemates: ++++
<b>Urocultivo</b>	Escherichia Coli >100.000 UFC/mL
<b>Virus respiratorios</b>	PCR-COVID positivo con CT de 36. Virus influenza A, B y VRS normal
<b>Hongos</b>	Ag. galactomanano: negativo.
<b>Infeciosas</b>	Ag. de S. pneumoniae y Legionella pneumophila negativo PCR de CMV, Mycoplasma pneumoniae: negativos
<b>Radiografía de tórax</b>	No alteración parenquimatosa

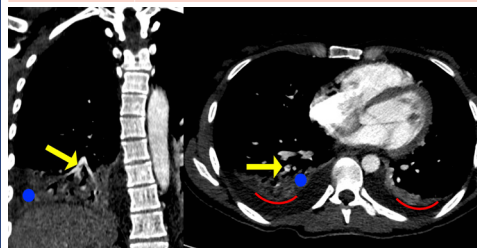


Figura 1. Angio-TC. Flechas amarillas describen TEP de rama subsegmentaria de la pirámide basal derecha. Líneas rojas describen el derrame pleural y punto azules la consolidación pulmonar.

Discusión y conclusiones del caso:

Se describe un caso de AHA de más de 10 años de evolución. Que ha presentado siete episodios de crisis hemolíticas, que van desde leves recaídas hasta casos muy graves, como el que se ha descrito. Ha precisado múltiples líneas de tratamiento y mantiene una dependencia a bajas dosis de corticoides.

Este último episodio fue tras una exposición al frío extremo seguido de infección por SARS-CoV-2 e infección urinaria por E.Coli, que posiblemente sean factores que favorecieron su transformación a AHA mixta, una forma de hemólisis más rara y grave, donde los esteroides solo son efectivos en altas dosis inaceptables y se requiere el uso de TIS.

Es cierto que la COVID19 y sus vacunas representan nuevos desencadenantes del desarrollo y/o exacerbaciones de la AHA tanto calientes como frías, dado que su presencia es un activador del complemento y favorece el depósito del complemento en los eritrocitos; por lo que junto a afecciones autoinmunes pueden aumentar el riesgo trombótico volviéndose fundamental la profilaxis antitrombótica. Y ante el uso de altas dosis de corticoides la profilaxis antifébril.

Se ha encontrado que los episodios de trombosis son en su mayoría venosos, sobre todo embolias pulmonares y están asociados con Hb<6 g/dL, hemólisis intravascular con LDH>1,5xLSN, necesidad de transfusiones, esplenectomizados e infecciones asociadas; y suelen producirse en las primeras semanas, como ha sido el caso de nuestra paciente. Y los accidentes cerebrovasculares isquémicos, se describen en un 57% de los casos durante el primer año. Por lo que algunos autores aconsejan continuar con heparina hasta la normalización de la LDHs.

Respecto al tratamiento de la AHA, los esteroides reducen la respuesta humoral y de células T a la vacuna contra la COVID-19; por lo que se recomienda administrar la vacuna lo más lejos posible del TIS y con la dosis mínima de esteroides; y en pacientes esplenectomizados sería necesario estudio de la respuesta a vacunas y mantener el calendario al día.

También es fundamental valorar la respuesta de la médula ósea, que puede ser óptima en las primeras etapas de la enfermedad, pero que disminuye progresivamente con la edad del paciente, la duración de la enfermedad, las recaídas y la presencia de autoinmunidad antirretrovirolítica, en este aspecto los tratamientos de soporte como la eritropoyetina recombinante (es decir, eptoina alfa 40.000 UI/semana por vía subcutánea) puede mejorar la hemoglobina en pacientes con AHA-c, sobre todo reticulocitos inadecuados.

Por último, es importante mantener una suplementación con vitamina-B12, ácido fólico, vitamina-D y hierro según las necesidades de la paciente, en el momento de crisis hemolítica ya que existen datos que la adición de vitamina-D ejerce una inhibición dosis-dependiente de la producción in vitro de anticuerpos antieritrocitarios.

Con todo lo expuesto, se concluye que la AHA presenta una clínica muy heterogénea, que a pesar del riesgo a desarrollar o reactivar la AHA con la administración de las vacunas, sobre todo contra la COVID19, se debe mantener su recomendación y educar a los pacientes para mejorar las tasas de vacunación sobre todo en caso de asplenia para reducir la incidencia de sepsis grave, esto hace necesario la implementación de equipos específicos multidisciplinarios para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. También es importante recordar que tras una infección del SARS-CoV-2 siempre se debe descartar crioaglutininas. Finalmente, si al riesgo trombótico de AHA hiperhemolítica se añade la esplenectomía y las infecciones, sobre todo la del SARS-CoV-2, se genera una gran tromboinflamación, que favorece la microtrombosis en la circulación pulmonar y también a nivel multiorgánico, con lo que se hace indispensable la profilaxis antitrombótica personalizada a las circunstancias de cada paciente.

Bibliografía:

1. B.Fatizzo et al. Autoimmune hemolytic anemia: causes and consequences. Expert Review of Clinical Immunology, 2022, Vol. 18, Nº7, 731-74. <https://doi.org/10.1080/17445019.2022.2088115>  
 2. B.Fatizzo et al. Thrombophilia screening in patients with autoimmune hemolytic anemia: a single-center analysis. Haematologica, 2026-Jun-22. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2025.298981>  
 3. B.Fatizzo et al. Intravascular hemolysis and multitransfused predict thrombosis in patients with autoimmune hemolytic anemia. J Thromb Haemost, 2022;20:1852-1855. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15757>  
 4. Grace M. Lee. Preventing infections in children and adults with asplenia. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2020(1):328-335. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000117>

## 4.17 HEMATOMAS ESPONTÁNEOS Y BICITOPENIA EN UNA MUJER JOVEN: MÁS ALLÁ DE LA CITOGENÉTICA CONVENCIONAL

ADOLFO FERNÁNDEZ SÁNCHEZ

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

XLIV CONGRESO ANUAL | XXI REUNIÓN ANUAL  
**SCLHH | SOEXHH**  
 PLASENCIA 2026

## HEMATOMAS ESPONTÁNEOS Y BICITOPENIA EN UNA MUJER JOVEN: MÁS ALLÁ DE LA CITOGENÉTICA CONVENCIONAL

Adolfo Fernández Sánchez<sup>1</sup>, Marta Cobas Rodríguez<sup>2</sup>, Josgrey Navas Acosta<sup>3</sup>, Liz Pardo Echeverría<sup>1</sup>, Janire Díaz Villafañe<sup>4</sup>, Natalia de las Heras<sup>4</sup>, David Alonso Castronuño<sup>1</sup>, Cristina de Ramón Sánchez<sup>1</sup>, Juana Ciudad<sup>5</sup>, Jordi Ribera<sup>6</sup>, Alberto Orfao<sup>5</sup>, Jesús María Hernández Rivas<sup>1</sup>, Alberto Hernández Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca; <sup>2</sup> Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela; <sup>3</sup> Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca; <sup>4</sup> Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de León; <sup>5</sup> Unidad de Citometría de Flujo, Universidad de Salamanca; <sup>6</sup> ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC), Badalona.

## Introducción

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto es una entidad infrecuente y biológicamente heterogénea en la que las alteraciones genéticas condicionan la clasificación, el pronóstico y la estrategia terapéutica.

Los reordenamientos de *KMT2A* (11q23) representan un subgrupo minoritario y de alto riesgo, con más de 100 genes *partner* descritos. La identificación de estos reordenamientos puede ser compleja cuando los estudios dirigidos iniciales resultan negativos.

Se presenta un caso clínico desafiante que ejemplifica esta dificultad diagnóstica.

## Caso clínico

Mujer de 23 años, sin antecedentes personales de interés, que consultó por la aparición progresiva de hematomas espontáneos en distintas localizaciones, asociados a astenia intensa y pérdida ponderal de aproximadamente 5 kg en los dos meses previos.

La analítica inicial mostró bicitopenia moderada (hemoglobina 9,7 g/dL y plaquetas 42.000/μL), con recuento leucocitario dentro de la normalidad y estudio de coagulación normal. En el frotis de sangre periférica se objetivó un 5% de células inmaduras de morfología linfóide, motivo por el cual se decidió ingreso y se realizó aspirado medular urgente.

La morfología de médula ósea evidenció infiltración masiva (80%) por células inmaduras compatibles con linfoblastos. El inmunofenotipo, realizado de forma centralizada dentro del protocolo PETHEMA LAL-19, fue compatible con leucemia aguda linfoblástica B de fenotipo pro-B (CD10-, CD19+, CD20-, CD22 débil+, CD34-, TdT-, CD79a débil+, CD45 débil, CD33 débil, NG2+).

El estudio mediante FISH detectó reordenamiento del gen *KMT2A* (11q23) en el 90% de las células analizadas. Sin embargo, los estudios de PCR dirigidos frente a los *partners* más frecuentes (*AFF1*, *MLLT1* y *ELL*) resultaron negativos. El cariotipo convencional mostró una translocación compleja entre los cromosomas 1 y 11 con afectación de la región 11q23, hallazgos corroborados mediante FISH con sondas de pintado cromosómico (Figura 1).

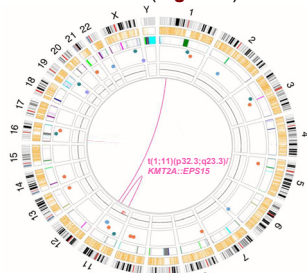


Figura 2. OGM representado mediante Circos plot, confirmando la fusión *KMT2A::EPS15*.

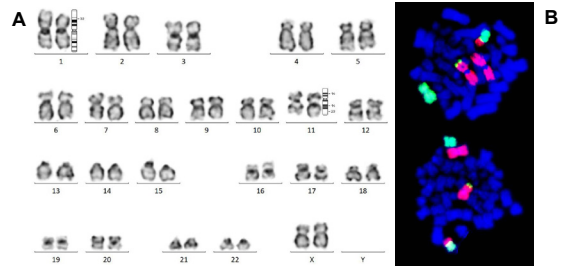


Figura 1. Cariotipo convencional con translocación compleja entre los cromosomas 1 y 11 con afectación de 11q23 (A), corroborada mediante FISH con sondas de pintado cromosómico (B).

Ante la sospecha de reordenamiento atípico, se realizó Mapeo Óptico del Genoma (OGM), identificándose la fusión *KMT2A::EPS15* (1p32) (Figura 2), posteriormente confirmada por NGS.

La paciente inició tratamiento según protocolo PETHEMA LAL-19 y, dada la presencia de reordenamiento *KMT2A*, se encuentra en evaluación para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

## Discusión y conclusiones 1-5

Los reordenamientos de *KMT2A* constituyen un subgrupo infrecuente de la LAL del adulto, caracterizado por gran heterogeneidad biológica y tradicionalmente asociado a alto riesgo. Sin embargo, la evidencia emergente sugiere que el comportamiento clínico podría no ser uniforme y depender del gen *partner* implicado.

En nuestro caso, los estudios moleculares dirigidos fueron negativos y el cariotipo convencional no permitió caracterizar completamente la alteración, evidenciando las limitaciones del abordaje diagnóstico estándar. El Mapeo Óptico del Genoma (OGM) permitió identificar la fusión *KMT2A::EPS15*, constituyendo el quinto caso descrito a nivel mundial en LAL del adulto. La descripción de casos excepcionales como este es fundamental para ampliar el conocimiento biológico de los reordenamientos de *KMT2A* y contribuir a definir su verdadero impacto pronóstico.

Este caso refuerza la necesidad de integrar técnicas genómicas avanzadas en el estudio diagnóstico de la LAL y pone de relieve la importancia de la caracterización molecular completa para una estratificación de riesgo más precisa.

**Bibliografía:** 1. Passet M, Kim R, Clappier E. Blood. 2025;145:1451–63. 2. Pagliaro L, Chen SJ, Herranz D, et al. Nat Rev Dis Primers. 2024;10:41. 3. Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. Virchows Arch. 2023;482:11–26. 4. Meyer C, Larghero P, Almeida Lopes B, et al. Leukemia. 2023;37:988–1005. 5. van Weelderen RE, Harrison CJ, Klein K, et al. Blood Adv. 2024;8:3200–13.

4.18 HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA EN UNA FAMILIA CON TENDENCIA HEMORRÁGICA.

SARA GONZÁLEZ GONZÁLEZ

Complejo Asistencial Universitario de Segovia

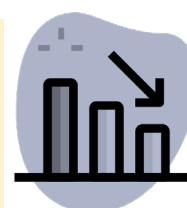
# HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA EN UNA FAMILIA CON TENDENCIA HEMORRÁGICA.

González González, Sara (1) Carvajal Altamiranda, Stefania (1) Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela (1) Martín Sanabria, Elena (1) Osorio Manyari, Miguel Ángel (1) Torres Tienza, Ana (1) García Mateo, Aránzazu (1) Galán Álvarez, María Pilar (1) Olivier Cornacchia, María del Carmen (1) Valencia Castillo, Sandra Liliانا (1) Queizán Hernández, Jose Antonio (1) Martín de Andres, Eva (1) García- Manso, María Concepción (1) Sanz Muñoz, Gisela (1) Heras Martín, Manuela (1) Herráez Albendea, María del Mar (1)

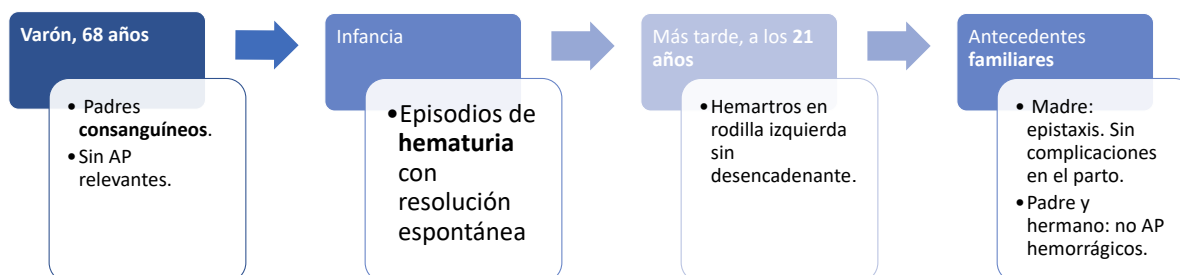
1: Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial Universitario de Segovia.

## 1. INTRODUCCIÓN

La **protrombina o FII** fue identificada inicialmente por Quick en 1947 y su deficiencia se considera una de las **coagulopatías más raras**, con una prevalencia estimada de 1 caso por cada 2.000.000 de personas (**30 familias** afectadas a nivel mundial). Su transmisión es **autosómica recesiva** y está determinada por un gen localizado en el  **cromosoma 11**. Se cree que la deficiencia completa es incompatible con la vida, y las formas más graves se han observado en individuos **doble heterocigotos**.



## 2. HISTORIA CLÍNICA



## 3. EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

El paciente fue derivado a la **consulta de trombofilia** donde se realizó un estudio básico de coagulación, donde todos los parámetros fueron normales, salvo el FII, donde se objetivó **deficiencia del mismo** (cuyos resultados se muestran en la tabla adjunta). Además, se realizó el mismo estudio a los familiares, mostrando valores dentro de la normalidad.

Con estos resultados obtenidos, el paciente fue diagnosticado **Disfunción congénita de la protrombina en homocigosis** (sustitución *Gly319Arg320-Ile321*) y los familiares en heterocigosis.



Recientemente ha sido valorado en consultas y mantiene seguimiento por hematoma en MII (imagen adjunta de ecografía de partes blandas), para el que recibió tratamiento en 1ª instancia con PFC y posteriormente con CCP, con buena evolución y mejoría de la dosificación del FII (7 → 17%).

Valores FII	
1. Paciente:	0%
2. Madre:	97%
3. Padre:	98%
4. Hermano:	58%

## 4. INTERÉS DEL CASO

La **deficiencia del factor II** (<10% en homocigotos), aunque poco frecuente, representa un desafío diagnóstico y terapéutico significativo. La realización de estudios sobre esta entidad es fundamental para mejorar su reconocimiento clínico, optimizar el abordaje terapéutico y prevenir complicaciones hemorrágicas.

### 5. Bibliografía:

- Hemostasia y trombosis en la práctica clínica. 2018. M.T. Alvarez Román, J. Soto Ortega.
- Otras coagulopatías (Inerect). Feb/Mayo. 2023. Editado el 1 de febrero de 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36810000/>
- Blombäck M, Andersson JF, editors. Essential guide to blood coagulation: Anoviz/essential. 2a ed. Nashville, TN, Estados Unidos de América: John Wiley & Sons; 2013
- Vicci L, Chavetti A, Lazzarotto I, Pizzavani MA, Rosoldova A, Polidori G. Intracranial hemorrhage in congenital factor II deficiency. Pediatr Med Clin. 1995;37(3):333-4.

4.19 IMPACTO CLÍNICO DE LA PROFILAXIS PERIÓDICA CON FACTOR VII RECOMBINANTE ACTIVADO EN EL CONTROL DE EPISODIOS HEMORRÁGICOS RECURRENTE EN PACIENTES CON TROMBOASTENIA DE GLANZMANN

PABLO GARCÍA JAÉN

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca



**Impacto clínico de la profilaxis periódica con factor VII recombinante activado en el control de episodios hemorrágicos recurrentes en pacientes con tromboastenia de Glanzmann**

Pablo García-Jaén<sup>1</sup>, Nuria Fernández-Mosteirin<sup>2</sup>, María Luisa Serrano<sup>3</sup>, Susana Riesco<sup>4</sup>, Carlos Aguilar<sup>5</sup>, David Gabaldón<sup>6</sup>, Sara Kanaan Leis<sup>3</sup>, Almudena González-Prieto<sup>6</sup>, Raquel Portugal<sup>6</sup>, María Carmen Mendoza<sup>4</sup>, Ana Hortal<sup>7</sup>, Carmen Gilabert<sup>8</sup>, Lorena Díaz-Ajenjo<sup>9</sup>, Ana Lama-Villanueva<sup>9</sup>, Alba Mei González-Galán<sup>9</sup>, Rocío Benito<sup>9</sup>, José Rivera<sup>10</sup>, José Ramón González-Parras<sup>11</sup>, José María Bastida<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Zaragoza, <sup>3</sup>Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de Soria, <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Complejo Asistencial de Soria, <sup>6</sup>Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, <sup>7</sup>Centro de Investigación del Cáncer – CSIC – Universidad de Salamanca (USAL), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España, <sup>8</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Pascual Parrilla, CIBERER-U765, Murcia, España, <sup>9</sup>Coordinadores del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAP)

**Introducción**

La **Tromboastenia de Glanzmann (TG)** es una enfermedad hemorrágica grave de difícil manejo terapéutico por los episodios hemorrágicos recurrentes que sufren los pacientes. El Factor VII recombinante activado (rFVIIa) está aprobado en pacientes refractarios/aloinmunizados a las transfusiones de plaquetas o donde las plaquetas no están fácilmente accesibles. Sin embargo, no hay evidencia suficiente de uso como profilaxis secundaria.

**Objetivos**

Describir la eficacia y la seguridad de la profilaxis secundaria con rFVIIa en pacientes con TG que presentan sangrados recurrentes y no controlados pese al tratamiento estándar.

**Métodos**

Estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional de pacientes con TG incluidos en el Registro Español de Pacientes con Alteraciones Plaquetarias Congénitas (REPLAC). El criterio de inclusión fue la necesidad de profilaxis hemostática secundaria para controlar el sangrado grave recurrente. El fenotipo hemorrágico (bleeding score, BS) se evaluó según escala ISTH-BAT. La recurrencia de sangrado se definió como la tasa anualizada de sangrado (ABR). Debido a que las variables continuas no seguían una distribución normal, fueron expresadas en mediana y rango intercuartílico. Los eventos adversos (EA) se evaluaron según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) v5.0, evaluando su frecuencia y gravedad a lo largo del estudio. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes.

**Resultados**

De los 37 pacientes con TG incluidos en **REPLAC**, se analizaron 4 pacientes que recibieron **profilaxis hemostática periódica con rFVIIa** por presentar sangrado grave recurrente (Tabla 1). La mediana de BS fue de 13,5 (9,5–18) y la ABR previa a la profilaxis fue de 3 (3–5,25). Todos los pacientes recibieron **rFVIIa** a dosis de **90 µg/kg**. Tres pacientes recibieron tratamiento dos veces por semana y una paciente recibió profilaxis mensual siguiendo un régimen cíclico coincidiendo con el período menstrual. La duración mediana de la profilaxis fue de 7,5 meses (6,75–12). En términos de reducción relativa del riesgo, la profilaxis se asoció a una **reducción mediana de la ABR del 57,1%** (p>0.05). Además, se alcanzó la **resolución del sangrado grave** en dos pacientes y la reducción de la frecuencia hemorrágica en los otros dos, considerándose clínicamente significativa. Tres pacientes alcanzaron independencia transfusional. Todos mostraron **mejoría de los niveles de hemoglobina** y del perfil férrico (Tabla 2). No se registraron eventos trombóticos ni otros eventos adversos.

**Tabla 1**

Variable	P1	P2	P3	P4
Edad actual (años)	13	47	56	36
Sexo	Varón	Mujer	Mujer	Mujer
Bleeding score	8	17	21	10
Fenotipo hemorrágico	Epistaxis Gingivorragias	SMA	Sangrado mucocutáneo Sangrado GI	SMA Gingivorragias
Refractariedad plaquetaria	No	Sí	No	No
Hb basal – VCM	9,7 g/dL – 78 fL	10,2 g/dL – 102,6 fL	11,1 g/dL – 87,1 fL	10,1 g/dL – 89,5 fL
Hierro basal – Ferritina	28 µg/dL – 42 ng/dL	50 µg/dL – 705 ng/dL	44 µg/dL – 99 ng/dL	34 µg/dL – 36 ng/dL
Sangrado grave previo	Sí	Sí	Sí	No
ABR previa a profilaxis	12	3	3	3
Motivo de inicio de la profilaxis	Epistaxis grave recurrente con shock hemorrágico	Sangrado gingival grave recurrente con anemización	Sangrado gingival y epistaxis recurrentes con anemización	Menorragia
Anticoncepción hormonal	–	Sí	No	Sí
Edad al inicio de la profilaxis (años)	11	44	56	36
Catéter venoso permanente	Sí	No	No	No
Dosis de rFVIIa (µg/kg)	90	90	90	90
Frecuencia de administración	2 veces/semana	2 veces/semana	2 veces/semana	Mensual
Uso de antifibrinolíticos al inicio de la profilaxis	Sí	Sí, AT oral 500–1000 mg/8h si sangrado	Sí, AT oral 500–1000 mg/8h si sangrado	Sí, AT oral 500–1000 mg/8h si menorragia
Suspensión de AT durante la profilaxis	No	Sí	Sí	Sí
Suplementación con hierro al inicio de la profilaxis	256 mg/24h V.O	200 mg/semana I.V	200 mg/semana I.V	200 mg/semana I.V
Modificación de la suplementación con hierro durante la profilaxis	No	Reducción a 200 mg cada 2–3 semanas	Reducción a 200 mg cada 2–3 semanas	No
Hb – VCM durante profilaxis	10,9 g/dL – 76 fL	11,7 g/dL – 102,5 fL	12,5 g/dL – 88,2 fL	12,3 g/dL – 87 fL
Hierro – Ferritina durante la profilaxis	25 µg/dL – 27 ng/dL	71 µg/dL – 442 ng/dL	55 µg/dL – 144 ng/dL	53 µg/dL – 136 ng/dL
Tratamiento hemostático local necesario ABR durante la profilaxis	N.E.	Adrenalina tópica	No	No
Sangrado grave tras el inicio de la profilaxis	3	3	3	0
Tratamiento de rescate	Sí (rFVIIa)	No	No	No
Meses en profilaxis	8	24	6	7
Profilaxis en curso	No	Sí	Sí	No
Complicaciones trombóticas	No	No	No	No

**Tabla 2**

Parámetro	Mediana	Rango intercuartílico
Hemoglobina basal (g/dL)	10,15	(10 – 10,43)
Hemoglobina durante la profilaxis (g/dL)	12	(11,5 – 12,35)
Incremento de hemoglobina (g/dL)	+1,45	(+1,35 – +1,68)
Ferritina basal (ng/mL)	70,5	(40,5 – 250,5)
Ferritina durante la profilaxis (ng/mL)	140	(108,8 – 218,5)
Incremento de ferritina (ng/mL)	+15	(–77 – +58,8)
Hierro sérico basal (µg/dL)	39	(32,5 – 45,5)
Hierro sérico durante la profilaxis (µg/dL)	54	(46 – 59)
Incremento de hierro sérico (µg/dL)	+15	(+7,5 – 19,5)

**Conclusiones**

La **profilaxis programada con rFVIIa** podría ser una estrategia segura y eficaz para reducir la carga hemorrágica en pacientes con TG que presentan sangrados recurrentes y/o graves refractarios al tratamiento estándar. La reducción observada de la ABR y la independencia transfusional sugieren un **efecto preventivo sostenido** sobre los episodios hemorrágicos y la carga global de la enfermedad. Más allá del impacto físico, la prevención de los sangrados podría traducirse en una mejora significativa de la calidad de vida de los pacientes. Son necesarios estudios prospectivos adicionales para optimizar las pautas de dosificación y definir el papel del rFVIIa en la profilaxis secundaria.

**Información de contacto**

@GarciaJaenP @JMBastidaB  
 Pablo García Jaén José María Bastida Bermejo  
 pgarciaja@saludcastillayleon.es jmbastida@saludcastillayleon.es

**Referencias**

- George J, N. Nurden, A. T., & Phillips, D. R. (1994). Molecular defects in interactions of platelets with the vessel wall. *The New England Journal of Medicine*, 31(17), 1086–1098.
- Sothi, T., Botsford, A., & Soth, M. (2015). Glanzmann's thrombasthenia: Pathogenesis, diagnosis, and current and emerging treatment options. *Journal of Blood Medicine*, 6, 219–227.
- Poon, M. C., d'Oron, R., von Depka, M., Khar, K., Nigler, C., Karalaidou, A., Huah-Kuehwa, A., & Morfini, M., for members of the International Data Collection on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Study Group. (2004). Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration in patients with Glanzmann's thrombasthenia: Results of an international survey. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2, 1096–1103.
- Poon, M. C. (2021). The use of recombinant activated factor VII in patients with Glanzmann's thrombasthenia. *Thrombosis and Haemostasis*, 121(3), 332–340.
- Obeng-Tutuah O, Tarawah A, Oskan M, Abbas-Kadir R. Obstetric and Gynaecological Challenges and Outcomes in Women and Girls With Glanzmann's Thrombasthenia. *Haemophilia*. 2025 May;31(3):509–518.
- Di Mino, G., Zitz, R., d'Oron, R., Sindlay, N., Di Mino, M. N., & Poon, M. C., for the Glanzmann Thrombasthenia Registry Investigators. (2015). The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: Treatment modalities and outcomes of non-surgical bleeding episodes. *Hematologica*, 100, 1031–1037.

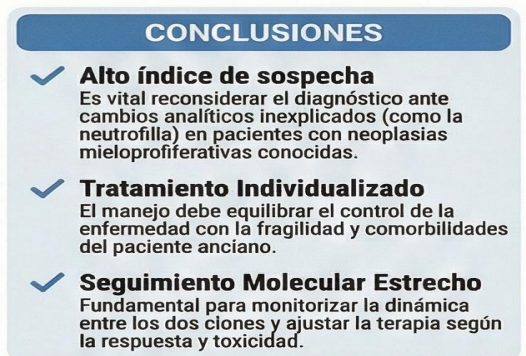
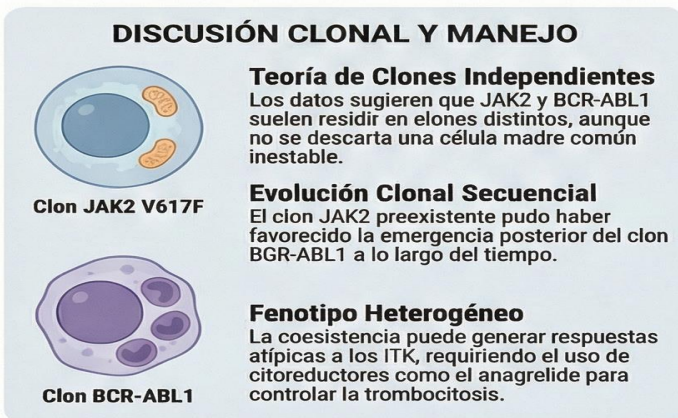
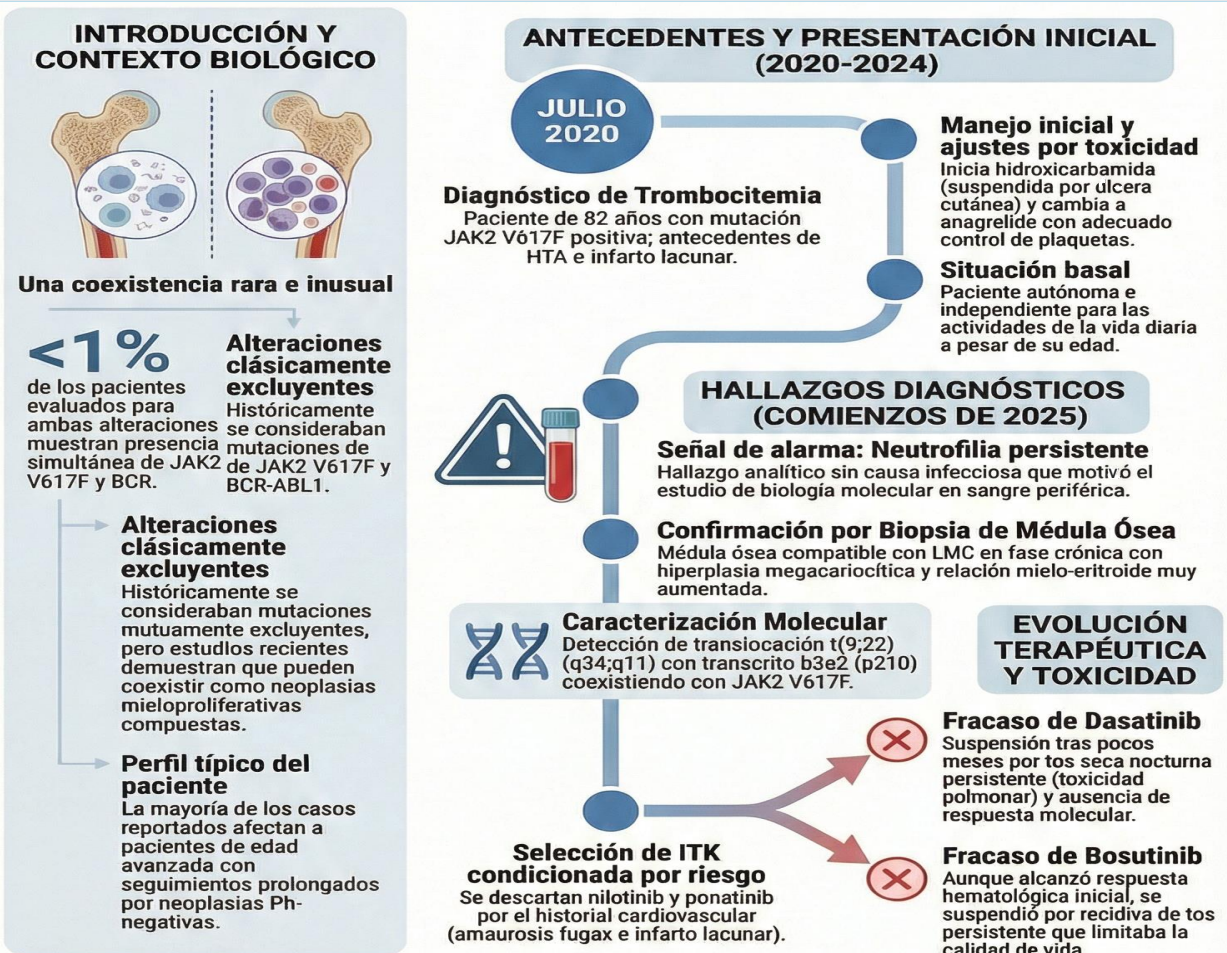
4.20 LA EXCEPCIÓN A LA REGLA: COEXISTENCIA DE JAK2 V617F Y BCR-QBL1 EN UNA LMC DE INICIO TROMBOCITÉMICO

ALEJANDRO LLOPIS GIMÉNEZ

HHospital Universitario Río Hortega, Valladolid

# Leucemia Mieloide Crónica con Inicio Trombocitémico y Mutación JAK2 V617F Preexistente: Un Reto Clínico y Clonal

Llopis Giménez, Alejandro (1) de las Heras Sacedo, Henar (1) Hernández Durán, Marta (1) Arnaú Teruel, Ruth (1) Carpizo Jiménez, Natalia (1) Campano García, Ana (1) Andrés Hernández, Noelia (1) Bourgeois, Monique (1) González Mena, Beatriz (1) Fernández Fontecha, Elena (1) Pozas Mañas, Miguel Ángel (1) Liébana Villela, Marta (1) Gutiérrez Pérez, Oliver (1) Silvestre Cristóbal, Lucía Amelia (1) Angomás Jiménez, Eduardo (1) Martín Antorán, José Manuel (1) Bonis Izquierdo, Esther (1) Cantalapiedra Díez, Alberto (1) Hospital Universitario Río Hortega



1. Zhou A, Knoche EM, Engle EK, et al. Coexistence of JAK2 V617F mutation and BCR-ABL1 translocation in myeloproliferative neoplasms: a multi-institutional study. *Leukemia Research*. 2018;69:1-7. Disponible en: PMC6008160.

2. Hussein K, Bock O, Seegers A, et al. Chronic myelogenous leukemia following JAK2 V617F-positive essential thrombocythemia: a rare combination of two different myeloproliferative neoplasms. *Annals of Hematology*. 2016;95(2):327-329. PubMed PMID: 26847954.

3. Wang W, Wang SA, Medeiros LJ. Chronic myeloid leukemia with concurrent JAK2 mutation: clinicopathologic features and implications for clonal evolution. *Modern Pathology*. 2023;36:100064. PubMed PMID: 36864712.

4. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(5):573-582. PubMed PMID: 24293258.

## 4.21 LESIONES CUTÁNEAS ERITEMATOSAS CAMBIANTES DE LARGA EVOLUCIÓN EN MUJER DE 70 AÑOS

**MONIQUE BOURGEOIS GARCIA**

Hospital Campo Grande Recoletas salud

## LESIONES CUTÁNEAS ERITEMATOSAS CAMBIANTES DE LARGA EVOLUCIÓN EN MUJER DE 70 AÑOS

### Diagnóstico y manejo prolongado de Micosis fungoide estadio T2N0M0\*\*

**Autores:** M. Bourgeois, Alejandra Blum Dominguez, Jackeline Solano Tovar, Milagros Suito Alcántara, Esther Zato Hernández.

Hospital Campo Grande, Grupo Recoletas Salud  
**Servicio de Hematología**

---

#### MOTIVO DE CONSULTA

Lesiones cutáneas eritematosas extensas de larga evolución con mala respuesta a múltiples tratamientos previos.

---

#### HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 70 años, sin antecedentes personales relevantes (no diabetes mellitus, no hipertensión arterial).

- Seguimiento dermatológico desde 2011 por lesiones cutáneas persistentes.
- Biopsias iniciales compatibles con dermatitis / eritema anular.
- En 2019, nueva biopsia compatible con micosis fungoide.
- Ausencia de síntomas B durante toda la evolución.

---

#### ANTECEDENTES HEMATOLÓGICOS Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

#### Exploración física

- Placas eritematosas extensas, descamativas y confluentes.
- Lesiones en distintas fases evolutivas.

#### Pruebas complementarias

- **Anatomía patológica (2016–2019):** infiltrado linfoide epidérmico compatible con micosis fungoide.
- **Hemograma:** cifras dentro de la normalidad.
- **LDH:** normal o discretamente elevada en fases avanzadas.
- **Citometría de flujo en sangre periférica:** inversión CD4/CD8 sin criterios de Síndrome de Sézary.

4.22 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MUTACIÓN DE TP53: SUPERVIVENCIA DE 24 MESES CON EL ESQUEMA VENAZA

MIGUEL ANGEL OSORIO MANYARI  
Complejo Asistencial de Segovia

Gerencia de Asistencia Sanitaria de Segovia



LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MUTACIÓN DE TP53: SUPERVIVENCIA DE 24 MESES CON EL ESQUEMA VENAZA



Osorio Manyari, Miguel Angel; Mendoza Zambrano, Bianca; Gonzalez Gonzalez, Sara; Carvajal Altamiranda, Stefania; Torres Tienza, Ana; Herraiz Albendea, Mar; Olivier Cornacchia, Carmen; Galán Álvarez, Pilar; García Mateo, Aranzazu; Marcellini Antonio, Shally; Valencia Castillo, Sandra; Queizán Hernández, Jose Antonio.  
Complejo Asistencial Universitario de Segovia

INTRODUCCIÓN

Las mutaciones en TP53 en la leucemia mieloide aguda (LMA) se asocian con un pronóstico desfavorable. Se ha reportado una supervivencia global (SG) media de 6,2 meses con esquemas de venetoclax combinado con hipometilantes.

Presentamos un caso de LMA con mutación TP53 que alcanzó una supervivencia de 24 meses bajo tratamiento con VENAZA.

MOTIVO DE CONSULTA Y ANTECEDENTES

**MOTIVO DE CONSULTA:** Fue remitida desde atención primaria por astenia progresiva de seis meses de evolución asociada a pancitopenia.

**ANTECEDENTES:** Mujer de 74 años, con antecedente personal de diabetes mellitus en tratamiento con insulina glargina 20 U/día.  
**EXPLORACIÓN FÍSICA:** ECOG 0, GAH 40 puntos, IMC 25 kg/m<sup>2</sup>.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

**Hemograma:** Hemoglobina 9,3 g/dL; Neutrófilos 0,46 × 10<sup>9</sup>/L; plaquetas 34 × 10<sup>9</sup>/L; blastos 7%.

**Frotis de sangre periférica:** Tres series con signos de displasia. Se observaron un 7% de blastos de morfología mieloide.

**Bioquímica:** LDH 347 U/L.

**Aspirado médula ósea:** Hipercelular, 45% de blastos de morfología mieloide, compatible con LMA sin maduración (OMS, 2022)

**CMF:** 46% blastos cMPO -/+, CD34+, CD13+, CD71 -/+, CD45 débil, HLA-DR -/+, CD7 -/+ (29%), CD117 -/+.

**FISH:** deleción de 5q y 7q asociadas a ganancia del cromosoma 8.

**BM:** NPM1, FLT3-ITD, PML/RARα, CBFβ/MYH11 y RUNX1 negativos.

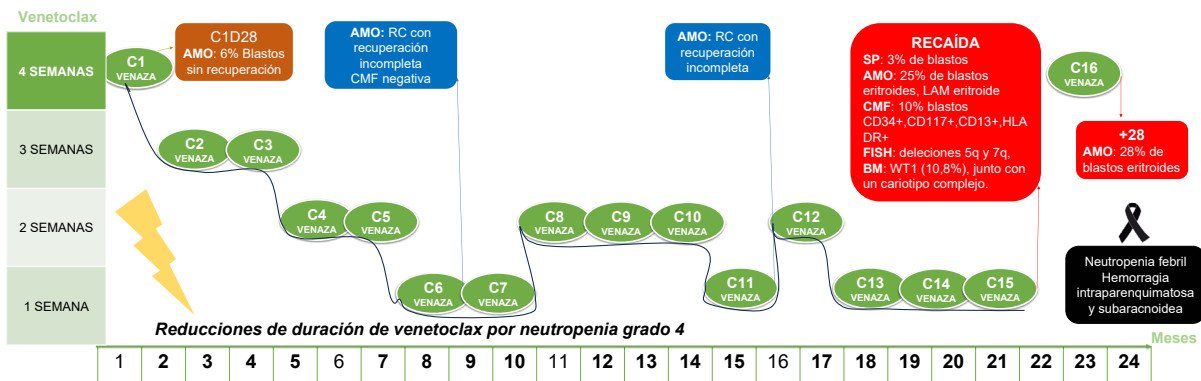
**NGS mieloide:** No mutaciones IDH1-2

TP53 c.1024C>T, p.(Arg342\*), VAF 41% (mutación nonsense)  
STAG2 c.1535-3\_1535-2insTA, VAF 16,2%.

DIAGNÓSTICO

Leucemia mieloide aguda relacionada con mielodisplasia (OMS 2022).  
Leucemia mieloide aguda con mutación TP53 (ICC 2022).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN



DISCUSIÓN

La LMA con mutación de TP53 se asocia a un pronóstico muy desfavorable y carece de un tratamiento estándar claramente eficaz. Un metaanálisis reciente comparó quimioterapia intensiva, venetoclax combinado con hipometilantes y monoterapia con hipometilantes, observando tasas de respuesta completa del 43%, 33% y 21%, respectivamente, sin diferencias significativas en la SG (medianas de 6 meses).<sup>1,2</sup>

A pesar de presentar de que el caso presentado presenta múltiples factores de mal pronóstico (cariotipo complejo, VAF similar al número de blastos sugerente de TP53 multi-hit)<sup>3,4,5</sup>, la paciente alcanzó una supervivencia de 24 meses, con una RCh durante al menos 13 meses con el esquema VENAZA.

CONCLUSIÓN

La LMA con mutación de TP53 continúa representando un reto terapéutico significativo. Sin embargo, el esquema azacitidina-venetoclax en ciertas circunstancias, aún no determinadas, podría contribuir a una prolongación de la supervivencia, como ilustra el presente caso.

BIBLIOGRAFÍA

Daver NG, Iqbal S, Renard C, et al. Treatment outcomes for newly diagnosed, treatment-naïve TP53-mutated acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):19. Published 2023 Mar 6. doi:10.1186/s13045-023-01417-5  
 Shaizad M, Amin MK, Daver NG, et al. What have we learned about TP53-mutated acute myeloid leukemia? *Blood Cancer J*. 2024;14(1):202. Published 2024 Nov 19. doi:10.1038/s41408-024-01186-5  
 Gangaj N, Karim O, Richter M, et al. Venetoclax and hypomethylating agent combination therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia: Genotype signatures for response and survival among 391 consecutive patients. *Am J Hematol*. 2024;99(2):193-202. doi:10.1002/ajh.27138  
 Fathima S, Abdelmagid M, Alsugair A, et al. Multiple TP53 Mutations in Myelodysplastic Neoplasms and Acute Myeloid Leukemia: Comparative Analysis of Survival and Risk Factors in 142 Informative Cases. *Am J Hematol*. 2025;100(6):1010-1018. doi:10.1002/ajh.27670  
 Wong TN, Link DC. Are TP53 mutations all alike? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1):321-325. doi:10.1182/hematology.2024000566  
 Dzhargiev G, Gerasimova D, Mashev I, Gavrilov V. Low-dose chemotherapy with insulin (insulin potentiation therapy) in combination with hormone therapy for treatment of castration-resistant prostate cancer. *ISRN Urol*. 2012;2012:140182. doi:10.5402/2012/140182

#### 4.23 LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO CON PRESENTACIÓN NASOFARÍNGEA ASOCIADO A MIELOMA MÚLTIPLE SMOLDERING: CASO EXCEPCIONAL Y RETO DIAGNÓSTICO

**JACKELINE SOLANO TOVAR**

Hospital Campo Grande, Grupo Recoletas Salud



### Linfoma de Células del Manto con Presentación Nasofaríngea Asociado a Mieloma Múltiple Smoldering: Caso Excepcional y Reto Diagnóstico

Solano Tovar, Jackeline; Bourgeois García, Monique; Suito Alcántara, Milagros; Zato Hernández, Esther; Blum Domínguez, Alejandra.

Hospital Campo Grande, Grupo Recoletas Salud

#### INTRODUCCIÓN

El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia B infrecuente caracterizada por la traslocación t(11;14) y la sobreexpresión de ciclina D1. Presenta afectación ganglionar y extranodal frecuente, especialmente gastrointestinal y medular.

La coexistencia con mieloma múltiple (MM) es excepcional y se describe como linfoma compuesto, generando importantes desafíos diagnósticos cuando existe plasmocitosis significativa y gammapatía monoclonal asociada.

#### OBJETIVO

Describir un caso de LCM con afectación nasofaríngea, medular y digestiva asociado a MM IgA lambda smoldering, destacando las implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

#### MÉTODOS

Reporte de caso clínico con estudio clínico, inmunofenotípico, citogenético y molecular.

Se realizaron biopsia de cavum y médula ósea, inmunofijación sérica, cadenas ligeras libres, FISH para t(11;14), estudio MYD88, PET/TC y colonoscopia.

#### RESULTADOS

Paciente con 6 meses de congestión nasal, taponamiento ótico y pérdida ponderal leve. ECOG 0, sin síntomas B.

- Biopsia de cavum: LCM no nodal, ciclina D1 difusa, Ki-67 <10%, p53 negativo.
- Médula ósea: infiltración linfocítica (20%) y plasmocitosis (8%) con atipias; FISH t(11;14) positiva; MYD88 negativo.
- Estudio sérico: IgA lambda monoclonal (0,6 g/dL), ratio κ/λ 0,07, sin criterios CRAB.
- PET/TC: afectación nasofaríngea, adenopatías de bajo metabolismo y afectación digestiva confirmada por colonoscopia. Sin lesiones líticas.

Diagnóstico final: LCM estadio IV-A y MM IgA lambda en fase smoldering.

Se inició tratamiento con rituximab, bendamustina y acalabrutinib. El MM se mantiene en observación activa.

#### CONCLUSIONES

La asociación de LCM y MM es excepcional y exige integración morfológica, inmunofenotípica y molecular para un diagnóstico preciso.

La presentación nasofaríngea constituye una forma atípica de LCM.

El tratamiento debe individualizarse priorizando la neoplasia clínicamente dominante, siendo fundamental el enfoque multidisciplinario.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Arikian EA. Mantle cell lymphoma with marked plasmacytic differentiation: two contrasting faces. Blood. 2024;143(22):2337. doi:10.1182/blood.2024024095.
2. López C. Biological and clinical determinants shaping heterogeneity in mantle cell lymphoma. Blood Advances. 2024;8(14):3652–3664.

4.24 LOCALIZACIONES EXTRAMEDULARES INFRECIENTES: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO

**BIANCA MENDOZA ZAMBRANO**

Complejo Asistencial Universitario de Segovia

# LOCALIZACIONES EXTRAMEDULARES INFRECIENTES: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO

Mendoza Zambrano, Bianca Rafaela<sup>1</sup>; Carvajal Altamiranda, Stefania<sup>1</sup>; González González, Sara<sup>1</sup>; Martín Sanabria, Elena<sup>1</sup>; Galán Álvarez, Pilar<sup>1</sup>; Torres Tienza, Ana<sup>1</sup>; Osorio Manyari, Miguel Angel<sup>1</sup>; García Mateo, Aranzazu<sup>1</sup>; Herráez Albendea, Mari<sup>1</sup>; Valencia Castillo, Sandra (1); Marcellini Antonio, Shally<sup>1</sup>; Olivier Cornacchia, Carmen<sup>1</sup>; Queizán Hernández, Jose Antonio<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Complejo Asistencial Universitario de Segovia

## INTRODUCCION

El sarcoma mieloide (SM) es una manifestación extramedular infrecuente de la leucemia mieloide aguda (LMA), caracterizada por infiltración de tejidos por blastos mieloides. Puede aparecer sin afectación medular evidente y simular otras neoplasias, dificultando el diagnóstico. Presentamos un caso de recaída tardía de LMA con afectación extramedular en localizaciones inusuales.

● **Motivo de consulta:** Varón de 62 años que acude por vómitos biliosos, fracaso renal agudo, masa cervical.

● **Antecedentes Oncohematológicos:**

2001	LNH Folicular grado III → CHOP (RC)
2005	Recaída LDCGB → R-ESHAP + Posterior auto-TPH (RC 10 años)
2016	LMA secundaria (trisomía 8, mutaciones IDH2, RUNX1, DNMT3A, BCOR) → Esquema 3+7 + Alo-TPH.
2023	1º Recaída de LMA como Sarcoma mieloide testicular → Orquiectomía + FLAGIDA

● **Exploración física:** Adenopatía laterocervical derecha 4-5 × 3 cm, dura, inmóvil.

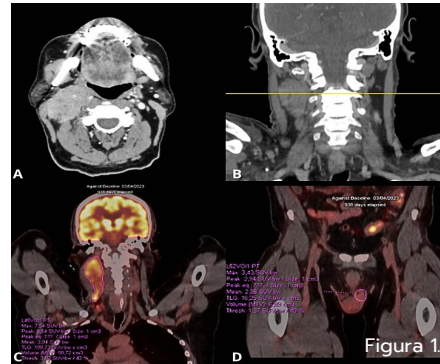


Figura 1.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Analítica:** Hemograma normal; Creatinina: 4.25 mg/dL (FGe: 14 ml/min)
- **TC:** Masa laterocervical derecha con colapso de la vena yugular interna y adenopatías regionales., hidronefrosis grado IV/IV (Figura 1).
- **PET-TAC:** mayor captación en región ganglionar cervical derecha (SUVmax 7.5), captación escrotal (SUVmax 3.4) (Figura 2).
- **Histopatología:** Biopsias ganglionar y escrotal compatible con SM.

### Inmunofenotipo

Positivo: CD34, CD117, CD45, CD43, CD33, CD99, CD123.  
Negativo: Marcadores linfoides.

- **Aspirado de médula ósea:** Infiltración focal e intersticial con 24% de blastos (figura 2).
- **Citogenética:** FISH → Pérdida 5q. Cariotipo complejo y monosomal. IDH2 mutado, adquisición NF1

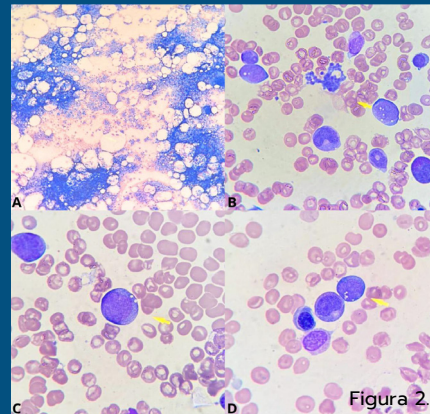


Figura 2.

● **Diagnóstico:** LMA secundaria a terapia (OMS 2022) con afectación extramedular ganglionar y escrotal.

● **Evolución y tratamiento:** Limitado por disfunción cardíaca (FEVI: 26%) y deterioro función renal, no fue candidato a nuevo Alo-TPH. Recibió 1 ciclo de VENZA con progresión de la enfermedad.

## DISCUSION

- Las recaídas extramedulares ocurren en 2–12% de LMA, más frecuentes post-trasplante. El testículo constituye un “sitio santuario”, favoreciendo la persistencia leucémica y dificultando el control inmunológico. El hemograma normal puede retrasar el diagnóstico. Por otro lado, el PET-TC es sensible pero no específico: **la biopsia es imprescindible**. Hasta 76% de pacientes presentan afectación medular concomitante.
- En conclusión, se debe mantener alta sospecha clínica en las recaídas extramedulares, biopsiar las lesiones y evaluar la médula ósea para un diagnóstico precoz y un manejo adecuado. Aún se necesita investigar las mejores alternativas terapéuticas para casos complejos como este.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Shatilova A, Budaeva I, Matvienko I, et al. Myeloid sarcoma or extramedullary acute myeloid leukemia: experience in managing a single-centre cohort. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):3456.
2. Zorn KE, Cunningham AM, Meyer AE, et al. Pediatric myeloid sarcoma: more than just a chloroma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(5):1443.
3. Alhashim N, Aljurf M, Hassanein M, et al. Extramedullary relapses after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(8):1034-7.
4. Loscocco GG, Vannucchi AM. Myeloid sarcoma: more and less than a distinct entity. *Ann Hematol*. 2023;102(8):1869-87.
5. Käyser S, Sanber K, Marconi G, et al. Outcome of adult AML patients with extramedullary disease treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Haematologica*. 2024;109(11):3621-6.
6. Evaluation of trends and prognosis over time in patients with AML relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplant reveals

4.25 LOS INSABORES DE LA TRADICIÓN

ANDREA MARTÍN GARCÍA

Hospital Universitario de León



LOS INSABORES DE LA TRADICIÓN



Martín García, Andrea; Vidán Estévez, Julia; Díaz Villafañe, Janire; Echevarría Lorenzo, Leyre; Francisco Ravelo Melchor, Eloy; Bonache Castejón, Nakaire; Rodríguez García, José Antonio. Unidad de Eritropatología. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Servicio Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de León

INTRODUCCIÓN

La anemia es muy frecuente en la infancia y adolescencia, siendo la anemia ferropénica la causa más común de anemia microcítica a nivel mundial. En la adolescencia aumentan los requerimientos de hierro por el crecimiento, el aumento de masa muscular, el volumen sanguíneo y las pérdidas menstruales, junto con hábitos dietéticos inadecuados. El tratamiento principal es el hierro oral, pero si no hay respuesta deben descartarse causas de malabsorción y otras etiologías menos frecuentes como hemoglobinopatías o trastornos hereditarios.

MOTIVO CONSULTA

Varón de 15 años, derivado desde el Servicio de Medicina Interna y Servicio de Digestivo por anemia microcítica persistente no aclarada.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Buen estado general, normohidratado y normocoloreado, con discreta palidez cutaneomucosa. No se objetivaron adenopatías, visceromegalias ni signos de sangrado activo. La exploración abdominal fue normal y no se evidenciaron signos de malnutrición.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

**Hemograma:** Leucocitos 5.600/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 9,7 g/dl, VCM 56,7fl, Retis 1,3%, plaquetas 323.000/mm<sup>3</sup>. Frotis normal. Índice Mentzer >10.  
**Bioquímica:** Ferritina 4 ng/mL, Índice de saturación de transferrina (IST) del 3–5%, hierro sérico 11 µg/dLy transferrina 371 mg/d. Compatible con ferropenia.  
**Estudio de enfermedad celíaca:** genética: presencia de haplotipos HLA DQ2 y DQ8. Serologías: anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso negativos.  
**Estudio de hemoglobinopatías:** Electroforesis de hemoglobina con Hb A2 descendida (1,7%) y Hb F <0,5%, sin hallazgos compatibles con talasemia u otras hemoglobinopatías.  
**Estudio para descartar malabsorción:** serologías de enfermedad inflamatoria intestinal y Ag helicobacter pylori negativo.  
**Biopsia duodenal:** aumento de linfocitos intraepiteliales.  
**Biopsia gástrica:** aumento de infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario en lámina propia.

DISCUSIÓN

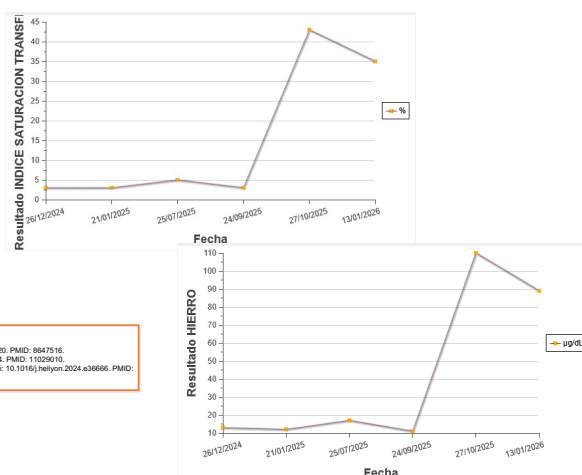
Presentamos el caso de un adolescente de 15 años con anemia ferropénica refractaria al hierro oral, en el que se descartaron causas orgánicas de malabsorción como celiaquía, infección por *Helicobacter pylori*, enfermedad inflamatoria intestinal y hemoglobinopatías. Ante la ausencia de hallazgos concluyentes, una anamnesis dirigida reveló un consumo crónico elevado de té verde, no identificado inicialmente como factor relevante. Los polifenoles (taninos) del té forman complejos insolubles con el hierro no hemo, reduciendo su absorción hasta en un 60–70%, especialmente en adolescentes con mayores requerimientos. La retirada del té y la administración de hierro intravenoso lograron la normalización hematológica, confirmando el hábito dietético como causa principal.

CONCLUSIÓN

- Este caso destaca la importancia de investigar los hábitos dietéticos y culturales en la anemia ferropénica refractaria, identificando factores reversibles como el consumo excesivo de té.
- Una anamnesis dirigida puede evitar pruebas invasivas y retrasos diagnósticos innecesarios.
- El abordaje en adolescentes debe ser integral e incluir educación nutricional para optimizar la absorción de hierro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gabrilli GB, De Sandro G. Excessive tea consumption can inhibit the efficacy of oral iron treatment in iron-deficiency anemia. *Haematologica*. 1995 Nov;Dec;80(6):518-20. PMID: 8647516.
2. Zipp M, Kivimäki O, Tibungu LB. Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009 Sep;49(5):371-98. doi: 10.1080/10408690903198914. PMID: 11029010.
3. He Y, Chen J. Severe iron-deficiency anemia after short-term moderate consumption of green tea in woman: A rare case report. *Heliyon*. 2024 Aug 22;10(17):e36666. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e36666. PMID: 39263133; PMCID: PMC11387339.



4.26 MIELOFIBROSIS: EXPERIENCIAS Y NECESIDADES DE HEMATÓLOGOS Y PACIENTES. ANÁLISIS DE LA RELEVANCIA DE LA PRESENCIA DE ANEMIA EN LA ACTUALIDAD

NATALIA DE LAS HERAS RODRÍGUEZ

Hospital Universitario de León

# Mielofibrosis: experiencias y necesidades de hematólogos y pacientes. Análisis de la relevancia de la presencia de anemia en la actualidad.

Natalia de las Heras<sup>1</sup>, Francisco Eloy Ravelo<sup>1</sup>, Carlos Yubero<sup>2</sup>.

1. Hospital Universitario de León. 2. Departamento médico GSK.

**Introducción:** Muchas de las manifestaciones de la mielofibrosis, incluyendo la anemia, son debilitantes e impactan en la supervivencia. Las opciones terapéuticas disponibles son limitadas, principalmente inhibidores de JAK, cuyos efectos adversos pueden agravar las citopenias.



**Objetivo:** Profundizar en las experiencias de los pacientes con mielofibrosis y de los hematólogos que la manejan, para identificar necesidades no cubiertas.

**Material y Métodos:** Estudio de mercado (España; 2023) mediante entrevistas en profundidad (videollamadas; 60min) y un diario a hematólogos y pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib, con anemia en algún momento de la enfermedad.

HEMATÓLOGOS (n= 20)		PACIENTES CON MF (n= 8)	
<b>Zona geográfica</b>			
C.A. Madrid, 4		C.A. Madrid, 3	
Cataluña, 4		Cataluña, 1	
C.A. Valencia, 4		C.A. Valencia, 1	
Andalucía, 4		Andalucía, 2	
País Vasco-Asturias, 4		Galicia, 1	
<b>Edad, media (rango), años:</b>			
46,1 (37-59)		58,6 (43-83)	
Experiencia, años	16,5	Tiempo desde el diagnóstico de MF, años	7,2
Consulta monográfica de NMP, n (%)	11 (55)	Forman parte o colaboran con asociación, n	2
N de pacientes en seguimiento el último año, media,	14,2: - MFP, 7,7 - MFS, 6,5	MFP, n	6
N de pacientes tratados con ruxolitinib el último año, media (%)	7,6 (53)	MFS, n	2

Abreviaturas: C.A., Comunidad Autónoma; DT., dependencia transfusional, n, número; MF, mielofibrosis

Tabla 1: Características de los hematólogos y pacientes entrevistados.

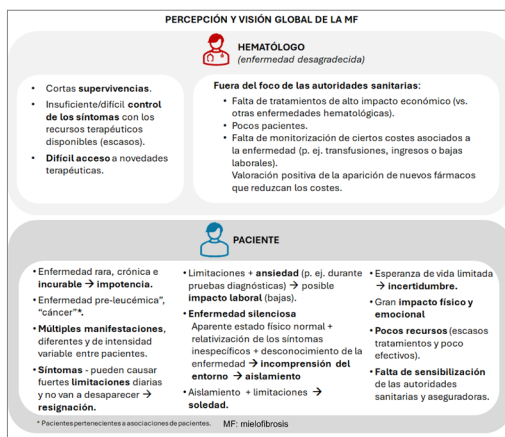
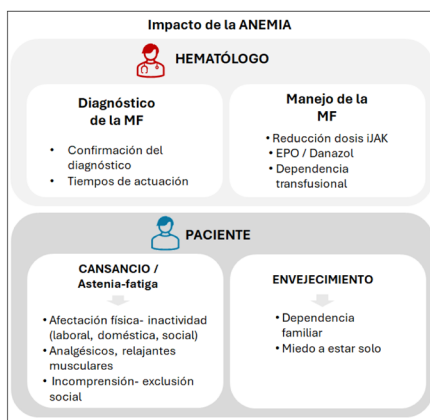


Figura 1: Principales aspectos de la mielofibrosis destacados por los hematólogos y los pacientes



Abreviaturas: EPO, eritropoyetina; iJAK, inhibidor de las quinasas Janus (iJAK); MF, mielofibrosis

Figura 2: Impacto de la anemia en la mielofibrosis según los hematólogos y los pacientes

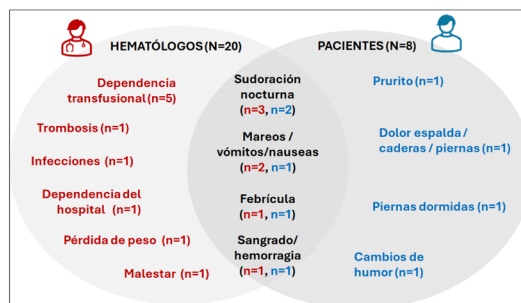


Figura 3: Manifestaciones principales de la mielofibrosis distintas a la esplenomegalia y a la anemia destacadas por hematólogos y pacientes

Los clínicos consideran la esplenomegalia (n=15) y la anemia (n=12) como las principales manifestaciones a controlar. Los pacientes subrayan la astenia y los síntomas como las manifestaciones más limitantes. Muchas otras manifestaciones son señaladas en ambos grupos, reflejando la heterogeneidad de esta enfermedad.

**Conclusión:** a la espera de nuevos fármacos que consigan curar o, al menos, modificar la historia natural de la enfermedad, los inhibidores de JAK constituyen el tratamiento de elección en la MF, y escoger uno u otro dependerá de la presencia de citopenias y de las comorbilidades de nuestro paciente. Los cambios en el manejo de los pacientes con MF, con la llegada de momelotinib y la posible llegada de futuras opciones, podrían modificar las necesidades tanto de hematólogos como de pacientes, debiéndose contemplar futuros estudios para continuar mejorando el manejo de la MF.

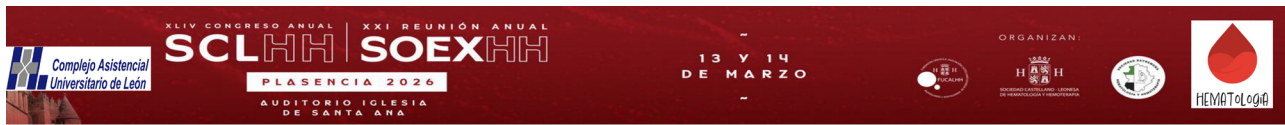
**Agradecimientos:** Los autores agradecen a los hematólogos, a los pacientes de Asociación de Afectados por Neoplasias Mieloproliferativas (MPN) y sus familias la participación en este estudio.

**Financiación:** Este estudio ha sido financiado por GSK. Se ha recibido apoyo para la redacción médica de parte de PSYMA.

4.27 PAPEL DEL SEGUNDO TAPH EN EL MIELOMA EN RECAÍDA.

VIRGINIA JANÓ FERNÁNDEZ

Complejo Asistencial Universitario de León



PAPEL DEL SEGUNDO TAPH EN EL MIELOMA EN RECAÍDA.

Jano Fernández V., Martín García A., Echevarría Lorenzo L., Escalante Barrigón F., Padilla Conejo I., Diaz Villafañe J., Francisco Ravelo, M.E., Benavente Herrero, M. J., Cabacino Ibañez A., De las Heras Rodríguez N., Castellanos Alonso M., Suárez Marcos N., Almela Gallego A., Rodríguez García J.A.

Complejo Asistencial Universitario de León.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por su curso crónico y la necesidad de tratamientos secuenciales.

El TAPH, continúa formando parte de la primera línea de tratamiento para los pacientes candidatos al mismo.

En cuanto al MM en recaída, su manejo ha variado drásticamente en la última década, con el desarrollo de los nuevos agentes de tratamiento. Sin embargo, la realización de un segundo TAPH es todavía una opción válida, y con buenos resultados para un grupo seleccionado de pacientes.

OBJETIVOS

- Objetivos primarios: calcular la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión de una cohorte de pacientes que recibieron un 2º TAPH en nuestro centro.
- Objetivos secundarios: analizar la tasa de respuesta y el análisis de la toxicidad, así como la tasa de mortalidad relacionada con el trasplante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo y unicéntrico, que incluyó a veinte pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que recibieron un segundo TAPH entre los años 2014 y 2023, excluyéndose aquellos casos en los que el segundo trasplante fue realizado en modalidad en tándem.

CONCLUSIONES

El segundo TAPH constituye una alternativa terapéutica segura y potencialmente eficaz en pacientes seleccionados, pudiendo ofrecer en algunos casos una SLP superior a la obtenida tras el primer procedimiento. Factores tales como la respuesta al tratamiento previo, la duración de la remisión y la tolerancia al procedimiento deberán ser tenidos en cuenta a la hora de la selección.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES.

Sexo masculino	8	40%
Edad al TAPH (años), mediana (rango)	57 (46-63)	
ISS		
- I	8	- 40%
- II	11	- 55%
- III	1	- 5%
ISS-R		
- I	6	- 30%
- II	13	- 65%
- III	1	- 5%
Régimen de inducción		
- Bortezomib/dexametasona	9	- 45%
- Bortezomib /bendamidina/dexametasona	5	- 25%
- Bortezomib /lenalidomida/dexametasona	2	- 10%
- Bortezomib/ciclofosfamida/melfalan/prednisona	1	- 5%
- Vincristina/adriamicina/dexametasona	3	- 15%
Mantenimiento tras primer TAPH		
- No	14	- 70%
- SI		
o Lenalidomida/dexametasona	4	- 20%
o tiorfotomodrona	1	- 5%
o buparomib/lenalidomida	1	- 5%
Número de líneas previas al 2º TAPH		
- 1	17	- 85%
- 2	3	- 15%
Régimen de reintroducción		
- Carfilzomib/lenalidomida/dexametasona	5	- 25%
- Bortezomib /bendamidina/dexametasona	8	- 40%
- Bortezomib /dexametasona	4	- 20%
- Carfilzomib/ciclofosfamida/dexametasona	2	- 10%
- Isatuzumab/carfilzomib/dexametasona	1	- 5%
Situación de la enfermedad previa al 2º TAPH		
- RP	2	- 10%
- MBRP	6	- 30%
- RC	12	- 60%
EMR previa al TAPH		
- Negativa	10	- 50%
- Positiva	10	- 50%
ISS en el 2º TAPH		
- I	17	- 85%
- II	3	- 15%
- III	0	- 0%
ISS-R en el 2º TAPH		
- I	12	- 60%
- II	8	- 40%
- III	0	- 0%
Terapia de mantenimiento tras el 2º TAPH		
- No	8	- 40%
- SI		
o Lenalidomida	9	- 45%
o Bortezomib	2	- 10%
o Isatuzumab/carfilzomib/dexametasona	1	- 5%
EMR tras el 2º TAPSE		
- Negativa	11	- 55%
- Positiva	5	- 25%
- No disponible	4	- 20%
Recaída tras el 2º TAPH		
- No	10	- 50%
- SI	10	- 50%

SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Con una mediana de seguimiento de 61.9 meses tras el segundo TAPH, la mediana de SG no fue alcanzada y la mediana de la SLP fue de 53.9 meses (figura 1), frente a los 45.7 meses tras el primer procedimiento de TAPH.

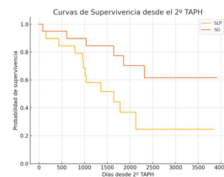


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

TOXICIDAD Y MORALIDAD RELACIONADA CON EL TAPH.

Se registraron eventos de grado ≥3 en cuatro pacientes, consistentes en mucositis. Uno de ellos presentó además toxicidad hepática de grado 4. En cuanto a la mortalidad relacionada con el TAPH, fue del 5%, dado el fallecimiento de un paciente debido a neumonía por COVID 19, a los tres meses del procedimiento

EVALUACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS.

Se evaluaron los siguientes factores pronósticos de progresión tras el doble TAPH mediante regresión de Cox: el ISS-R, la respuesta de la enfermedad previa al TAPH, el tener citogenética adversa y el uso de mantenimiento después del primer TAPH. Ninguna variable fue estadísticamente significativa, probablemente en relación al bajo número de eventos, aunque se observó una tendencia a mayor riesgo de progresión en aquellos pacientes con citogenética adversa (p: 0.06).

4.28 PRESENTACIÓN DE LINFOMA B AGRESIVO CON SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO ASOCIADO: IMPACTO DEL ÍNDICE OHI Y MANEJO CON ETOPÓSIDO

MARTA HERNÁNDEZ DURÁN

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

## PRESENTACIÓN DE LINFOMA B AGRESIVO CON SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO ASOCIADO: IMPACTO DEL ÍNDICE OHI Y MANEJO CON ETOPÓSIDO

Hernández Durán, Marta; Llopis Giménez, Alejandro; de las Heras Sacado, Henar; Arnau Teruel, Ruth; Diaz Villareal, Sara Anabel; Carpizo Jiménez, Natalia; Liébana Villela, Marta; Campano García, Ana; Andrés Hernández, Noelia; González Mena, Beatriz; Silvestre Cristóbal, Lucía Amelia, Bourgeois, Monique Liliane; Gutiérrez Pérez, Oliver Norberto; Bonis Izquierdo, Esther; Martín Antorán, José Manuel; Angomás Jiménez, Eduardo Bernabé; Pozas Mañas, Miguel Ángel; Fernández Fontecha, Elena María; Torres Nieto, María Angeles; Cantalapiedra Díez, Alberto

HOSPITAL RÍO HORTEGA (VALLADOLID)

### MOTIVO DE CONSULTA

Síndrome febril persistente



### ENFERMEDAD ACTUAL

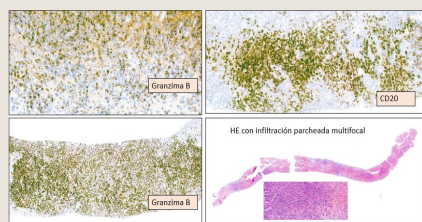
Varón de 21 años, sin antecedentes personales de interés, con síndrome febril persistente de más de un mes de evolución, afectación sistémica en pruebas de imagen y datos activación macrofágica

Regular estado general  
Palidez cutánea  
Abdomen doloroso a la palpación en epigastrio y hepatoesplenomegalia

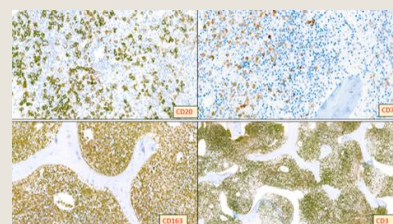
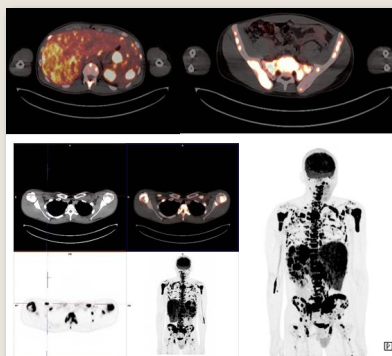
Pancitopenia progresiva  
Alteración perfil hepático  
Hipertrigliceridemia  
Hiperferritinemia  
Elevación CD25 e IL-2

Adenopatías supra e infra diafragmáticas  
Infiltración hepática, esplénica y ósea

**BIOPSIA MEDULAR**  
Infiltrado linfohistiocitario T de predominio CD8+, asociado a infiltración por células B neoplásicas, con predominio histiocitario CD68+/CD163+ mielofibrosis grado 3



**BIOPSIA HEPÁTICA**  
Infiltración portal y periportal linfohistiocitario CD68+/CD163+ denso, con abundantes linfocitos T CD8+ citotóxicos (Granzima B+), junto con células B grandes CD20+, PAX5+, BCL6+ y OCT2+

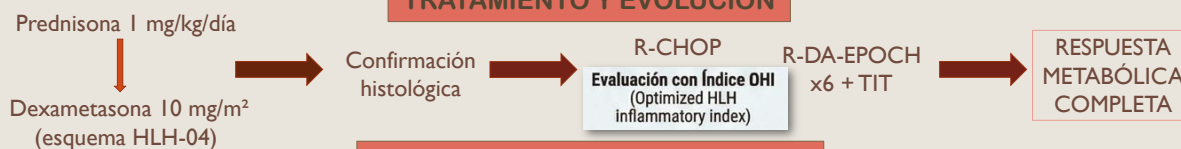


≥5 criterios diagnósticos HLH-04

### DIAGNÓSTICO

Linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande con síndrome hemofagocítico asociado IPI 4 (alto riesgo). R-IPI con ≥ 3 factores adversos. CNS-IPI de alto riesgo

### TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN



### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- El SHF asociado a linfoma es una complicación infrecuente pero grave y con elevada mortalidad; en el linfoma B difuso de células grandes puede ser forma de presentación inicial y dificultar el diagnóstico
- Se asocia a mayor agresividad clínica (hepatoesplenomegalia, citopenias, hiperinflamación) y peor pronóstico
- Se requieren estrategias terapéuticas intensificadas dirigidas tanto al control tumoral como a la hiperinflamación
- Los corticoides en monoterapia son insuficientes; el etopósido ha demostrado un papel clave, al inducir apoptosis de linfocitos T activados y macrófagos, favoreciendo el control del proceso inflamatorio con reducción significativa de la mortalidad, mejores resultados clínicos y mayor tasa de respuestas sostenidas
- El Optimized HLH Inflammatory (OHI) index se ha propuesto como una herramienta pronóstica útil para identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad temprana y aquellos que se benefician de forma significativa del tratamiento con etopósido, con mejoría de la supervivencia global
- En el caso presentado, la intensificación con etopósido logró respuesta completa y sostenida

1. Zhu L, Xiong M, Wang Z, Li L, He J, Wang L et al. The clinical features and outcomes of aggressive large B cell lymphoma with concomitant hemophagocytic lymphohistiocytosis at diagnosis. Ann Hematol [Internet]. 2025;104(9):4691–700.
2. Gao T, Suolintiken D, Yang C, Wu C, He L, Wang Y. Assessing the effectiveness of etoposide treatment in adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med [Internet]. 2025;25(1).
3. Song Y, Wang Y, Wang J, Wang Z. Etoposide plays an important role in treatment of lymphoma associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood [Internet]. 2019;134(Supplement\_1):5341–5341.
4. Zoref-Lorenz A, Murakami J, Gurion R, Iyer SP, Abadi U, Cohen I, et al. The OHI index predicts early mortality from organ dysfunction and survival benefit from etoposide in patients with lymphoma. Blood Adv [Internet]. 2025;9(17):4515–25.



4.29 PRURITO INTENSO E HIPEREOSINOFILIA: MÁS ALLÁ DE UNA CAUSA REACTIVA

MARIA DEL CARMEN CAMBERO MELENDEZ

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

## Prurito intenso e hipereosinofilia: Más allá de una causa reactiva

Camero Meléndez, MC; Cobos González, E; Jurado Vinteño, E; Hurtado Villanueva, A; Fernández Prieto, I; Expósito Daza, S; Casado Calderón, MS; López-Santamaría Castro, C; Crespo Núñez, C; Valdivielso López, A; Moreno Risco, MB; Delgado Casado, E; Cabañillas Núñez, MY; Varea Calero, D; De La Maya Retamar, MD; Ramos Fernández de Soria, R; Groiss Buiza, J; Rincón Ferrari, MR; Campano Val, J; Alonso Escobar, MN; Vagace Valero, JM  
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

### INTRODUCCIÓN

- Eosinofilia**
  - Hallazgo frecuente
  - >500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>
- Hipereosinofilia**
  - Hallazgo infrecuente
  - >1500 eosinófilos/mm<sup>3</sup> de forma **persistente** (2 determinaciones separadas al menos 2 semanas)
- Síndrome hipereosinofílico**
  - Hipereosinofilia sostenida, asociada a **daño orgánico** atribuible a **infiltración tisular**.
  - Etiología amplia: incluye causas reactivas, clonales y neoplásicas.

El diagnóstico diferencial es **complejo** y requiere **evaluación exhaustiva**, ya que manifestaciones como rash cutáneo, afectación sistémica o adenopatías pueden solaparse entre procesos benignos, infecciosos, reacciones medicamentosas y neoplasias hematológicas, retrasando el diagnóstico definitivo.

### HISTORIA CLÍNICA: ANTECEDENTES PERSONALES Y MOTIVO DE CONSULTA

Varón 68 años, fumador de 20 cigarrillos/día.

- Renal:** Enfermedad Renal Crónica avanzada en hemodiálisis (desde 2022).
- Cardiovascular:** HTA, cardiopatía hipertensiva incipiente.
- Pulmonar:** EPOC, Tuberculosis tratada (adenopatías hilares/mediastínicas residuales).
- Oncológico:** Tumor vesical T1G3 (tratado con BCG en 2023, en remisión).

Motivo de consulta: prurito y lesiones cutáneas.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS, EVOLUCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

**Junio:** Inicio del cuadro

**Agosto:** Progresión cutánea y sistémica

**Septiembre:** Afectación linfática

**Octubre:** Fase crítica de lesiones

#### Dinámica de la Hipereosinofilia (Gráfico de Líneas)

#### Cronología de Ingresos y Especialistas e Hitos Hospitalarios

**Junio**  
Inicio del manejo sintomático  
Se pautan antihistamínicos (hidroxicina, bilastina) y gabapentina sin observar mejoría clínica.

**Junio-Julio**  
Hipótesis de prurito urémico  
Administración de cromoglicato sódico, montelukast y primer cambio de filtro de diálisis.

**Agosto**  
Primer ingreso y corticoterapia  
Inicio de corticoides sistémicos (0,5 mg/kg) ante la aparición de exantema y fiebre.

**Septiembre**  
Sospecha de Dress/Toxicodermia  
Retirada de fármacos, nuevos cambios en diálisis y ajuste de prednisona y pregabalina

**Septiembre-Octubre**  
Cobertura antimicrobiana  
Tres semanas de antibióticos y aciclovir.

**Octubre: Diagnóstico Definitivo**  
Estudios de médula ósea, PET-TC y Biopsia ganglionar axilar (23 de oct.) que confirma Linfoma T periférico GATA 3+.

### CONCLUSIONES

La hipereosinofilia puede suponer un importante reto diagnóstico, especialmente en pacientes con comorbilidades complejas, ya que puede ser secundaria a múltiples causas reactivas, alérgicas, infecciosas o neoplásicas. En el caso presentado, el prurito intenso y el exantema cutáneo se interpretaron inicialmente en el contexto de la enfermedad renal crónica en hemodiálisis, planteándose como primera hipótesis prurito urémico, diagnóstico frecuente en estos pacientes.

La ausencia de respuesta a tratamiento antihistamínico y corticoideo, junto con el empeoramiento tras las sesiones de diálisis, llevó a considerar una toxicodermia o reacción de hipersensibilidad, orientando hacia una etiología clonal. El caso resultó especialmente controvertido para Medicina Interna por su presentación atípica y curso fluctuante, siendo imprescindible el papel de Hematología, que insistió en la necesidad de realizar una biopsia ganglionar como única vía para alcanzar un diagnóstico definitivo. Finalmente, el estudio histológico confirmó un linfoma de células T no especificado (GATA 3+), que explicaba de forma unificadora la hipereosinofilia y la clínica sistémica.

### BIBLIOGRAFÍA

- Carnejo Gómez-Tarragona G, Garrote Ordeig M, Pérez Encinas M, Sebastián Pérez E. Eosinofilia y neoplasias mieloproliferativas infrecuentes. En: Manual GEMFIN 2025. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (GEMFIN); 2025. p.143.
- Lone WS, Yu J, Liu X, et al. Cooperative role of distinctive TP53 and PTEN combined loss in the peripheral T cell lymphoma-GATA3 molecular subgroup. Sci Adv. 2025.
- Imagen de cronología realizada con NoteBookLM.

4.30 SERIE DE 2 CASOS DE LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA T TCL

**PILAR FUERTES GARCÍA**

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

# SERIE DE 2 CASOS DE LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA T TCL1-



<sup>1</sup>Fuertes García, Pilar; <sup>2</sup>León Gamazo, Marina; <sup>3</sup>Barrios Rodríguez, Scarlet Betzabeth; <sup>4</sup>González Resina, Rita; <sup>5</sup>Herráez Rodríguez, Susana; <sup>6</sup>Peñarrubia Ponce, María Jesús.

<sup>2</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

## INTRODUCCIÓN

La leucemia prolinfocítica T (LPT) es una neoplasia de células T maduras extremadamente rara (2% de leucemias linfoides en adultos) y generalmente agresiva. Aunque el reordenamiento de *TCL1A* o *MTCP1* se considera el evento inicial, existe una variante **TCL1 negativa** que plantea desafíos diagnósticos significativos al no cumplir estrictamente los criterios de la WHO 2022.

## CASOS CLÍNICOS

**Perfil 1: Evolución Indolente**  
(Caso Clínico 1)

**2017: Diagnóstico Incidental**  
Varón de 65 años (9.000 leucocitos)

7 Años de Estabilidad Clínica | 2024: Progresión

**Progresión y Citogenética Clave**

Leucocitos: 82.000/μL | t(14q11.2) En el 95% de linfocitos

**Confirmación por Inmunohistoquímica**

TCL1 negativo | TRA/D positivo

Infiltración medular del 86,8% de linfocitos monoclonales

**Perfil 2: Presentación Agresiva**  
(Caso Clínico 2)

**Debut Explosivo y Sintomático**  
Varón de 51 años. Adenopatías cervicales rápidas. Eritrodermia y Edema Facial/Cervical por compresión.

**Marcadores de Alta Carga Tumoral**

Progresión Analítica Acelerada

Leucocitos: 150.000/μL | LDH: 700 U/L

**Estrategia de Rescate: Alemtuzumab + Cladribina**

Alemtuzumab (anti-CD52) | Cladribina IV

Logró la respuesta necesaria para proceder al trasplante alogénico tras progresión con monoterapia.

**Meta Final Compartida**

Trasplante de Médula Ósea (TMO) Alogénico

Objetivo del tratamiento médico es servir de puente hacia el TMO alogénico.

## DISCUSIÓN

La LPT hoy en día es un desafío diagnóstico ya que la clasificación **WHO 2022** exige la presencia de *TCL1A/MTCP1* como criterio esencial, sin embargo, el **Grupo de Estudio Internacional de LPT** propone incluir casos negativos si presentan:

1. Inmunofenotipo compatible (frecuentemente **CD4+/CD8-** en casos TCL1-).
2. Anomalías citogenéticas típicas (cromosomas 8, 11, 5, 12, 13 o 22) o **cariotipo complejo**.
3. Evidencia de clonalidad T y afectación orgánica (esplenomegalia, adenopatías).

Por otro lado, como hemos visto en ambos casos el Alemtuzumab (anti-CD52) es la piedra angular del tratamiento. No obstante, en casos de progresión o alta carga tumoral, la asociación con Cladribina (5 mg/m<sup>2</sup>) ha demostrado potenciar la respuesta, logrando la citorreducción necesaria para el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, que sigue siendo la única opción curativa.

## CONCLUSIONES

La LPT TCL1- es una entidad real que requiere una **interpretación flexible** de los criterios diagnósticos vigentes, priorizando la **citogenética y la clínica**.

La combinación de **Alemtuzumab y Cladribina** es una alternativa eficaz como puente al trasplante en pacientes con enfermedad refractaria o agresiva.

Hopfinger G, Busch R, Pflug N, Weit N, Westermann A, Fink A-M, et al. Sequential chemioimmunotherapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell lymphocytic leukemia: FMC Plus Alemtuzumab in T-PLL. *Cancer [Internet]*. 2013;119(12):2258-67.  
Dearden C. How I treat polymorphic leukemia. *Blood [Internet]*. 2012;120(3):538-51.  
Fang H, Wang SA, Beird HC, Tang Z, You MJ, Li S, et al. Morphology, immunophenotype, and suggested diagnostic criteria of TCL1 family-negative T- prolymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol [Internet]*. 2024

4.31 SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO Y GAMMAPATIA MONOCLONAL ¿CAUSALIDAD O CASUALIDAD?

MARÍA FIGUEROA NOMBELA

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca



SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO Y GAMMAPATÍA MONOCLONAL ¿CAUSALIDAD O CASUALIDAD?

M Figueroa Nombela, JA Núñez Zuno, JF Lozano Sánchez, H Nieto Gascón, JM Velasco Álvarez, A Fernández Sánchez, C Santos Marcos, CT Fuentes Morales, D Clavo Martín, R Malaver Campos, J Pallo Espinoza, N Martín Vergara, P Núñez Medina, F Lorenz Prieto, I Perales Cía, M Roncero Riesco, MD Mena García, Santos Briz, N Puig Morón, B Rey Búa, MV Mateos, L López Corral, J Alonso Rodríguez, B Puertas

INTRODUCCIÓN

Las GM comprenden un amplio espectro; encontrándose dentro del mismo las gammopatías monoclonales de significado clínico (GMSC), caracterizadas por el papel patogénico del CM, generando manifestaciones inflamatorias o sistémicas no siempre fácilmente atribuibles.

El paradigma de este grupo es el **Síndrome de Schnitzler**, entidad autoinflamatoria del adulto caracterizada por urticaria crónica y GM.

CASO CLÍNICO



52 años, con ANTECEDENTE de síndrome autoinflamatorio no filiado : episodios recurrentes de fiebre, urticaria y artralgias. Recibió múltiples líneas inmunomoduladoras (hidroxicloroquina, anti-TNF, metotrexato, canakinumab, anakinra), sin respuesta.

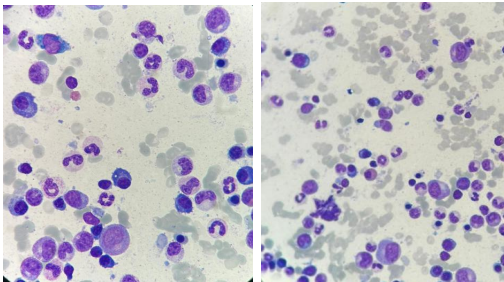
MOTIVO DE DERIVACIÓN A HEMATOLOGÍA: detección de CM IgG kappa (1,11 g/dL) y anemia ferropénica.

ANAMNESIS y EXPLORACIÓN FÍSICA: Fiebre vespertina recurrente, lesiones cutáneas urticariformes persistentes y artralgias. Sin adenopatías ni visceromegalias ni otras alteraciones reseñables.

ESTUDIO DIAGNÓSTICO

Gammapatía monoclonal

- Estudio en médula ósea: 20% de CPs.
- PET/TAC y RMN de tres segmentos y sacro: sin alteraciones
- COMPONENTE MONOCLONAL: estable (1,11 g), CL normales
- Sin criterios CRAB
- Diagnóstico: **Mieloma múltiple quiescente IgG kappa**



Figuras 1 y 2: Células plasmáticas en AMO. Tinción May-grunwald-Giemsa a x100 y x50 respectivamente

Síndrome inflamatorio

- Serologías infecciosas: negativas
- Estudio de autoinmunidad: negativo
- Panel genético de síndromes autoinflamatorios (34 genes patogénicos, entre ellos UBA1): negativos
- Biopsia cutánea: dermatitis neutrofilica.
- Bioquímica en sangre: PCR y VSG elevadas.



Figuras 3 y 4: Lesiones eritematoedematosas de contornos arciformes y centro violáceo confluentes.

El paciente cumplía **criterios de Estraburgo (2013)** para **Síndrome de Schnitzler**

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento: **DVCyD**

Daratumumab + Bortezomib + Cy + Dexametasona



RP clínica y Reducción del CM en >50%

⚠ Previamente al inicio del segundo ciclo de DVCd ingresa por síndrome febril de evolución tórpida, con citopenias progresivas, hiperferritinemia y elevación marcada de reactantes de fase aguda, confirmándose el diagnóstico de **Linfocitosis hemofagocítica**.

A pesar del tratamiento según protocolo HLH-04 con **Tocilizumab y Anakinra**, evolucionó a **distrés respiratorio refractario y falleció**.

DISCUSIÓN / CONCLUSIÓN

El **Síndrome de Schnitzler** es una entidad rara, clásicamente asociada a gammapatía IgM, aunque hasta un 10% de los casos presentan IgG.

La elevada carga plasmocitaria apoyaba una posible relación causal entre la GM y el síndrome inflamatorio, lo que motivó el inicio de DVCd; sin embargo la evolución plantea varias hipótesis:

- ✓ Tras la mejoría clínica inicial, desarrolló un LHH secundario, complicación no descrita hasta la fecha en pacientes con SS.
- ✓ Pese a la reducción del CM tras primer ciclo, el paciente desarrolló una complicación fatal; obligándonos a plantear la posibilidad de un síndrome autoinflamatorio no filiado, asociado incidentalmente una GMSI IgG kappa.
- ✓ La LHH pudo ser secundaria al estado autoinflamatorio subyacente, precipitado por el tratamiento con Daratumumab, fármaco que dado su mecanismo de acción (anti- CD38) podría haber inducido una desregulación inmune.

1., Fermand, J.-P., Bridoux, F., Dispenzieri, A., Jaccard, A., Kyle, R. A., Leung, N., & Mertlani, G. (2018). Monoclonal gammopathy of clinical significance: A novel concept with therapeutic implications. *Blood*, 132(14), 1478–1485. 2.- Rowczenio, D. M., Pathak, S., Arostegui, J. I., et al. (2018). Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood*, 131(9), 974–981. 3.- Henter, J.-I. (2025). Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *New England Journal of Medicine*, 392(6), 585–598. 4.- Woods, A., Wooten, M., Thompson Heffner, L., et al. (2020). Daratumumab-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annals of Hematology*, 99, 181–182.

4.32 SÍNDROME DE BUDD-CHIARI ASOCIADO A POLICITEMIA VERA EN PRESENCIA DE DÉFICIT DE FACTOR VII: CUANDO EL RIESGO TROMBÓTICO SUPERA AL RIESGO HEMORRÁGICO

ELENA MARTÍN SANABRIA

Complejo Asistencial de Segovia

## SÍNDROME DE BUDD-CHIARI ASOCIADO A POLICITEMIA VERA EN PRESENCIA DE DÉFICIT DE FACTOR VII: CUANDO EL RIESGO TROMBÓTICO SUPERA AL RIESGO HEMORRÁGICO

Elena Martín-Sanabria<sup>1</sup>, Stefania Carvajal-AltaMiranda<sup>1</sup>, Sara González-González<sup>1</sup>, Bianca R. Mendoza-Zambrano<sup>1</sup>, Eva Martín de Andrés<sup>1</sup>, María Concepción García-Manso<sup>1</sup>, Daniel Monge-Monge<sup>2</sup>, Pilar Ortega De la Obra<sup>3</sup>, Marta Calvo-Sánchez<sup>4</sup>, Laura Arias-Rodríguez<sup>4</sup>, Laura Herrera-García<sup>4</sup>, Rebeca Amo-Alonso<sup>4</sup>, Raúl Torres-Yuste<sup>4</sup>, Jesús Legido-Gil<sup>4</sup>, Gisela Sanz-Muñoz<sup>1</sup>, Manuela Heras-Martín<sup>1</sup>, Carmen Olivier-Cornacchia<sup>1</sup>, Pilar Galán-Álvarez<sup>1</sup>, Sandra L. Valencia-Castillo<sup>1</sup>, Aránzazu García-Mateo<sup>1</sup>, Ana Torres-Tienza<sup>1</sup>, Miguel A. Osorio-Mayari<sup>1</sup>, Elena M. Fernández-Fontecha<sup>5</sup>, Jose A. Queizán-Hernández<sup>1</sup>, María del Mar Herráez-Albendea<sup>1</sup> 1.Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial de Segovia 2.Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial de Segovia 3.Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial de Segovia 4.Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial de Segovia 5.Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Río Hortega

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Budd-Chiari (SBC) descrito en 1845 por George Budd es una entidad poco frecuente; con una incidencia de 0.45 casos por millón de habitantes en la población general, se ha relacionado con situaciones de estados de hipercoagulabilidad, neoplasias mieloproliferativas (NMP), tratamientos hormonales, embarazo, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), factores locales y en algunos casos puede ser idiopático. Las manifestaciones clínicas causadas por una obstrucción parcial o total del flujo venoso de las venas suprahepáticas son variables desde casos asintomáticos a fallo hepático fulminante.

### CASO CLÍNICO

**Antecedentes personales:** Varón de 31 años, bebedor de 3 copas/fin de semana, sin factores de riesgo cardiovascular SCORE-2 0.5% (bajo).

**Historia clínica:** Diagnosticado en Enero de 2025 de hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a varices esofágicas tratadas con ligadura endoscópica con bandas elásticas, cirrosis e hipertensión portal. En Enero de 2026 presenta pérdida de conocimiento y hematemesis en el contexto de HDA secundaria a sangrado de variz esofágica subcardial, desestimándose la colocación de TIPS tras múltiples intentos fallidos al intentar cauterizar las venas suprahepáticas. Se observan colaterales venosas de distribución atípica en el contexto de posible Budd-Chiari crónico por lo que se realiza una biopsia hepática percutánea confirmando obstrucción al flujo venoso.

**Al diagnóstico:** Hb 7.7 g/dl. Hto 24.1%. VCM 65.8 fl. IDH 24.2%. Leucocitos 195700 F(N 16000 L1500 M100). Plaquetas 373000. Sodio 134 mmol/L, Bilirrubina total 2.9 mg/dl, Bilirrubina directa 1.6 mg/dl, AST 55 U/L, GGT 224 U/L, fosfatasa alcalina 330 U/L. Hierro 29 mcg/dl, ferritina 24 ng/ml, transferrina 348 mg/dl, IST 6%. Vitamina B12 881 pg/mL, Folato 6.4 ng/mL  
**COAGULACIÓN:** TP 25.7 sg, AP 42%, TTPa 40.3 sg, ratio TTPa 1.21  
**Dosificación factores de vía extrínseca:** Factor VII 34% resto (II, V, X): normal. Vía intrínseca (VIII, IX, XI, XII): normal. Factor von Willebrand (FvW): (FvW:Ag y FvW:RCo) normal. Anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM: normales. Anticuerpos anti-B2 glicoproteínas: normales. Antitrombina III normal. Proteína C, Proteína S y Anticoagulante lúpico: Pendiente de realizar una vez que pase el proceso agudo

**Actual:** Hb 11.5 g/dl, L6700 F(4400, L930, M610), Plaquetas 248000. Cr 0.6 mg/dl, sodio 134 mmoL/L, AST 80 U/L GGT 292 U/L, Bi 2,9 mg/dL, Bi directa 1,58 mg/dL, Fosfatasa alcalina 351 U/L, LDH 247 U/L resto (ALT, LDH) normal  
**COAGULACIÓN:** TP 22.9 sg AP 48% INR 1.74 TTPa 56.6 sg ratio TTPa 1.69 Fibrinógeno 270 mg/dL

<b>Biología molecular</b>	<b>Jak-2 V617F mutado</b> (Carga alélica 48%)
<b>FISH</b>	t(9;22) normal
<b>Citometría de flujo HPN</b>	No se detectan clones HPN
<b>Estudio hipercoagulabilidad genético</b>	Portador en heterocigosis <b>mutación Factor XII</b>
<b>Biopsia médula ósea</b>	<b>Panmielosis</b> con proliferación de la serie eritroide y de los megacariocitos prominentes y polimorfonucleares con tendencia a formar agregados irregulares. Se observa <b>hiperplasia vascular con leve ectasia vascular focal</b> . Ausencia de exceso de blastos. Grado de fibrosis: <b>MF1</b> (Imagen 1)
<b>Masa eritrocitaria marcada con isótopo</b>	Volumen Eritrocitario de 2878 ml, con una masa eritrocitaria de 33,86 ml/kg, valor un 24,90 % superior respecto al valor normal. (27,11 ml/Kg).

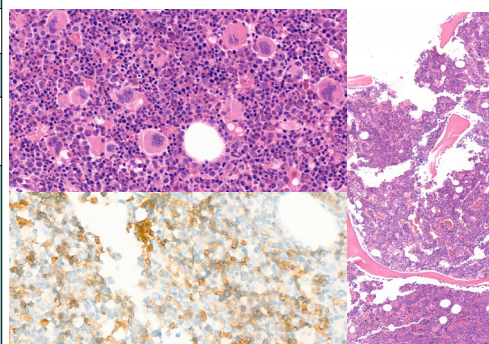


Imagen 1: biopsia de médula ósea

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El presente caso muestra un fenotipo de neoplasia mieloproliferativa poco expresiva con valores en el hemograma próximos a la normalidad atribuido a un fenómeno de hemodilución e hiperesplenismo<sup>3</sup> secundario a la trombosis hecho que nos hace pensar que aún con una eritropoyetina normal el paciente sea diagnosticado de **Síndrome Mieloproliferativo tipo Policitemia Vera**.

Las complicaciones trombóticas y hemorrágicas son prevalentes en pacientes con NMP, no obstante, dado el impacto en la morbilidad y mortalidad la **reducción del riesgo trombótico y/o hemorrágico** es un objetivo terapéutico importante.

### BIBLIOGRAFÍA



## 4.33 SÍNDROME TÓXICO QUÍMICO: UN ABORDAJE MEDIANTE HOSPITALIZACIÓN A DOMICILIO

ANDREA MARTÍN GARCÍA

Hospital Universitario de León


**SÍNDROME TÓXICO QUÍMICO: UN ABORDAJE  
MEDIANTE HOSPITALIZACIÓN A DOMICILIO**


Martín García, Andrea; Benavente Herrero, María José; Ballina Martín, Belén; Padilla Conejo, Irene; Jano Fernández, Virginia; Echevarría Lorenzo, Leyre; Díez Villafañe, Janire; Francisco Ravelo, Eloy Melchor; Cabacino Ibañez, Antonio; Escalante Barrigón, Fernando; Suárez Marcos, Nora; Rodríguez García, José Antonio. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León

**INTRODUCCIÓN**

El síndrome tóxico-químico múltiple es un trastorno crónico caracterizado por la aparición de síntomas multisistémicos tras la exposición a compuestos químicos en concentraciones toleradas por la mayoría de la población. Los síntomas pueden afectar el sistema respiratorio, neurológico, dermatológico, gastrointestinal y suelen incluir hiperestesia olfativa, astenia, disnea, cefalea y alteraciones cognitivas.

**MOTIVO DE CONSULTA**

Mujer de 72 años derivada desde el Servicio de Medicina Interna por sospecha de mieloma múltiple con alteración de la función renal e hipercalcemia. Desde hace 3 meses refiere anorexia, pérdida de 7 Kg de peso y mayor astenia

**ANTECEDENTES PERSONALES**

No alergias medicamentosas. Trabajó como enfermera. FRCV: hipertensión y dislipemia. Diagnosticada hace 15 años de síndrome tóxico químico múltiple con alteración de la función mitocondrial. Intervenido de histectomía, fractura de cúbito izquierdo, apendicectomía y cataratas.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

- **Hemograma:** Leucocitos 8.800/mm<sup>3</sup>, Neutrófilos 4.910/mm<sup>3</sup>, Hb 12.1 g/dL, Plaquetas 890.000/mm<sup>3</sup>
- **Bioquímica:** Cr 1.19 mg/dL, FG 46 mL/min, GOT 44, UI/L, FA 168 UI/L, GGT 310 U/L, Ca 11.5 mg/dL, IgG 1838, IgA 28, IgM 16,
- **FLC:** CAD KAPPA LIBRE EN SUERO 349.89, COCIENTE KAPPA/LAMBDA LIBRES 41.02. PICO PROTEINOGRAMA 1.38 g/dL, componente monoclonal IgG Kappa.
- **PROTEINAS ORINA 24 HORAS:** 3.021 g/24h, Albumina en orina 112 mg/dL.
- **Serologías:** negativas.
- **Ecocardiograma:** normal.
- **PAAF grasa subcutánea:** Rojo Congo negativo.
- **Biopsia médula ósea:** compatible con plasmocitoma/mieloma. Depósito de material amiloide Kappa positivo en intersticio. CMF 3.18 CP, CPp 99.9%. FISH: sin alteraciones.
- **PET/TAC:** Leve aumento del metabolismo sobre aumento de la densidad de tejido celular subcutáneo lumbar, a correlacionar clínicamente

**DISCUSIÓN**

Nos encontramos ante un paciente con diagnóstico de síndrome tóxico-químico y disfunción mitocondrial que precisa tratamiento antimieloma (DaraVRd); fármacos con potencial de empeorar la función mitocondrial. Por lo que, en este tipo de pacientes, es importante la realización de una vigilancia estrecha durante el tratamiento, con monitorización clínica y analítica y en el caso de aparición de síntomas de toxicidad mitocondrial (miopatía, neuropatía, acidosis láctica), considerar suspender o reducir los agentes implicados.

Además, el entorno hospitalario supone un riesgo añadido, ya que la exposición de productos de limpieza, desinfectantes y perfumes ambientales presentes, pueden dar lugar a exacerbaciones.

**CONCLUSIÓN**

Con el fin de minimizar el riesgo de exacerbación, se incluyó a la paciente en la unidad de hospitalización a domicilio con el fin de garantizar una administración en un entorno controlado y minimizar los riesgos clínicos derivados de la exposición ambiental.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Del Casale A, Ferracuti S, Mosca A, Pomes LM, Fiaschi F, Bonanni L, Borro M, Gentile G, Martelletti P, Sirmaco M. Multiple Chemical Sensitivity Syndrome: A Principal Component Analysis of Symptoms. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 9;17(18):6551. doi: 10.3390/ijerph17186551. PMID: 32916833; PMCID: PMC7556401.
2. Crouch ML, Knowels G, Sluppart R, Ericson NG, Bielas JH, Marcinek DJ, Sytyala KL. Cyclophosphamide leads to persistent deficits in physical performance and in vivo mitochondria function in a mouse model of chemotherapy late effects. *PLoS One*. 2017 Jul 10;12(7):e0181086. doi: 10.1371/journal.pone.0181086.
3. Vudis M, Kamath A. Drug induced mitochondrial dysfunction: Mechanisms and adverse clinical consequences. *Mitochondrion*. 2016 Nov;31:63-74. doi: 10.1016/j.mito.2016.10.005

4.34 TAPH, ¿UNA SOLUCIÓN A LA DIALISIS?

MARIA JOSE BENAVENTE HERRERO

Hospital Universitario de León



## TAPH, ¿UNA SOLUCIÓN A LA DIÁLISIS?

Benavente Herrero, María José; Martín García, Andrea; Ballina Martín, Belén; Padilla Conejo, Irene; Vidán Estévez, Julia; Pichardo Condorhuanan, Lisbeth; Suárez Marcos, Nora; Jano Fernández, Virginia; Cabacino Ibañez, Antonio; Echevarría Lorenzo, Leyre; Francisco Ravelo, Melchor Eloy; Díaz Villafañez, Janire; Santos Gordillo, Gloria; Seoane Samorguin, Andriey; Escalante Barrigón, Fernando; Rodríguez García, José Antonio. Hospital Universitario de León.

### CASO CLÍNICO



Varón de 67 diagnosticado en 2022 de Mieloma Múltiple de cadenas ligeras kappa con proteinuria Bence Jones positiva, en el contexto de un fracaso renal agudo AKI estadio III secundario a su enfermedad Hematológica.



Ante la ausencia de recuperación de la función renal, a pesar de las medidas de soporte y tratamiento dirigido del MM, el paciente inicia el programa de hemodiálisis con periodicidad de tres sesiones semanales.



#### Comorbilidades

Hipertensión, es ex fumador y episodio de cardiopatía isquémica no revascularizable en 2003.



Tras 6 ciclos de Dara-VRD se objetiva una respuesta completa en el aspirado de médula ósea con persistencia de la enfermedad renal crónica estadio V, por lo que se decide realizar el TAPH ajustado a sus comorbilidades.

### TAPH

#### Movilización y acondicionamiento



Se ha empleado Plerixafor 14 mg/mL, ajustado a su función renal y el acondicionamiento con Melfalán 140 mg/m<sup>2</sup>.



Ha requerido una sesión de ultrafiltración ante la sobrecarga hídrica por la sueroterapia intensiva.



El paciente es dado de alta en el día +27 manteniendo un TFGe de 12mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

#### Manejo multidisciplinar

Se adaptó la habitación para los requerimientos relacionados con la hemodiálisis, la cual se llevó a cabo durante todo el ingreso sin incidencias, recibiendo su última sesión en el día +4.



#### Actualidad

Tras 2 años y 8 meses post-TAPH, el paciente se encuentra independiente de la hemodiálisis manteniendo una TFGe 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, asintomático y en respuesta completa con enfermedad mínima residual negativa en el aspirado de médula ósea realizado al año del TAPH, con niveles de FLCs normales y electroforesis negativa.

### CONCLUSIONES

- Es el **primer caso de TAPH que ha requerido hemodiálisis en nuestro centro**, para lo que hemos adaptado los tiempos del procedimiento y entorno hospitalario enfocado a las necesidades de nuestro paciente, con un desarrollo favorable.
- La elección del tratamiento adecuado a las características individualizadas del paciente es imprescindible, aunque puede suponer un reto en la práctica clínica. El TAPH es una estrategia terapéutica fundamental para aquellos pacientes candidatos, y la insuficiencia renal no debería ser una contraindicación. Es por ello esencial realizar un **enfoque multidisciplinar** de los pacientes para garantizar una correcta práctica clínica.
- La hemodiálisis supone un aumento de la comorbilidad de los pacientes, por lo que la mejoría de la función renal tras el TAPH puede conducir a una **mejor calidad de vida y menor morbilidad** para nuestros pacientes, siendo **la función renal un importante factor pronóstico de supervivencia**.
- A pesar de la toxicidad intrínseca al procedimiento, su función renal se recuperó hasta ser independiente de la hemodiálisis y el seguimiento del paciente **nos ha permitido objetivar una recuperación renal a largo plazo**.



XLIV CONGRESO ANUAL

SCLHH

PLASENCIA 2026

XXI REUNIÓN ANUAL

SOEXHH

ORGANIZAN:

