PORTADILLAS_PORTADILLAS 06/11/19 11:29 Página 3

2016

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

Estrategias de mejora del laboratorio de hematología

ACREDITACIÓN DE LABORATORIOS CLÍNICOS DE HEMATOLOGÍA CON LA NORMA ISO 15189

Isabel de la Villa Porras
Departamento de Sanidad
ENAC. Madrid

INTRODUCCIÓN

Han pasado ya 13 años desde que en 2003 se aprobó la primera versión de la norma ISO 15189. Esta norma vino a cubrir la demanda existente entre los profesionales de laboratorios clínicos de todo el mundo de disponer de una norma específica que contemplara requisitos para demostrar la competencia.

La norma ISO 15189 contempla todos los procesos de un laboratorio clínico preanalíticos, analíticos y postanalíticos y está especialmente enfocada al paciente como eje central de la actividad del laboratorio clínico.

En el año 2012 se editó la primera gran revisión de la norma (se había producido una revisión menor en el año 2007), cuya versión española se publicó en al año 2013 (UNE-EN ISO 15189:2013). Esta nueva versión, sin incorporar grandes cambios en lo referente a requisitos, aporta una mayor claridad en su contenido y está mejor estructurada, por lo que facilita su interpretación e implantación en los laboratorios clínicos. Es destacable la incorporación de un nuevo requisito, Gestión del riesgo, enfocado específicamente a la seguridad del paciente.

A lo largo de estos años el reconocimiento de la acreditación de laboratorios clínicos con esta norma no ha dejado de crecer. En estos momentos y dentro del **entorno europeo es creciente el número de países en los que las autoridades sanitarias exigen la acreditación** de laboratorios clínicos ya sea para toda su actividad, es el caso de Francia, o para algunas especialidades o pruebas específicas como en Bélgica, República Checa y otros. En el caso de España, en 2015 el Ministerio de Sanidad estableció la exigencia de la acreditación para los laboratorios de Cribado *Neonatal que quieran ser designados como Centros de Referencia (CSUR)* (Tabla 1).

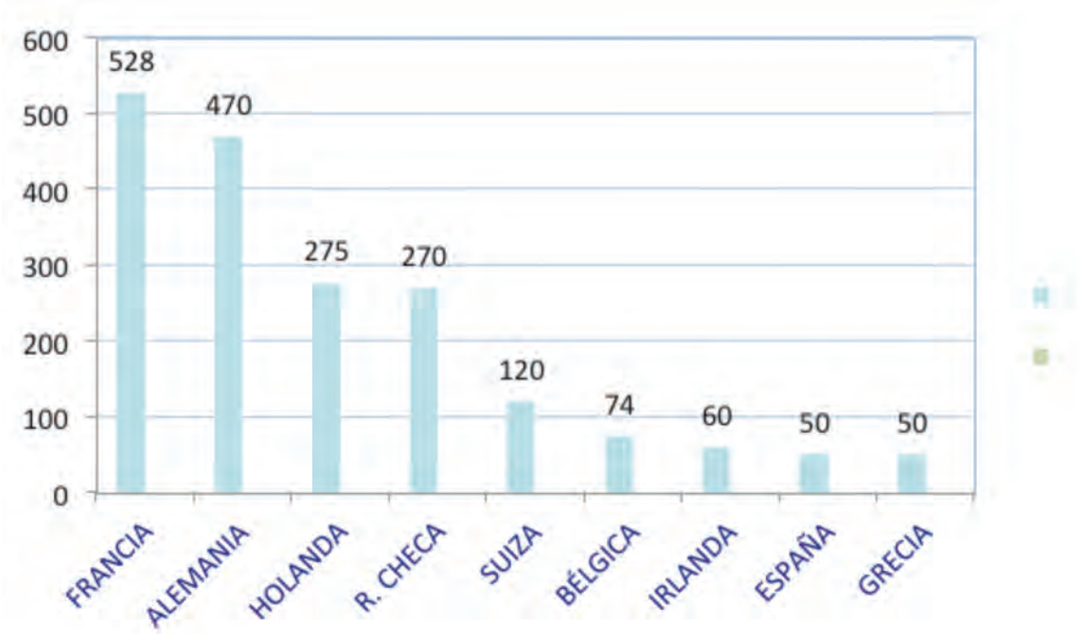
Tabla1. Países europeos en los que las autoridades sanitarias exigen la acreditación

ALEMANIA	Cribado neonatal e Inmunodeficiencias primarias
BÉLGICA	Biología molecular (oncología, genómica, virología)
FRANCIA	Todos los laboratorios clínicos
GRECIA	Laboratorios clínicos privados
HUNGRÍA	Todos los laboratorios clínicos
IRLANDA	Inmunohematología (Transfusión sanguínea)
LETONIA	Todos los laboratorios clínicos
REP. CHECA	Análisis genéticos (genoma humano)
ESPAÑA	Cribado neonatal (Centros de Referencia)

En este contexto, el número de laboratorios acreditados varía entre países, siendo lógicamente la obligatoriedad un factor determinante pero también el año de inicio de la acreditación, dándose también la situación de países en los que, sin existir una exigencia de la acreditación, el número de laboratorios acreditados es muy alto y un gran porcentaje de su actividad se lleva a cabo bajo acreditación, como es el caso de Suecia y Finlandia que iniciaron la acreditación de laboratorios clínicos a principios de los años 90.

1ª SESION_1ª SESION 04/11/19 11:51 Página 114

Nº de Laboratorios Acreditados en Europa-2015



A fecha de Enero de 2016, 53 laboratorios clínicos se encuentran acreditados por ENAC con alcances de acreditación que cubren ya todas las áreas y un 23 % de estos laboratorios lo están para alcance flexible. En la actualidad un buen número de laboratorios se encuentran en proceso de acreditación y es previsible que, de forma similar a la situación de los países de nuestro entorno, en los próximos años la mayoría de los laboratorios clínicos opten por la acreditación. Bioquímica clínica, Hematología y Genética son las áreas con mayor presencia en los alcances acreditados.

PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para el desarrollo de este esquema de acreditación, ENAC puso en marcha una serie de actividades. Así, además de participar en actividades internacionales (participación en Grupos de Trabajo en EA e ILAC para garantizar la homogeneidad entre organismos de acreditación) desde la publicación de la norma ISO 15189 se promovió la **colaboración con las sociedades científicas** de todas las especialidades como forma de incorporar el más alto nivel de conocimiento técnico y profesional a los procesos de acreditación. En **2006 ENAC firmó un acuerdo de colaboración con la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia** y desde esa fecha se ha colaborado estrechamente proporcionando apoyo en las diferentes actividades que ENAC ha venido realizando:

– Colaboración en la elaboración de documentos:
- "CGA-ENAC-LCL Criterios generales de acreditación de Laboratorios Clínicos".
- "NT-48. Laboratorios clínicos: alcance de acreditación",
- aportando la visión de los profesionales del laboratorio de hematología en la interpretación de la norma.

– Apoyo en la difusión de la acreditación, dirigida tanto a los profesionales como a las autoridades sanitarias (con una participación de ENAC en numerosos Congresos y Cursos).

– Información sobre expertos técnicos-candidatos para actuar en los procesos de evaluación de ENAC dentro del área de la hematología.

– Identificación de los documentos de referencia en hematología para ser utilizados en los procesos de evaluación (ej.: "Consensus Guidelines: Positive Smear Findings")

– Apoyo a ENAC en los aspectos técnicos controvertidos que pueden surgir en los procesos de acreditación.

– Participación en Jornadas de Homogeneización de Expertos Técnicos de Hematología (aspectos preanalíticos, verificación de métodos, actividades de control de calidad, criterios de revisión del hemograma/revisión de frotis, expresión de hallazgos morfológicos en Informes de laboratorio, etc.).

Asimismo, ENAC informa a la SEHH de aquellos aspectos en los que se observan mayores dificultades en los laboratorios (ej.: actividades de aseguramiento de la calidad en equipos duplicados, pruebas incluidas en los programas de evaluación externa de la calidad, etc.) de forma que la Sociedad, a través de sus comités técnicos, decide si son necesarias actividades formativas para sus asociados, elaboración de documentos técnicos o guías (en ocasiones, conjuntamente con otras sociedades científicas) etc. proporcionando así un elevado nivel técnico a los procesos de acreditación desarrollados por ENAC.

LABORATORIO CLÍNICO INTEGRADO. UN MODELO DE SINERGIAS

Fernando Cava Valenciano
Laboratorio Clínico BR-Salud. Madrid

INTRODUCCIÓN

La misión de un laboratorio moderno es proporcionar información útil para la toma de decisiones. Está publicado que más del 70% de las decisiones clínicas, están soportadas o basadas en datos de Laboratorio. En este sentido, los laboratorios son (desde luego cuantitativamente) los mayores proveedores de información en las organizaciones sanitarias.

Al ser los laboratorios servicios transversales dentro de las organizaciones, es fundamental que realicen una gestión adecuada ya que son uno de los principales centros de consumo e impacto económico, y tienen la capacidad de crear respuestas no sólo a cuestiones asistenciales, sino también operativas, de procesos y/o de investigación.

NUESTRO MODELO

El Laboratorio clínico BR Salud quiere ser un exponente de este modelo. Actúa como un anillo analítico integrado en la red asistencial de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Presta sus servicios a seis Hospitales públicos: Infanta Sofía, Infanta Leonor, Henares, Infanta Cristina, Sureste y Tajo. Está constituido por un Laboratorio Central y 6 laboratorios de atención continuada, uno en cada Hospital a los que presta servicio. El Laboratorio Central proporciona servicio a toda aquella actividad que no requiere tiempos de respuesta inferiores a 6 h y así mismo centraliza toda la analítica de Atención Primaria que tiene a estos 6 hospitales como centros de referencia.

El equipo actual, está compuesto por más de 200 profesionales con una filosofía multidisciplinar e integradora de diferentes especialidades (hematología, bioquímica, inmunología, genética y análisis clínicos). Sus señas de identidad son la creación de sinergias mediante el trabajo en equipo y procesos comunes. Así la logística, la preanalítica, el sistema de información y el sistema de gestión de la calidad son compartidos y orientados a construir un laboratorio capaz de crear un valor diferencial para los clínicos, los ciudadanos y las administraciones sanitarias.

En relación con la Hematología, el laboratorio cuenta con seis hematólogos, todos ellos con polivalencia dentro del laboratorio, si bien, cada uno se ocupa del desarrollo de un área de conocimiento específica (hematimetría y cito morfología, eritropatología, hemostasia y coagulación, apoyo a la inmunohematología, citogenética y molecular). Su conocimiento y trabajo garantizan esta visión integradora de las facetas clínica y biológica, a través de:

- la validación y valoración clínica de los resultados analíticos.
- la utilización adecuada de las pruebas y la optimización de los recursos, diseñando estrategias diagnósticas progresivas y potenciando el trabajo en equipo con los hematólogos clínicos.
- la realización de orientación diagnóstica mediante el trabajo coordinado con las secciones de citometría de flujo, inmunología, citogenética, genética, microbiología y bioquímica, para así poder reflejarlo en un informe integrado. Estas actuaciones coordinadas posibilitan de forma habitual, que una detección inesperada de una hemopatía pueda ser en numerosas ocasiones, filiada y derivada para tratamiento a su hospital de referencia en pocas horas.

EL LABORATORIO EN CIFRAS

Durante el pasado año 2015, el laboratorio procesó más de 1.800.000 solicitudes analíticas y cerca de 22.000.000 de test, entre los que se cuenta más de 1.000.000 de hemogramas, cerca de 450.000 pruebas de coagulación básicas, 150.000 VSG, 21.500 estudios básicos de grupo y Rh, 5.000 anticoagulantes lúpicos, 1.250 estudios de la mutación 20210A, etc.

EL COMPROMISO CON LA CALIDAD

La calidad es una prioridad dentro de nuestro modelo. Tanto el laboratorio central como los de atención continuada ubicados en cada Hospital, están certificados la norma ISO 9001:2008. Dentro de esta apuesta decidida por la calidad, adicionalmente más del 85% de la actividad del laboratorio central (core, citometría de flujo, autoinmunidad y citogenética) está acreditada con la ISO 15189. Norma específica para laboratorios clínicos y que acredita la competencia técnica.

LA SEGURIDAD DEL PACIENTE COMO UNA PRIORIDAD

La seguridad del paciente es entendida como un elemento estratégico dentro del sistema de calidad. Para ello nuestro equipo de facultativos ha trabajado en el desarrollo de un mapa de riesgos que sirva de base para la mejora continua en este aspecto.

Por otro lado, tratamos de explotar al máximo las posibilidades de los sistemas de información para detectar de forma automática y proactiva cualquier posible interferencia analítica, incongruencias entre resultados o identificar situaciones clínicas que pudieran significar un riesgo para el paciente. Así tenemos implementados sistemas de detección y aviso (incluso a móviles por sms) de valores críticos, detección de microorganismos multirresistentes, interferencias por hemólisis, alertas ante hematocritos altos para evitar resultados no valorables en pruebas de coagulación, etc.

EL BENCHMARKING

El prestar servicio a seis hospitales y a tres direcciones asistenciales de Atención Primaria de nuestra comunidad bajo un mismo LIS, criterios de petición y de proceso, nos ofrece la posibilidad de elaborar un cuadro de mando integral que permite no sólo analizar la evolución de indicadores de actividad, tiempos de repuesta, gestión, etc. para cada centro particular, sino poder realizar un benchmarking entre ellos que facilite la identificación de las mejores prácticas e introducir elementos de mejora.

LA INNOVACIÓN

Nuestro laboratorio defiende la innovación como un motor del cambio fundamental en las organizaciones sanitarias. En este sentido, la información disponible en la base de datos del Laboratorio junto con la información de la Historia Clínica electrónica constituye un verdadero Big Data y por tanto un elemento diferencial y lleno de potencialidad para aplicar procesos de minería de datos y análisis de la información capaces de generar conocimiento útil en muy diferentes ámbitos (producir valores de referencia particulares, realizar estudios exhaustivos de las pruebas solicitadas para GRDs concretos y buscar los perfiles más adecuados para los mismos, identificar patrones relacionados con enfermedades, etc., etc.

LA EXCELENCIA

Aspiramos a trabajar con excelencia y a poder constituirnos como referencia para ofrecer soluciones a otros compañeros, laboratorios, hospitales y organizaciones. Así realizamos estudios especializados de citometría de flujo, participamos como docentes en numerosas jornadas de formación, aceptamos rotaciones de residentes, y debido a nuestra acreditación mediante la 15189 y experiencia en estudios de comparación y trazabilidad multiinstrumento, podemos ser un centro de referencia para la evaluación de analizadores.

EL COMPROMISO

En resumen, somos un laboratorio comprometido con aquellos para los que trabajamos: los pacientes, los clínicos y la administración sanitaria. Manifestamos nuestro compromiso por ser un laboratorio sostenible, seguro, sinérgico, soporte fiable de las decisiones médicas y que contribuya a mejorar la salud de la población.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

Gammpatías monoclonales y amiloidosis

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES. GMSI. GENERALIDADES Y DIAGNÓSTICO

Belén Iñigo Rodríguez
Servicio de Hematología
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Las gammapatías monoclonales (GM) son un grupo de alteraciones caracterizadas por la proliferación clonal en médula ósea de células plasmáticas productoras de una proteína homogénea, denominada componente monoclonal M (CM) o paraproteína. Estas alteraciones van desde una entidad benigna, la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), hasta una enfermedad maligna, el mieloma sintomático, con destrucción ósea, alteración de la función normal de la médula ósea y daño renal (1). Casi todos los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) evolucionan de una gammapatía asintomática.

La GMSI y el SMM son típicamente asintomáticos y se diferencian entre ellos por la concentración del CM secretado y el porcentaje de células plasmáticas que infiltran la MO. El diagnóstico de MM tradicionalmente requiere evidencia de daño orgánico atribuible a la clona de células plasmáticas, comúnmente denominado como síntomas CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas (bone lesions). No obstante, en 2014, el Grupo Internacional de Mieloma (IMWG) revisó los criterios diagnósticos de las GM (2) con el fin de identificar marcadores que nos permitieran distinguir a pacientes con alto riesgo de evolución a MM sintomático, y que por ello se beneficiarían de un tratamiento precoz, en un momento en el que se pudiera prevenir el daño orgánico y en el que la enfermedad fuera más susceptible de ser tratada. Además del Mieloma Múltiple, sintomático y asintomático, objetivo de la ponencia siguiente, entre las discrasias de células plasmáticas del IMWG podemos distinguir las siguientes entidades (Tabla 1).

ESTUDIO DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Ante un paciente con sospecha de gammapatía monoclonal se debe realizar las pruebas diagnósticas resumidas en la Tabla 2 (1).

La evaluación inicial del paciente con una GM debe incluir un **hemograma** con un frotis de sangre periférica en el que podremos observar hallazgos característicos, como la formación de rouleaux de los hematíes o células plasmáticas circulantes. En cuanto a los **estudios bioquímicos,** varios de los test a realizar nos sirven para conocer si existe daño orgánico atribuible a la clona neoplásica de células plasmáticas (calcio, creatinina). Otros test aconsejados a realizar, aunque no son necesarios para el diagnóstico, son importantes en el estadiaje y pronóstico de la enfermedad (Beta2 microglobulina, albúmina, LDH).

Los test **serológicos** para identificar una GM incluyen electroforesis en suero y orina de 24 horas (EF), inmunofijación en suero y orina (IFE) y cuantificación de cadenas ligeras libres en suero (FLC) (3). La electroforesis de proteínas (en suero y orina de 24 horas) permite la detección y cuantificación del componente monoclonal, que se presenta como un pico de base estrecha, diferenciándose así de un aumento policlonal de inmunoglobulinas debida a una infección, inflamación o proceso reactivo. Una vez detectado, la monoclonalidad debe ser confirmada por inmunofijación o inmunosustración La inmunofijación (en suero y orina de 24h) es el *"gold standard"* para confirmar la presencia de una proteína monoclonal y detectar el tipo de Inmunoglobulina (Ig), cadena pesada y ligera, implicada, pero no cuantifica el CM. Por último, la determinación de cadenas ligeras libres en suero puede detectar pequeñas concentraciones de cadena ligera libre monoclonal, siendo más sensible en la detección de cadenas ligeras que la inmunofijación en orina. Su determinación resulta especialmente útil en MM oligosecretor, no secretor y en mieloma de cadena ligera, así como en MM asintomático y GMSI, por la implica-

Tabla 1. Criterios diagnósticos del IMWG de las discrasias de CP

Patología	**Definición** (todos los criterios deben estar presentes)
No-IgM GMSI	CM suero no-Ig M < 3 g/dl Infiltración por CP en MO < 10 % Ausencia de daño orgánico (CRAB) atribuible a proliferación de CP
IgM GMSI	CM suero Ig M < 3 g/dl Infiltración por CP en MO < 10 % Ausencia de anemia, síndrome constitucional, hiperviscosidas, linfadenopatía u organomegalias que puedan ser atribuibles a un SLP
GMSI cadena ligera	Ratio anormal FLC (< 0.26 ó > 1.65) Aumento de la cadena ligera libre en suero implicada aumento de kappa FLC en pacientes con ratio > 1.65 y de lambda en pacientes con ratio < 0.26) No expresión de cadena pesada de las Ig en inmunofijación Infiltración por CP en MO < 10 % Ausencia de daño orgánico (CRAB) atribuible a proliferación de CP Proteína monoclonal en orina < 500 mg/24h
Plasmocitoma solitario	Biopsia de lesión ósea o tejido blando con evidencia de CP clonales Estudio normal de MO (sin CP clonales) Serio ósea y Resonancia Magnética (o TAC) normales salvo la lesión solitaria primaria Ausencia de daño orgánico (CRAB) atribuible a proliferación de CP
Plasmocitoma solitario con mínima afectación de MO	Biopsia de lesión ósea o tejido blando con evidencia de CP clonales Infiltración por CP en MO < 10 % Serio ósea y Resonancia Magnética (o TAC) normales salvo la lesión solitaria primaria Ausencia de daño orgánico (CRAB) atribuible a proliferación de CP

Fuente. Adaptado de Rajkumar, Lancet Oncol 2014
CP: células plamáticas; CM: componente monoclonal; MO: médula ósea; SLP: Síndrome linfoproliferativo; FLC: cadenas ligeras libres en suero.

Tabla 2. Test de laboratorio en MM

Historia clínica y exploración física
Hemograma y frotis de sangre periférica
Bioquímica, incluyendo calcio y creatinina
Electroforesis en suero e inmunofijación
Cuantificación de Ig en suero
Electroforesis e inmunofijación en orina de 24 horas
Aspirado de médula ósea/biopsia (AMO)
Estudio citogenético (cariotipo y FISH)
Serie ósea (vs RM)
Beta2 microglobulina y LDH
Cadenas ligeras libres en suero

ción pronóstica que conlleva. La cuantificación de inmunoglobulinas (Ig) puede diagnosticar hipo o hipergammaglobulinemia, pero no permite valorar la monoclonalidad.

Ante un paciente con sospecha de GM realizaremos además un **estudio de médula ósea** que confirme la infiltración por células plasmáticas en > ó < 10% de la celularidad, y así diferenciar entre mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas, respectivamente. La clonalidad de las células plasmáticas debe ser establecida por citometría de flujo (inmunofenotipo), inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. El estudio citogenético es útil para proporcionarnos información pronóstica y se aconseja realizar estudio de FISH con sondas que incluyan los cromosomas 17p13, t(4;14) y t(14;16).

La mayoría de los expertos no recomiendan estudio de rutina de MO en aquellas GM IgG con un CM en suero < 1.5 g/dl, ratio normal de cadenas ligeras libres en suero y sin datos de daño orgánico (4).

La enfermedad ósea es la principal causa de morbilidad en el MM y puede ser diagnosticada por varias **técnicas de imagen**, la serie ósea, resonancia magnética o PET/TAC (5). La serie ósea continúa siendo el método de imagen estándar al diagnóstico. Si el paciente tiene una serie ósea normal y dolor óseo o síntomas neurológicos, de compresión medular, deberemos realizar una RM, TAC o PET-TAC para descartar afectación ósea por MM. RM y PET-TAC son además útiles si existen dudas acerca de la extensión de la enfermedad ósea. Los nuevos criterios diagnósticos del IMWG también aconsejan realizar estas técnicas, RM, TAC o PET-TAC, para confirmar la ausencia de más de una lesión lítica focal en los pacientes con sospecha de tener MM asintomático o un plasmocitoma solitario (2). La elección de una u otra técnica dependerá de la situación clínica y la disponibilidad.

Por último, mencionar que pacientes que no cumplen criterios de GMSI o MM pero con sospecha de padecer algún trastorno relacionado con la célula plasmática, por aumento de proteínas en suero o sintomatología típica de una discrasia de células plasmáticas, precisarán estudios específicos para su diagnóstico, como una biopsia de grasa abdominal o rectal en el caso de la amilodosis.

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) es una de las alteraciones pre-malignas más frecuentes y es precursora de casi todos los casos de MM, con una progresión del 1% anual (6). Se define como un CM en suero < 3.0 g/dl, < 10% de células plasmáticas en médula ósea y ausencia de daño orgánico atribuible a la clona de células plasmáticas (síntomas CRAB).

Epidemiología

Tiene una prevalencia del 3% en mayores de 50 años y hasta 5.3% en mayores de 70 años y hasta 7.5% en mayores de 85 años (7). Este aumento de prevalencia con la edad se estabiliza en hombres a partir de los 85 años y en mujeres a partir de los 90 años. Es ligeramente más frecuente en hombres que mujeres, de tal forma que en hombres mayores de 85 años la prevalencia llega a ser del 8.9%, mientras que en mujeres de la misma edad es del 7.0%. No se han encontrado diferencias en la concentración del componente monoclonal (CM) entre los distintos grupos de edad.

La población afroamericana y negra africana tienen una incidencia de GMSI de 2 a 3 veces mayor que la población caucásica. Por el contrario, el riesgo de padecer una GMSI es menor en países de Asia como Japón.

Aunque la mayoría de los casos aparece de forma espontánea, se ha visto que la incidencia de GMSI es mayor entre los familiares de pacientes con MM o Síndromes linfoproliferativos, lo que sugiere una predisposición ambiental y/o genética común entre estos trastornos. No obstante, dado que no existe ninguna medida preventiva que se pueda realizar, no está justificado realizar estudio de GMSI a familiares asintomáticos de pacientes con estas patologías en el momento actual.

Presentación

La GMSI puede clasificarse en tres subtipos según la cadena de Ig implicada, cada uno de los cuales evolucionará de forma característica a una discrasia de células plasmáticas maligna (Tabla 1):

– GMSI no-IgM. Es el subtipo más frecuente y puede evolucionar a un MM, asintomático y sintomático. También puede evolucionar a un plasmocitma solitario o a amiloidosis. El riesgo de progresión ha sido bien establecido, 1% anual.
– GMSI IgM. Rara vez progresa a MM IgM pero sí puede progresar a Macroglobulinemia de Waldeström y menos frecuentemente a linfoma o amiloidosis. El riesgo de progresión se estima en 1.5% al año.
– GMSI de cadena ligera. Es el único subtipo en el que a la proteína monoclonal secretada le falta el componente de cadena pesada de la inmunoglobulina. Puede progresar a MM de cadena ligera y amiloidosis de cadena ligera. El riesgo de progresión es de 0.3% al año (8).

El tipo más común de Inmunoglobulina (Ig) implicada es inmunoglobulina G (IgG) (70%), IgM (15%) e IgA (12%). Ig D se encuentra en <1% de los casos, la presencia de IgD casi siempre indica la existencia de un MM o amiloidisis. La GMSI es biclonal en el 3% de los casos. El tipo de cadena ligera libre implicada es kappa en el 61% de los casos y lambda en el 39% (6).

La concentración del CM generalmente es pequeña, llegando a presentar en algunos estudios el 63.5% de los pacientes un CM < 1 g/dl (7) y por encima de 2 g/dl sólo el 4.5%.

Estudios Diagnósticos

La GMSI es característicamente asintomática, en la mayoría de las ocasiones es un hallazgo incidental en una analítica realizada en el estudio de un síntoma o patología subyacente, fundamentalmente anemia, hipercalcemia o dolor óseos.

Las pruebas diagnósticas a realizar en el estudio de la GMSI son las mencionadas previamente para todas las gammapatías monoclonales, con algunas peculiaridades. El frotis de sangre periférica generalmente no muestra alteraciones. En los test bioquímicos hay ausencia de alteraciones atribuibles al componente monoclonal (no síntomas CRAB). Recordar que no es preciso realizar estudio de médula ósea (MO) a pacientes con GMSI de bajo riesgo de progresión. En los casos en que sí se realice estudio de MO, el estudio citogenético será habitualmente normal, relacionado con el bajo porcentaje de células plasmáticas en MO. Sin embargo, estudios más sensibles han mostrado alteraciones cromosómicas comunes en las GMSI. Estudios de FISH han mostrado aneuploidia en la mitad de los pacientes con GMSI, así como traslocaciones de la cadena pesada de las Ig en hasta el 46% de los pacientes: t(11;14)(q13;q32) (25% de los pacientes), t(4;14)(p16;q32) (9%), t(14;16)(q32;q23) (5%). Su implicación pronóstica no está aún bien establecida.

Por último, el estudio óseo mediante serie ósea u otra técnica, no es necesario realizarlo en pacientes con GMSI de bajo riesgo que no presenten clínica sospechosa de afectación ósea por MM.

Factores de Riesgo de Progresión

Entre los factores de riesgo de progresión de la GMSI encontramos los siguientes (9,10):

1. Concentración del componente monoclonal (CM). Un estudio de la Clínica Mayo (6) revelaba que la concentración del CM en suero era el principal factor de riesgo para progresar a una patología maligna de células plasmáticas. Así, a los 20 años del diagnóstico de la GMSI, el 14% con un CM< 0.5 g/dl y el 49% de los que presentaban un CM> 2.5 g/dl habían progresado. Un CM de 1.5 g/dl tenía casi el doble de riesgo de progresión que un CM de 0.5 g/dl. Un aumento progresivo de la concentración del CM en el primer año de seguimiento (GMSI evolving) también ha mostrado ser un factor pronóstico adverso de evolución a MM.
2. Tipo de Ig implicada. Pacientes con GMSI IgA o IgM tienen mayor riesgo de progresar que pacientes con aumento de IgG.
3. Ratio cadenas ligeras libres en suero. Los pacientes con GMSI con un ratio de cadena ligeras libres en suero alterado, definido como <0.26 ó >1.65, tienen más riesgo de progresar a una enfermedad maligna que los pacientes con ratio normal. Es un factor de riesgo independiente del tipo y concentración del CM.
4. Células plasmáticas en MO. La presencia de más de un 5% de células plasmáticas en MO es un factor de riesgo independiente de progresión
5. Células aberrantes en MO. Pérez-Persona publicada en 2007 que la presencia de al menos 95% de CP aberrantes y DNA aneuploide se asociaba con un mayor riesgo de progresión a MM, en una cohorte de 407 GMSI

y 93 MM asintomáticos. Las células plasmáticas aberrantes se diferenciaban por citometría de flujo por baja expresión de CD19 y CD45 con o sin sobreexpresión de CD56.

Con estos datos se ha establecido la siguiente estratificación de riesgo de las GMSI (9) (Tabla 3).

Tabla 3. Estratificación de riesgo de la GMSI

Grupo de riesgo	Factores de riesgo	Riesgo relativo, (95% CI)	Riesgo de progresión a los 20 años, (%)
Bajo riesgo	0	1	5
Intermedio-bajo	1	5.4	21
Intermedio-alto	2	10.1	37
Alto riesgo	3	20.8	58

Factores de riesgo: CM> 1.5 g/dL, no IgG subtipo, FLC ratio alterado

En las GMSI de bajo riesgo de progresión, se aconseja realizar seguimiento con electroforesis de proteínas a los 6 meses y si está estable, repetirlo cada 2-3 años o cuando aparezcan síntomas sugestivos de una enfermedad de células plasmáticas. En los pacientes con GMSI de riesgo intermedio y alto debemos realizar seguimiento a los 6 meses y si está estable continuar con seguimiento anual de por vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dimopoulos et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood 2011;117(18):4701-4705.

2. Rajkumar et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of Mutiple Myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):538-548.

3. Katzmann. Screening Panels for Detection of Monoclonal Gammopathies. Clin Chem 2009;55(8):1517-22.

4. van de Donk. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. Haematologica. 2014 Jun;99(6):984-9.

5. Rojelink. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. Br J Haematol 2013;162:50.

6. Kyle R. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2002;346:564-9.

7. Kyle R et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med 2006;354:1362-9.

8. Dispenzieri A. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined signifi cance: a retrospective population-based cohort study. Lancet 2010; 375: 1721–28.

9. Rajkumar et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2005; 106:812-817.

10. Kyle RA et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 2010; 24, 1121–1127.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

MIELOMA ASINTOMÁTICO, DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO. NUEVOS CRITERIOS DE MIELOMA MÚLTIPLE

Lucía López Anglada
GEM/PETHEMA. Madrid

El mieloma múltiple smoldering (SMM) o mieloma múltiple asintomático es una enfermedad clonal de células plasmáticas descrita como una "etapa intermedia" entre la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y el mieloma múltiple sintomático (MM) (Tabla 1) (1-3). La diferencia principal entre SMM y GMSI es el riesgo de progresión a MM sintomático. Este riesgo es mayor en los primeros años desde el diagnóstico (en los primeros 5 años riesgo del 10% anual en SMM y 1% anual en GMSI), y va decreciendo a lo largo del tiempo.

Tabla 1. Criterios diagnóstico revisados en Mieloma Múltiple (IMWG 2014)

	GMSI	SMM	MM
Componente Monoclonal	<3 g/dL y	≥3 g/dL y/o	
Infiltración de CP en MO	<10%	10-60%	≥10% o biopsia probada de plasmocitoma
Sintomatología	Ausente*	Ausente*	Presente

**GMSI: Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto. SMM: Mieloma Múltiple Smoldering. MM: Mieloma Múltiple. CP: Células plasmáticas.*
**CRAB: Calcio >1 mg/dL sobre límite normal o >11 mg/dL; Insuficiencia renal: Creatinina > 2g/dL o aclaramiento <40mL/min; anemia: Hemoglobina <10 g/dL o descenso de >2 g/dL; lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en serie ósea, TC o PET-TC.*
**Evento de que define mieloma: CRAB o uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad: ≥60% de células clonales en M; ratio de FLCs* afecta/no afecta ≥100; >1 lesión focal en RMN.

El SMM es una entidad biológicamente heterogénea y clínicamente definida, que comprende un subconjunto de pacientes con alteraciones pre-malignas (es decir, GMSI) y un subconjunto con malignidad biológica (es decir, MM) que todavía no han desarrollado eventos que definan MM [en concreto hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas (características CRAB) atribuidas al proceso neoplásico, o bien los recientemente descritos marcadores de ultra-alto riego de progresión: ≥60% de CP en MO, ratio de cadenas ligeras libres en suero (sFLCr) ≥100 y/o >1 lesión focal en resonancia magnética (RMN)] (3). Se define como una entidad asintomática (sin síntomas o eventos que definan MM) caracterizada por la presencia de al menos 3 g/dL de paraproteína monoclonal en suero y/o de 10 a 60% de células plasmáticas en MO.

En 1980 Kyle y Greipp describen por primera vez el SMM (2). En 2003 el Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG) redefine la enfermedad (1) y en 2014 actualiza los criterios diagnósticos de MM y SMM añadiendo biomarcadores específicos que pueden ser utilizados para el diagnóstico de la enfermedad "pre-sintomática" (3). La necesidad de reexaminar los criterios diagnósticos de MM precoz y la posibilidad de la intervención temprana se da ante la disponibilidad de nuevas alternativas de tratamiento, ya que la mayor parte de estos pacientes progresarán en un corto plazo de tiempo a MM sintomático. En este sentido, un conjunto de pacientes que previamente eran considerados como SMM, han sido reclasificados como MM pre-sintomático "con necesidad de tratamiento" atendiendo a ciertas características asociadas a un riesgo de progresión a MM

sintomático del 80% en un periodo de 2 años. Estos biomarcadores son: presencia de células plasmáticas clonales en MO ≥60%, una sFLCr ≥100 y más de una lesión focal objetivada en RMN. Estas lesiones focales tienen que ser de al menos 5 mm de tamaño, y se recomienda seguimiento en 3 o 6 meses en pacientes que tienen una única lesión solitaria, una lesión dudosa o una infiltración difusa.

Dada la necesidad de identificar correctamente a estos pacientes, la actualización de los criterios de evaluación de la enfermedad contempla métodos de imagen modernos como la resonancia magnética (RMN), la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET)-TC para el diagnóstico de la enfermedad ósea, con el objetivo de detectar posibles lesiones ocultas que no son visibles con la serie ósea tradicional. Estos cambios permiten realizar un diagnóstico precoz e iniciar una terapia eficaz para prevenir el desarrollo de daño orgánico terminal en pacientes de mayor riesgo, ya que un tratamiento temprano en casos seleccionados ha demostrado ser beneficioso en términos de supervivencia (4).

La integración de nuevos conocimientos biológicos (ningún MM debe ya ser considerado como una sola enfermedad) combinada con la medicina basada en la evidencia, nos permite entender mejor esta patología y nos pone en el camino del éxito terapéutico.

Sin embargo, hasta el momento no se ha descrito una característica patológica o molecular que, de forma fiable, nos permita distinguir a los pacientes con SMM o bien identificar a las células plasmáticas clonales pre-malignas que vayan a desencadenar un comportamiento más agresivo de la enfermedad.

La evolución de los pacientes con MM sintomático ha mejorado significativamente en las últimas dos décadas, tras la introducción del trasplante autólogo de células madre y, más recientemente, debido al uso de inhibidores del proteasoma (bortezomib y carfilzomib) y agentes inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida). También están surgiendo nuevos fármacos, incluyendo los inhibidores del proteasoma de segunda y tercera generación, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, inhibidores de histona deacetilasa e inhibidores de la proteína-kinasa del huso mitótico, entre otros. El objetivo final es encontrar un equilibrio entre eficacia, toxicidad y coste, teniendo como meta la curación y añadiendo las ventajas terapéuticas de una intervención precoz en determinados pacientes pre-sintomáticos de alto riesgo.

La definición actual del MM también se acompaña de una revisión de la estratificación del riesgo MM (ISS revisado: R-ISS) (Tabla 2), incluyendo como factores pronósticos el riesgo citogenético y el valor de la lactato-deshidrogenasa (LDH).

Tabla 2. MM sintomático: ISS revisado (R-ISS)

R-ISS I	*Albúmina ≥3.5 mg/dL* *Beta-2-microglobulina <3.5 mg/L* *Citogenética de riesgo estándar* *LDH normal*
R-ISS II	*No estadio I ni estadio II*
R-ISS III	*Beta-2-microglobulina >5.5 mg/L* *Citogenética de alto riesgo[t(4;14), t(14;16) o del(17p)] o LDH elevada*

A nivel biológico el mieloma es una enfermedad heterogénea y prácticamente todas las entidades van a presentar cambios en el número de copias de material genético, o al menos una alteración cromosómica. Sin embargo, hasta la fecha no se describe ninguna alteración característica asociada a cada entidad en particular, lo que hace pensar en una serie de eventos oncogénicos solapados desde la GMSI hasta el MM sugiriendo una posible expansión clonal.

Se describe como poco frecuente la presencia de del(13q) en condiciones pre-malignas, sin embargo la incidencia de alteración en 16q23 y la del(17p) se incrementa de forma progresiva desde la GMSI hasta el MM. Los reordenamientos que implican a IGH se describen con frecuencia similar para t(6;14), t(11;14) y t(14;16) desde la GMSI hasta el MM sintomático. Sin embargo, la presencia de t(4;14) es rara en GMSI pero presenta similar incidencia en SMM y MM (5). En SMM los pacientes con t(4;14), del(17p) y ganancia de 1q tienen un mayor riesgo

de progresión a MM, y se clasifican como alto riesgo; los pacientes con trisomías sin translocaciones de IgH se clasifican como riesgo intermedio; en el grupo de riesgo estándar están los pacientes que presentan cualquier otra anomalía citogenética incluyendo la t(11;14) y aquellos pacientes que no presentan alteraciones citogenéticas se consideran de bajo riesgo.

En la actualidad, se presenta un dilema en el manejo de pacientes con SMM. Como ya hemos indicado previamente, en general, el riesgo de progresión de SMM es del 10% anual en los 5 primeros años y tras 5 años de seguimiento el riesgo decrece a un 1% anual. Determinados pacientes con SMM que tienen una mediana de tiempo a progresión de 2 años se consideran de alto riesgo (riesgo de progresión del 25% anual) (Tabla 3). Algunos pacientes seleccionados que presentan varias características asociadas a alto riesgo realmente se beneficiarían de una intervención precoz (4,6) con una cuidadosa consideración riesgo/beneficio, mientras que en pacientes de bajo riesgo, con riesgo de progresión del 5% anual o menor, se recomienda una actitud expectante. De este modo, según los criterios actuales se considera: en riesgo muy alto (ultra-alto riesgo) tratar como MM sintomático, en riesgo alto seguimiento cada 3 meses y, si es posible, incluir en ensayo clínico (por el momento no recomendado tratamiento fuera de ensayo); y en riesgo intermedio / bajo observación y seguimiento cada 6 / 12 meses.

Tabla 3. SMM: Marcadores predictores de progresión a MM sintomático. Características para identificar SMM de alto riesgo: 50% a los 2 años
Carga tumoral • ≥10% de células plasmáticas clonales infiltrando MO • ≥3 g/dL de componente monoclonal • Ratio de cadenas ligeras libres de <0,125 o menor de 8 • Proteinuria de Bence Jones positiva en orina de 24 horas • Células plasmáticas circulantes > 5 x 10^6/L
Caracterización inmunofenotípica e inmunoparesis • ≥95% de células plasmática aberrantes por citometría de flujo en el compartimento de células plasmáticas de la MO e • Inmunoparesis (>25% de disminución en una o dos Igs no afectas respecto al valor normal más bajo).
Alteraciones citogenéticas • Presencia de t(4;14) • Presencia de del17p • Ganancia de 1q24 • Hyperdiploidía • Gene Expresion Profiling risk score >-0,26
Patrón de evolución del Componente Monoclonal (CM) en suero • Tipo evolving: si CM ≥3g/dL, incremento en al menos un 10% en los 6 primeros meses. Si CM < 3g/dL incremento anual en periodo de seguimiento de 3 años. • Incremento del CM a ≥3g/dL en tres meses desde la determinación previa.
Estudios de imagen • RMN: enfermedad radiológica progresiva descrita como detección de nuevas lesiones focales o incremento de tamaño de las existentes o nueva infiltración difusa progresiva. • PET-TC positivo sin lesión osteolítica subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-757.

2. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 1980;302:1347-1349.

3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15:e538-548.

4. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 2013;369:438-447.

5. Chiecchio L, Dagrada GP, Ibrahim AH, et al. Timing of acquisition of deletion 13 in plasma cell dyscrasias is dependent on genetic context. Haematologica. 2009;94:1708-1713.

6. Mateos MV, San Miguel JF. Smoldering multiple myeloma: when to observe and when to treat? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015:e484-492.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO RENAL

Ana Huerta Arroyo
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid

Bajo el concepto "gammapatía monoclonal de significado renal" (GMSR) se agrupan aquellas patologías renales causadas por una paraproteína monoclonal secretada por un clon de células B "no maligno", cuya enfermedad hematológica subyacente suele ser una gammapatía monoclonal de "significado incierto" (GMSI). Este término fue definido por primera vez en 2012 con el objeto de remarcar el papel patogénico y lesivo de la gammapatía monoclonal a nivel renal, perdiendo el carácter benigno usualmente asociado a las GMSI. El manejo terapéutico de la gammapatía monoclonal en estos casos va a condicionar el pronóstico renal y global del paciente (1).

El espectro de enfermedades renales que conforman el grupo de GMSR es muy amplio. Pueden clasificarse según las características ultraestructurales de sus depósitos (Figura 1).

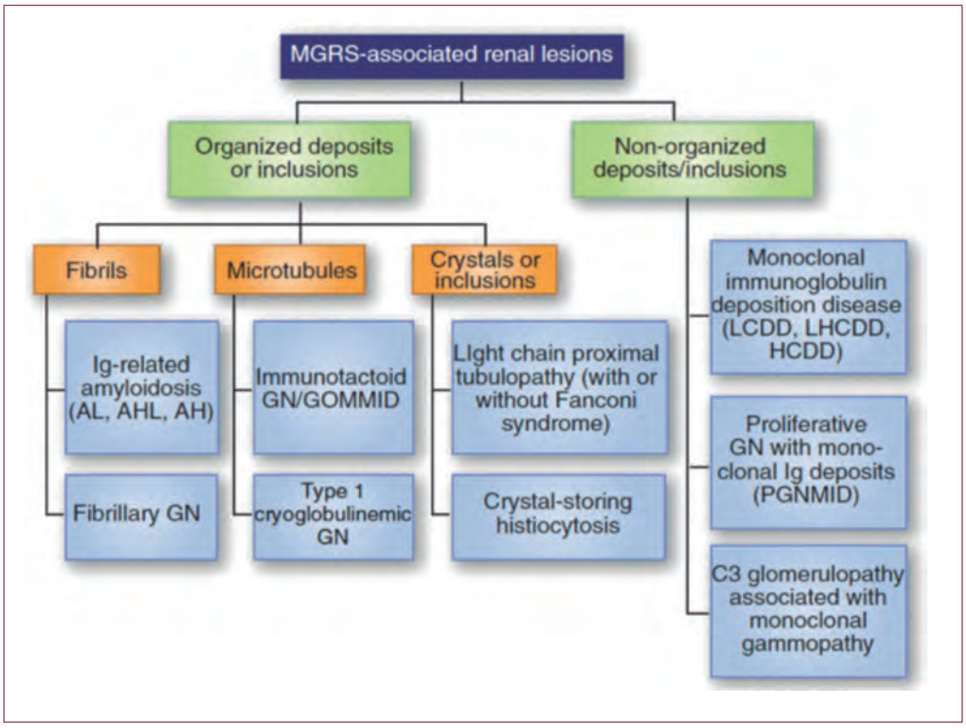


Figura 1. Clasificación de las GMSR - Kidney International 2015 (2).

Éstos pueden ser organizados, bien en forma de fibrillas (amiloidosis AL, de cadenas pesadas y cadenas ligeras y pesadas, glomerulonefritis fibrilar), microtúbulos (crioglobulinemias tipo I y II, glmerulopatía inmunotactoide) o inclusiones (síndrome de Fanconi). O bien podemos encontrar depósitos no organizados, como es el caso de la enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal, la GN proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal y la glomerulopatía C3 (GC3) (2).

En la mayoría de las glomerulopatías asociadas a las GMSR vamos a encontrar la paraproteína, completa o incompleta, depositada en el riñón, lo cual confirma su papel patogénico a nivel renal. Pero los casos de GMSR del tipo GC3 son la excepción. En éstos no vamos a encontrar depósitos renales de paraproteína, lo cual va a dificultar el establecimiento de la asociación causal entre la gammapatía y las lesiones glomerulares. En efecto,

la patogénesis exacta de la activación de la vía alterna del completo por la gammapatía monoclonal aún se desconoce. Pero existen diversos argumentos en la literatura científica a favor de esta relación causal. En primer lugar, diversos investigadores han demostrado que proteínas monoclonales pueden inhibir la regulación de la vía alternativa del complemento por interferencia en las proteínas reguladoras, actuando bien como autoanticuerpos contra el factor H (inhibición funcional), o bien como autoanticuerpos frente al factor B que es un componente de la C3 convertasa (C3NeF), alargando su vida media. El resultado de ambos mecanismos va a ser la sobreactivación de la vía alterna de la complemento (3-5) . Por otra parte, el porcentaje de pacientes mayores de 50 años con GC3 que presentan una GM asociada alcanza el 30-50% (6), en comparación con el 3,2% de la población general de mayor de 50 años que asocia una GM.

La base del tratamiento de la GMSR es la quimioterapia dirigida contra el clon de células B causal, y debe ser elegida en función de las características de la enfermedad renal, la posible afectación extrarrenal y los potenciales efectos secundarios. Además, la recurrencia de las GMSR en el injerto renal es habitual en los casos no tratados. Por ello también deben de tratarse, previo al trasplante renal, los casos de pacientes con GMSR con necesidad de tratamiento renal sustitutivo, de cara a prevenir la recidiva de la enfermedad y el riesgo de pérdida del injerto que esto conlleva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood 2012; 120: 4292-4295.

2. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney Int 2015; 87:698-711.

3. Meri S, Koistinen V, Miettinen A et al. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative glomerulonephritis. J Exp Med 1992; 175: 939–950.

4. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK et al. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. J Immunol 1999; 163: 4590–4596.

5. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016; 25(2):127-137

6. Zand L, Kattah A, Fervenza FC et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. Am J Kidney Dis 2013; 62: 506–514.

7. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood 2013; 122:3583–3590.

LLA encuentro con el experto Dr. J. M. Ribera

LAL EN EL PACIENTE MAYOR

Cecilia Heras Benitez
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

INTRODUCCIÓN

Es una proliferación incontrolada de un clon de células inmaduras (linfoblastos) que infiltra la MO, sp, otros órganos.

Incidencia 3 casos por 100.000 habitantes/año.

Edad media 25-30 años. Predominio en adultos jóvenes (>50 años del 10 -15%) y sexo masculino.

Es una enfermedad principalmente pediátrica.

DIAGNÓSTICO

Presencia de síntomas constitucionales, sangrado, infecciones, dolor óseo, afectación de sistema nervioso central al diagnostico (1-3%)

LLA célula B madura suele debutar con enfermedad extramedular (afectación gástrica o testicular). LLA de célula T más frecuente masa mediastínica.

Para el diagnóstico precisamos CMF + citología + clasificación OMS.

CLASIFICACIÓN OMS 08

LLA precursor B (proB, preB común, Pre B, B) 75%

LLA precursor T (proT, preT, Timica cortical, tímica madura)

Factores pronósticos:

Características	Favorable	Desfavorable
Edad	15-30 años	**>50 años**
Leucocitos	<30	>30 (LLA B) >100.000 (LLAT)
Fenotipo		proT, T madura, ProB
Citogenética	Hiperdiploidia > 50 cr Del 9 p	Hipodiploidia t(4;11) (MLL-AF4) t(9;22)(BCR-ABL) Cariotipo complejo t(1;19) -7/+8 Fenotipo Ph-like

Características	Favorable	Desfavorable
Edad	15-30 años	**>50 años**
Respuesta a tratamiento	Rápida	Lenta
Enfermedad residual	Disminución rápida y mantenida	Disminución lenta o persistencia o reaparición
EFS 5 años	13-24%	50%
OS 5 años	13-28%	58%

TRATAMIENTO

Estrategias de inducción

La mayoría de los regímenes utilizan PDN o DXM, vincristina, Daunorrubicina, asparaginasas, ciclofosfamida, ARAC.

EC PETHEMA ALL OLD 07 ph-

Elegilibilidad

Paciente adulto y anciano > 55 años no tratado con LLA B o T se enrolaron en 3 EC prospectivos y paralelos adaptados a riesgo por el grupo PETHEMA ALL OLD 07 para LAL ph-, ALLO PH 07 para ph+, BURKIMAB 08 para LLA madura.

ECOG igual o menor de 3.

Diagnóstico por análisis morfológico de MO + CMF, para determinar tipo B, T…

Genética realizada local y central. FISH y PCR central.

Tratamiento y criterios de respuesta

ALLOLD 07 deriva del protocolo EWG for adult ALL (EWALL) incluye una prefase con PDN + TIT+ Inducción de 4 semanas. Fase 1 con DXM, Vincristina, Idarrubicina. Una fase 2 con Ciclofosfamida y citarabina. Consolidación con 6 ciclos alternantes con dosis intermedias de MTX + E. Coli Asparraginasa y altas dosis de ARAC. Mantenimiento con Mercaptopurina y MTX con reintroducción de VCR y DXM a pulsos un total de 2 años.

Respuesta

RC: ausencia de enfermedad extramedular, neutrófilos por encima de 1000, plaquetas por encima de 100.000, células blásticas en MO menor del 5%.

Lentos respondedores se definió como persistencia de linfoblastos en el día +14.

Resultados

Se reclutaron pacientes desde junio de 2008 hasta mayo de 2014, ALLOLD 07 se enrolaron 59 pacientes. De los cuales se incluyeron en análisis 56 pacientes. Se perdieron 2 por pasar a paliativos.

RC: 74% (40 p), Muerte temprana: 13%; DFS: 8 m (p: 0,0001); OS 12.4 m (p: 0.030)

Toxicidad hematológica en inducción grado III/IV en el 100%, en mantenimiento en el 58%. Infecciones grado III/IV en el 62%

La tolerancia E. Coli Asparaginasa fue aceptables. Complicaciones especificas pancreatitis (1p), trombosis (2p), sangrado mayor (2p), alteración hepática (2p) e hipersensibilidad (3p).

No se encontraron factores pronóstico para RC en ninguno de los tres grupos.

ECOG score fue la única variable asociada con ED en ALLOLD07.

No se benefician de esquemas pediátricos probablemente por la presencia de comorbilidades, ECOG, factores pronósticos adversos, mala tolerancia a tratamiento quimioterápicos intensos, pobre accesibilidad a ALO TPH.

Limitaciones del EC

No permitió saber la proporción real. EMR no siempre fue realizada. El impacto pronóstico no fue evaluable. No se analizó calidad de vida. No se determinaron criterios de HCST ni el uso de alo con intensidad reducida. En vista de los resultados de este estudio en paciente anciano ph- LLA requiere nuevas aproximaciones terapéuticas.

RECAÍDA

El objetivo del paciente en recaída es intentar obtener RC para llevarlo a ALO TRASPLANTE. La mayoría de los pacientes mueren rápidamente desde la recaída, la gran mayoría no llega a obtener 2º RC. Un estudio de 607 pacientes en R/R a los 5 años OS del 7%. Los pocos que alcanzan RC y se llevan a trasplante emparentado o no emparentado presentan una supervivencia. Los del 24 vs 16%. Esquemas de R/R: FLAG o SWOG (Mitoxantrone+ ARAC).

ALLLOTRASPLANTE

La controversia es el riesgo/beneficio en 1ª RC.

Pacientes con donante emparentado presenta una ganancia del 8% a los 5 años del 53 vs 45%, pero esta ganancia sólo se observa en < 40 años. La MRT es del 35% a los 2 años.

Futuro

Un mejor entendimiento de la biología de la enfermedad, conociendo mejor la clínica, citogenética, inmunofenotipo, genotipo hará que usemos tratamientos mas dirigidos sobre dianas moleculares más especificas, (AntiCD20 → Rituximab, OFATUMUMAB; Anti CD52 → ALENTUZUMAB; Anti- CD22 → EPRATUZUMAB, INOTUZUMAB; Anti- CD19 → BLINATUMUMAB; CARTS…)

Se necesitan EC prospectivos bien diseñados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Omar al Ustwani et al. Clinical up to date in adult acute lymphoblastic leukemia. Clinical reviews in oncology/hematology 99(2016)189-199

2. Josep Maria Ribera et al. (GRUPO PETHEMA). Feasibility and results of subtiype oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. Leukemia Research 41 (2016) 12-20

3. Jordi Ribera, et al. Prognosis Significance odf copy number alterations in adolelscent and adult patients with precursir B acute Lymphoblastis Leukemia enrolled in PETHEMA PROTOCOLS. Cancer Noviembre 1, 2015.

4. Noelle V, et al. How I Treat adults with relapse or refractory Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. Blood, 30 July 2015, Vol 126, Number 5.

5. How I treat acute Lymphocytic Leukemia in adults, Blood, 1 October 2007, volumen 110, number 7.

6. David I. Marks. Treating the older adult with acute lymphoblastic leukemia, ASH 2010.

7. Jacob M.Rove et al. Reasons for optimism in the therapy of acute leukemia, Best Practice &Research clinical Haematology 28(2015) 69-72.

PAPEL DEL ALO TPH EN LLA DEL ADULTO

Angela Figuera Álvarez
Servicio de Hematología
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

En esta sesión discutiremos el papel del aloTPH en la LLA del adulto.

Con los modernos protocolos de poliquimioterapia ajustados al riesgo, la LLA infantil tiene una posibilidad de curación del 80%. Sin embargo en adultos, donde la LLA es poco frecuente, se mantiene inferior al 40%. Los factores adversos en adultos incluyen una mayor proporción de leucemia de alto riesgo genético (25-35% de LLA Ph pos y otras alteraciones de riesgo), peor tolerancia a la quimioterapia intensiva y prolongada de los protocolos infantiles, y una alta proporción de presentación en ancianos.

Por ello, durante las últimas 3 décadas, la LLA del adulto <65 años, tanto en alto riesgo como en riesgo estándar, ha sido una indicación de aloTPH en en 1 RC, sobre todo tras demostrase ventaja del aloTPH familiar en cualquier riesgo, en el amplísimo estudio comparativo del MRC UKALL XII/ECOG 2993, publicado en el 2008 (1). Simultáneamente, numerosos estudios recientes demostraban la escasa repercusión en los resultados del aloTPH del tipo de donante, la fuente, incluso el tipo de acondicionamiento, siendo lo más relevante la situación de remisión de la leucemia al TPH, por lo que, durante estos años, ha sido práctica habitual el aloTPH de cualquier modalidad, en primera RC, en todas las LLA del adulto (2).

Sin embargo durante la pasada década se han introducido nuevas estrategias y sobre todo nuevas drogas en la LLA que podrían cambiar esta práctica:

• Se ha impuesto la necesidad de basar la intensidad de la terapia en la determinación secuencial de la EMR (enfermedad mínima residual) para decidir la indicación de aloTPH indivualmente. En LLA Ph positiva mediante técnicas genéticas y en LLA Ph negativa por técnicas de citometría multiparamétrica (3,4).

• Se ha demostrado que en AYAS (adolescentes y adultos jóvenes, hasta 40 años) el uso de protocolos pediátricos de quimioterapia, equipara los resultados a los de los niños, y por tanto, al menos en riesgo estándar, no se mantendría la indicación de aloTPH en 1 RC, si la EMR se negativiza adecuadamente (5,6,7).

• En LLA Ph positiva se han introducido los ITKs, Imatinib, Dasatinib y Nilotinib, combinados con la quimioterapia, con excelentes resultado y un altísimo porcentaje de negativizaciones moleculares precoces, de forma que, sobre todo en niños y AYAs, ya se cuestiona sólidamente la necesidad de aloTPH en 1 RC. Igualmente en LLA de ancianos, donde no se puede realizar aloTPH, los resultados de los protocolos combinados de quimioterapia con ITKs están demostrando SLE prolongadas y sostenidas, que empiezan a sugerir la no necesidad de aloTPH si se consiguen respuestas moleculares duraderas (8-11). También hay estudios muy prometedores con Ponatinib para evitar la resistencia a ITKs inducida por mutaciones.

• En LLA Ph negativa, los Ac monoclonales anti B, empezando por los antiCD 20 (Rituximab y Ofatumomab), se han testado añadidos a la quimioterapia en primera línea, mejorando tanto los resultados (12-15), que se cuestiona la necesidad de aloTPH en primera línea. Nuevos anticuerpos más recientes y potentes, sobre todo el Blinatumomab (antiCD19/CD3 biespecífico) (16) y el Inotuzumab (17) (anti CD22 con calicheamicina) han demostrado una alta eficacia primero en monoterapia en LLA R/R (en recidiva o refractaria), así como en erradicación de la EMR (Blinatumomab) por lo que, de nuevo, cuestionan el aloTPH en primera línea.

• Y el último hallazgo, los CAR-T contra el Ag CD19, **pueden verse como una modalidad de inmunoterapia mediante trasplante** en la que se reinfunden linfocitos T, por ahora autólogos, manipulados mediante terapia génica para reconocer y destruir las células LLA de forma permanente (18). Se ha conseguido el mismo resultado en recaídas tras aloTPH, utilizando los linfocitos T del donante. ¿Qué mejor demostración de la manera en la que el aloTPH cura la LLA, que este modelo tan depurado y elegante, de la eficacia y durabilidad de los linfocitos T auto o alo reactivos? Es indudable que en el futuro se dispondrá de CAR-T Ag leucémicos específicos, alogénicos, producidos de forma industrial.

Ante estas esperanzadoras novedades, hay que recalcar que el alo TPH sigue siendo hoy en día la única terapia que ha demostrado curaciones a >20 años en miles de adultos con LLA, y que su toxicidad ha disminuido muchísimo en los últimos 15 años, por la mejoría en la terapia de soporte y el éxito de acondicionamientos reducidos. Este hecho, junto a la equiparabilidad de cualquier tipo de donante, ha ampliado muchísimo su disponibilidad.

El aloTPH es en realidad una modalidad de inmunoterapia permanente y su éxito a largo plazo está sobradamente demostrado.

También hay que recordar en esta sesión que sigue siendo incuestionable la necesidad de aloTPH para la curación en casos de LLA R/R o con EMR positiva persistente, cualquiera que fuera el riesgo al diagnóstico, así como para el rescate tras la primera recaída.

En un futuro próximo, la ampliación de los conocimientos de las alteraciones genéticas moleculares en la LLA, y las nuevas técnicas genéticas (NGS) aplicadas al diagnóstico y al seguimiento de la respuesta, nos permitirán la introducción de terapias contra dianas múltiples, cuyo éxito será incuestionable, lo que conllevará un ajuste cada vez más individual de la indicación de aloTPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al: In adultswithstandard-riskacutelymphoblasticleukemia, the greatest Benedit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and anautologous transplantation is less effective than convencional consolidation/ maintenance chemotherapy in all patients: Final results of the international ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). Blood 111:1827-1833, 2008.

2. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. Pidala J[1], Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja M, Kumar A. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD008818.

3. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, Jabbour E, Thomas DA, Borthakur G, Garris R, Huang X, Garcia-Manero G, Burger JA, Ferrajoli A, Wierda W, Kadia T, Jain N, Wang SA, Konoplev S, Kebriaei P, Champlin RE, McCue D, Estrov Z, Cortes JE, Kantarjian HM. Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2016 Feb;172(3):392-400.

4. Pfeifer H[1], Wassmann B, Bethge W, Dengler J, Bornhäuser M, Stadler M, Beelen D, Vucinic V, Burmeister T, Stelljes M, Faul C, Dreger P, Kiani A, Schäfer-Eckart K, Schwerdtfeger R, Lange E, Kubuschok B, Horst HA, Gramatzki M, Brück P, Serve H, Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann OG; GMALL Study Group. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2013 Jun;27(6):1254-62.

5. Josep-Maria Ribera, Albert Oriol, Mireia Morgades, Pau Montesinos, Josep Sarra, Jose Gonzalez-Campos, Salut Brunet, Mar Tormo, Pascual Fernandez-Abellan, Ramon Guardia, María-Teresa Bernal, Jordi Esteve, Pere Barba, María-Jose Moreno, Arancha Bermudez, Antonia Cladera, Lourdes Escoda,Raimundo García-Boyero, Eloy del Potro, Juan Bergua, María-Luz Amigo, Carlos Grande, María-Jose Rabuñal, Jesús-María Hernandez-Rivas and Evarist Feliu . Treatment of High-Risk Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Adults According to Early Cytologic Response and Minimal Residual Disease After Consolidation Assessed by Flow Cytometry: Final Results of the PETHEMA ALL-AR-03 Trial. J Clin Oncol 32:1595-1604.

6. Seftel MD[1], Neuberg D[2], Zhang MJ[3,4], Wang HL[3], Ballen KK[5], Bergeron J[6], Couban S[7], Freytes CO[8], Hamadani M[3], Kharfan-Dabaja MA[9], Lazarus HM[10],Nishihori T[9], Paulson K[1], Saber W[3], Sallan SE[11], Soiffer R[12], Tallman MS[13], WoolfreyAE[14], DeAngeloDJ[12], WeisdorfDJ[15]; Acute Leukemia Committee of the CIBMTR and the Dana Farber ALL Consortium. Pediatric-inspired therapy compared to allografting for Philadelphia chromosome-negative adult ALL in first complete remission. Am J Hematol. 2016 Mar;91(3):322-9.

7. Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, Thomas X, Chevallier P, Nguyen S, Coiteux V, Bourhis JH, Hichri Y, Escoffre-Barbe M, Reman O, Graux C, Chalandon Y, Blaise D, Schanz U, Lhéritier V, Cahn JY, Dombret H, Ifrah N; GRAALL group. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015 Apr 16;125(16):2486-96.

8. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, Raffoux E, Leguay T, Rousselot P, Lepretre S, Escoffre-Barbe M, Maury S, Berthon C, Tavernier E, Lambert JF, Lafage-Pochitaloff M, Lhéritier V, Chevret S, Ifrah N, Dombret H; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015 Jun 11;125(24):3711-9. Erratum in: Blood. 2015 Sep 3;126(10):1261.

9. Ravandi F[1], O'Brien SM[1], Cortes JE[1], Thomas DM[1], Garris R[1], Faderl S[1], Burger JA[1], Rytting ME[1], Ferrajoli A[1], Wierda WG[1], Verstovsek S[1], Champlin R[2],Kebriaei P[2], McCue DA[3], Huang X[4], Jabbour E[1], Garcia-Manero G[1], Estrov

Z[1], Kantarjian HM[1]. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2015 Dec 1;121(23):4158-64.

10. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, Thomas D, Huang X, Faderl S, Pemmaraju N, Daver N, Garcia-Manero G, Sasaki K, Cortes J, Garris R, Yin CC, Khoury JD, Jorgensen J, Estrov Z, Bohannan Z, Konopleva M, Kadia T, Jain N, DiNardo C, Wierda W, Jeanis V, O'Brien S. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1547-55.

11. Sive JI, Buck G, Fielding A, Lazarus HM, Litzow MR, Luger S, Marks DI, McMillan A, Moorman AV, Richards SM, Rowe JM, Tallman MS, Goldstone AH. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. Br J Haematol.2012.May;157(4):463-71.

12. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, Ravandi F, Verstovsek S, Jorgensen JL, Bueso-Ramos C, Andreeff M, Pierce S, Garris R, Keating MJ, Cortes J, Kantarjian HM. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2010 Aug 20;28(24):3880-9.

13. Jabbour E, Kantarjian H, Thomas D, et al. Phase II study of the hyper-CVAD regimen in combination with ofatumumab as frontline therapy for adults with CD-20 positive acute lymphoblastic leukemia [abstract]. J Clin Oncol. 2014. Abstract 7065.

14. Hoelzer D, Gökbuget N. Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia.Blood Rev. 2012 Jan;26(1):25-32.

15. Jabbour E[1], O'Brien S[1], Ravandi F[1], Kantarjian H[1] Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemiaBlood. 2015 Jun 25;125(26):4010-6.

16. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, Dombret H, Fielding AK, Heffner L, Larson RA, Neumann S, Foà R, Litzow M, Ribera JM, Rambaldi A, Schiller G, Brüggemann M, Horst HA, Holland C, Jia C, Maniar T, Huber B, Nagorsen D, Forman SJ, Kantarjian HM. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):57-66. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71170-2. Epub 2014 Dec 16. Erratum in: Lancet Oncol. 2015 Apr;16(4):e158.

17. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Kebriaei P, Jabbour E, Rytting M, York S, Ravandi F, Garris R, Kwari M, Faderl S, Cortes J, Champlin R, O'Brien S. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. Cancer. 2013 Aug 1;119(15):2728-36. doi: 10.1002/cncr.28136. Epub 2013 Apr 30

18. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA.CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015 Jun 25;125(26):4017-23. doi: 10.1182/blood-2014-12-580068. Epub 2015 May 21. Review.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

Infertilidad y trombosis

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Pilar Llamas Sillero
Servicio de Hematología y Hemoterapia
HU Fundación Jiménez Díaz, Rey Juan Carlos e Infanta Elena, Hospital General de Villalba. Madrid

TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Llamamos técnicas de reproducción asistida (TRA) a todos los tratamientos destinados a la hiperestimulación controlada de la ovulación, normalmente acompañados de procedimientos *in vitro* con manipulación de espermatozoides, ovocitos o embriones humanos con la finalidad de obtener un embarazo (1). La fertilización *in vitro* (FIV) es la técnica más usada, se trata de un procedimiento seguro y efectivo que en un tercio de los casos da lugar a un embarazo, de los cuales un cuarto se traducirá en el nacimiento de un bebé vivo. Desde los inicios de las TRA en 1978, se han descrito numerosos casos de trombosis venosas y arteriales en mujeres embarazadas mediante FIV y en algunos casos en mujeres que ni si quiera han conseguido un embarazo. Este hecho está relacionado con los cambios que se producen en la hemostasia durante la estimulación ovárica y, sobre todo, con el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

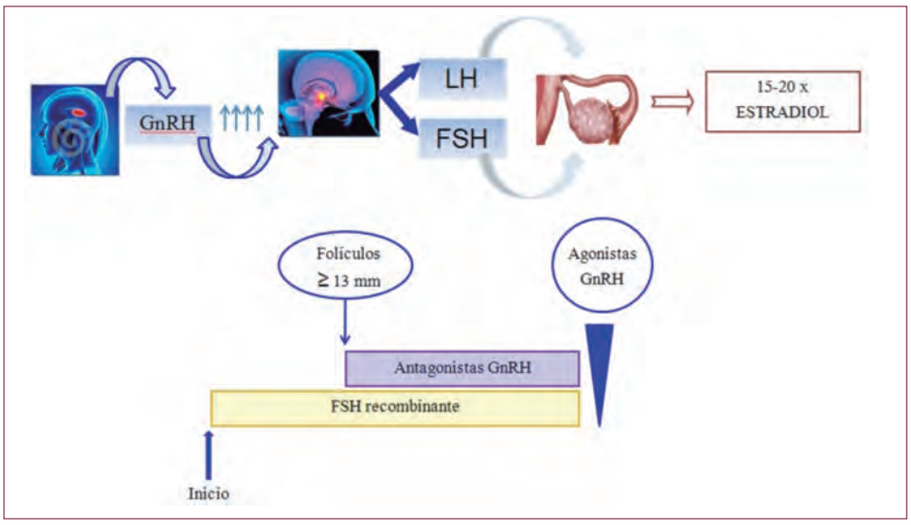


Figura 1. Ciclo de estimulación ovárica durante las técnicas de reproducción asistida

Las mujeres sometidas a distintas TRA reciben altas dosis de gonadotropinas exógenas cuyo objetivo es estimular el desarrollo de múltiples folículos ováricos para disponer de un número suficiente de ovocitos fecundables (Figura 1). Esta estimulación ovárica induce niveles de estradiol por encima de los límites fisiológicos, 15-20 veces los valores normales, lo que provoca cambios en la coagulación y la fibrinólisis que generan un estado de hipercoagulabilidad (Figura 2).

La estimulación ovárica con gonadotropinas exógenas ocasiona un incremento de diferentes factores de la coagulación, así como de algunos marcadores de activación de la coagulación (1). Existe un número considerable de mujeres que responden de forma excesiva a la estimulación con gonadotropinas y desarrollan el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), en el que todas las alteraciones de la coagulación y la fibrinólisis están más pronunciadas.

4ª SESION_4ª SESION 04/11/19 11:58 Página 140

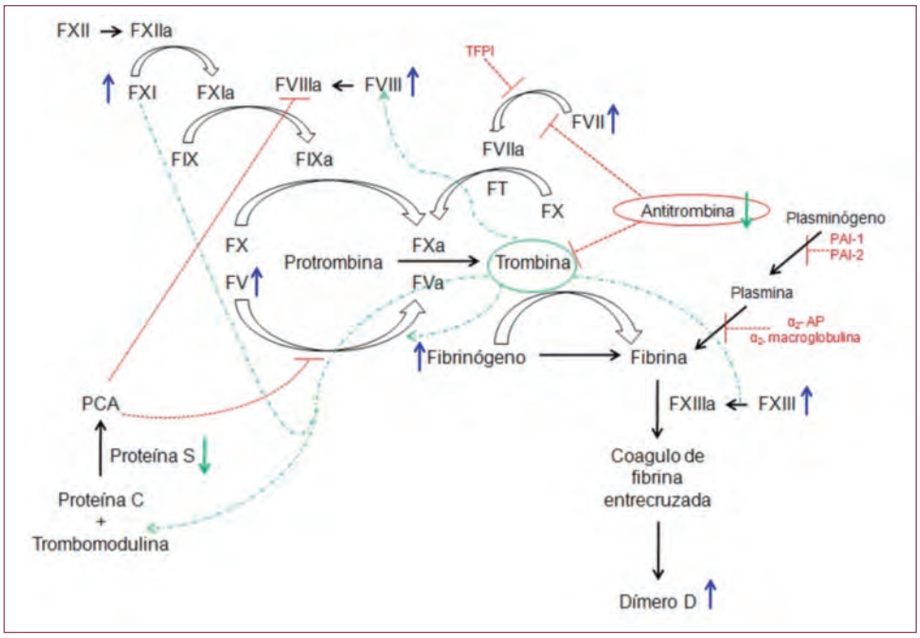


Figura 2. Cambios en el sistema de la coagulación y fibrinólisis producidos durante la estimulación ovárica

INCIDENCIA DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN LASTRA

Según los datos del registro de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2013, en España se realizaron 34362 ciclos de FIV/ICSI en un total de 27780 pacientes, de los que se consiguieron 9775 gestaciones. La incidencia de trombosis en este grupo no se conoce con exactitud, aunque la mayoría de los estudios publicados hasta 2005 concluían que la incidencia de ETEV durante la FIV era similar a la de los embarazos naturales (0,1-0,3%). En 2012 se publicó un estudio de cohortes sueco en el que se incluyeron 935178 embarazos naturales y 19162 embarazos por FIV, con un seguimiento de 10 años (2). La incidencia de ETEV en el primer trimestre de un embarazo obtenido por FIV fue un 0,2% mayor que sin FIV (1,67% *vs* 0,17%), lo que representa un incremento de 9,8 veces el riesgo de ETEV. Además la incidencia de ETEV durante el embarazo completo fue 2,66% *vs* 0,97%; y el riesgo de ETEV durante el primer trimestre en las mujeres embarazadas por FIV con SHO fue del 1,7%, 100 veces superior al de las mujeres con embarazos naturales. Este estudio concluye que el tratamiento con HBPM a dosis profiláctica durante el primer trimestre del embarazo de las mujeres que desarrollan un SHO, puede conducir a una disminución del riesgo de desarrollar ETEV durante la FIV.

Otro estudio de corte transversal publicado en 2013, recogía los datos de 23498 mujeres embarazadas por FIV entre 1990 y 2008, así como los de un grupo control de 116960 mujeres con embarazos naturales (3). La proporción de mujeres que presentaron TVP durante el embarazo y postparto en el grupo de FIV fue de 0,42% (99 casos) y en el grupo de embarazo natural de un 0,25% (291 casos). El riesgo fue igual entre los dos grupos de mujeres antes del embarazo (HR: 0,85) y durante el año después del parto (HR: 1,29). Sin embargo, el riesgo de TVP en el grupo de FIV se incrementó durante todo el embarazo (HR: 1,77; IC95%:1,41-2,23; $p < 0,001$) aunque el riesgo fue diferente según el trimestre (p=0,002); en particular, el riesgo estaba aumentado en el primer trimestre (HR 4,05). Respecto el embolismo pulmonar (EP), este se produjo en el 0,08% (n=19) de las embarazadas tras FIV, frente al 0,07% (n=70) de los embarazos naturales por lo que el riesgo de EP estaba incrementado tras la FIV (p <0,0034; HR: 1,42, IC95%:0,86 -2,36). Al igual que para la TVP, el riesgo de EP fue diferente según el trimestre (p = 0,0092), siendo mayor durante el primer trimestre (0,03% *vs* 0,004%, HR: 6,97; IC95%: 2,21-21,96). El estudio concluye que la FIV incrementa el riesgo de ETEV durante el embarazo y, especialmente en el primer trimestre. El riesgo de EP, aunque es bajo en términos absolutos, se incrementa unas 7 veces en el primer trimestre de embarazo por FIV. Este hecho debe ser tenido en cuenta, ya que el EP es la primera causa de muerte maternal en los países desarrollados. Finalmente en 2014 se publicó un nuevo estudio de cohortes (periodo de estudio 1995-2005) en el que se registraron 18787 mujeres embarazadas por FIV y 805464 mujeres con embarazo

natural. En el grupo de mujeres embarazadas por FIV se registraron 36 eventos trombóticos (7 EP y 29 TVP), siendo la tasa de incidencia global de ETEV durante el embarazo de 3,0 (IC95%: 2,1- 4,3) en comparación con el grupo control. La tasa de incidencia específica según el trimestre en embarazos únicos y múltiples fue: primer trimestre de 5,9 (IC95%:2,7-13,0) y 8,0 (IC95%:2,5-25,5); segundo trimestre de 2,4 (IC95%:0,9-6,6) y 5,7 (IC95%:1,8-18,1) y tercer trimestre 2,3 (IC95%:1,4-3,8) y 2,9 (IC95%:1,1- 7,9) respectivamente.

La incidencia de TEV fue especialmente alta durante las primeras 6 semanas tras el parto. Y en comparación con el grupo de referencia, la tasa de trombosis fue de 3,9 en embarazos múltiples y 1,2 en embarazos únicos. El estudio concluye que la FIV es un factor de riesgo durante todo el embarazo y el período post-parto, que se debe considerar en la evaluación del riesgo de ETEV tanto en periodo prenatal como posterior al parto.

TROMBOFILIA Y TRA

En el desarrollo de las TRA pueden aparecer otras complicaciones como los fallos de implantación, el fallo recurrente de FIV o los abortos de repetición. El fallo de implantación recurrente (RIF) se define como la ausencia de gestación tras al menos 3 ciclos consecutivos de FIV, en los cuales se habían transferido al menos uno o 2 embriones de alta calidad por ciclo (5). El RIF representa el principal factor limitante en las tasas de éxito de los tratamientos de reproducción asistida. Diferentes estudios han analizado la relación entre el RIF y la trombofilia. En 2011 se publicó un meta-análisis en el que se analizaron los resultados de los estudios publicados hasta ese momento (6). El meta-análisis incluyó 33 estudios (caso-control, cohortes) publicados hasta abril de 2011, con un total de 6092 pacientes. Los resultados de los estudios de casos y controles mostraron que el factor V Leiden fue significativamente más frecuente entre las mujeres con RIF en comparación con mujeres sin problemas de fertilidad o mujeres que lograron embarazo tras TRA (OR: 3,08; IC95%: 1,77-5,36). Las mutaciones de la protrombina y la MTHFR, y las deficiencias de la proteína S, proteína C, o anti-trombina no mostraron asociación con el fallo de las TRA. Sin embargo, las mujeres con fallos en la aplicación de las TRA presentaron más frecuentemente presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos (OR: 3,33; IC95%: 1,77-6,26) aunque con alto grado de heterogeneidad entre estudios (I^2 75%; p <0,00001). Los estudios de cohortes prospectivos no mostraron asociación significativa entre la trombofilia y los resultados de la TRA. Por lo tanto, los autores concluyen que, “aunque los estudios de casos y controles sugieren que las mujeres con fracasos de TRA son con más frecuencia portadoras del factor V Leiden y anticuerpos anti-fosfolípidos, la evidencia no es concluyente y no es consistente con los estudios de cohortes”.

USO DE AGENTES ANTI-TROMBÓTICOS

Los agentes anti-trombóticos disponibles para el tratamiento de estas pacientes son las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Existe una amplia experiencia clínica en uso de las HBPM, que avala su eficacia y seguridad en el tratamiento y profilaxis de la ETEV. Las HBPM se emplean de forma rutinaria para prevenir complicaciones trombóticas durante el embarazo en mujeres con trombofilia u otras condiciones que impliquen un aumento del riesgo trombótico. Sin embargo, el principal problema que encontramos para el uso de HBPM en TRA, o incluso en otras complicaciones como los abortos recurrentes, es que no existen estudios aleatorizados de alta calidad en estos grupos de pacientes.

En los últimos años, se han realizado estudios que han puesto de manifiesto acciones biológicas diferentes al efecto antitrombótico de estos fármacos. En la revisión publicada por Nelson y Greer (2008), concluyen que los beneficios del uso de heparinas incluyen la reducción en el riesgo trombótico asociado al uso de gonadotropinas exógenas, y que estos fármacos presentan cierto potencial para optimizar la implantación y el desarrollo del embrión (7). Las HNF así como las HBPM tienen capacidad para modular el proceso mediante el cual las células endometriales facilitan la anidación de blastocitos. Además, las heparinas también tienen capacidad para unirse y modular una gran variedad de proteínas que influyen en numerosos procesos fisiológicos incluyendo la adhesión de los blastocitos a la superficie endometrial, la diferenciación del trofoblasto e invasión en el endometrio.

El objetivo actual de la reproducción asistida es la optimización de la respuesta ovárica a la estimulación, así como la obtención de una implantación exitosa. Para ello se han desarrollado diferentes pruebas para el uso rutinario de adyuvantes en mujeres sometidas a FIV. La última revisión del British Fertility Society Policy and Practice Committee, publicada en 2009, proporciona a los profesionales recomendaciones basadas en la evidencia sobre

el uso de la inmunoterapia, vasodilatadores, relajantes uterinos, aspirina, heparina, hormona del crecimiento, dehidroepiandrosterona, estrógeno y metformina como adyuvantes en la FIV. Recientemente se ha publicado una actualización de esta guía, donde se pone de manifiesto que, a pesar del lapso de 5 años desde la última publicación, aun existe una falta de evidencias sólidas en relación con la mayoría de los adyuvantes, por lo que son necesarios grandes ensayos controlados aleatorizados bien diseñados (8).

En la revisión Cochrane de 2013, basada en los estudios de Noci, Qublan y Urman con un total de 386 mujeres, se sugiere que el uso de HBPM peri-implantación en TRA puede mejorar la tasa de nacidos vivos. Sin embargo, estos resultados dependían de estudios pequeños de baja calidad con una heterogeneidad significativa, y eran sensibles a la elección del modelo estadístico. Se concluye que los resultados obtenidos no justifican el uso de heparina fuera de ensayos de investigación bien diseñados, con un adecuado poder estadístico, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y multicéntricos (9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson SM, Greer IA. Artificial reproductive technology and the risk of venous thromboembolic disease. J Thromb Haemost. 2006; 4(8):1661-3.

2. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. Fertil Steril. 2012 Jan; 97(1):95-100.

3. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekbom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. BMJ. 2013 Jan 15; 346: e8632.

4. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. Hum Reprod. 2014 Mar; 29(3):611-7.

5. Simon A, Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. Fertil Steril. 2012 May; 97(5):1039-43.

6. Di Nisio M, Rutjes AW, Ferrante N, Tiboni GM, Cuccurullo F, Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2011 Sep 8; 118(10):2670-8.

7. Nelson, S. M. & Greer, I. A. The potential role of heparin in assisted conception. Hum. Reprod. Update 14, 623–645 (2008).

8. Nardo LG, El-Toukhy T, Stewart J, Balen AH, Potdar N. British Fertility Society Policy and Practice Committee: adjuvants in IVF: evidence for good clinical practice. Hum Fertil (Camb). 2015 Mar; 18(1):2-15.

9. Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Thornton JG, Quenby S. Heparin for assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 17;8:CD009452.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

ABORTOS DE REPETICIÓN Y TROMBOFILIA

Asunción Mora Casado
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

INTRODUCCIÓN

La definición clásica de abortos de repetición es la interrupción espontánea de tres o más embarazos consecutivos antes de la semana 20 de gestación (1) -o antes de la semana 24 según criterio del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2)- con independencia de haber logrado embarazos a término previamente. Sin embargo, muchos expertos consideran que la pérdida espontánea de dos embarazos consecutivos es suficiente para el diagnóstico (3).

El aborto esporádico ocurre en el 15-20% de las gestaciones identificadas mientras que los abortos de repetición afectan al 1% de las parejas, o al 5% si se considera diagnóstico a partir de dos abortos consecutivos (4,5).

FACTORES DE RIESGO Y CAUSAS DE ABORTOS DE REPETICIÓN

La edad materna superior a 35 años es un factor de riesgo de abortos bien conocido: entre 35 y 39 años se producen abortos en el 25% de los embarazos; a partir de 40 años, en el 51%, y en mayores de 45 años, hasta en el 93%. El riesgo también aumenta si el padre tiene más de 40 años (2). Además, la historia reproductiva es un buen predictor de futuros resultados obstétricos. Así, la probabilidad de embarazo a término tras un primer aborto es del 90%; tras dos abortos, del 50-60%, y después de tres abortos, en torno al 40%.

La Tabla 1 muestra las causas conocidas de abortos de repetición. Cabe destacar, no obstante, que hasta en el 50% de casos no se encuentra causa alguna tras realizar un estudio exhaustivo. Las alteraciones genéticas son la causa más frecuente (50-60% de casos) de aborto espontáneo precoz (<10 semana de gestación). La

Tabla1. Causas de abortos de repetición

Alteraciones genéticas y cromosómicas	Anomalías inmunitarias: Enfermedad celiaca Factores aloinmunes: tolerancia materno-fetal Disfunción linfocitos T reg y NK
Alteraciones anatómicas uterinas: Malformaciones Insuficiencia cervical Miomas, Sinequias, Hipoplasia	Trombofilias Adquiridas: Síndrome Antifosfolípido Hereditarias
Trastornos endocrinos: Diabetes mellitus Trastornos tiroideos Insuficiencia lútea Síndrome ovario poliquístico Endometriosis, fallo ovárico oculto Resistencia a la insulina	Infecciones: Lúes Grupo TORCH Listeria Micoplasma Chlamydia Vaginosis bacteriana
Hábitos tóxicos (tabaco, alcohol)	En investigación: Micropartículas circulantes, leptina Receptores NK

aneuploidia (alteración en el número de cromosomas) fetal está presente en el 30-57% de los abortos de repetición y en una proporción mayor de los abortos esporádicos. Curiosamente, a mayor número de abortos, menor es la probabilidad de que las alteraciones cromosómicas sean la causa. Por otro lado, en un 2-4% de las parejas con abortos de repetición se diagnostica un reordenamiento cromosómico balanceado en uno de los miembros, con más frecuencia en la mujer (1).

Otro grupo de causas son las endocrinas, que suponen un 15-20% de los casos. La disfunción tiroidea se asocia con abortos de repetición, sobre todo en presencia de anticuerpos antitiroideos, incluso en situación eutiroidea. Se ha descrito asociación entre estos anticuerpos y los anticuerpos antifosfolípidos. Otras endocrinopatías asociadas a abortos de repetición son: la diabetes mellitus mal controlada, el ovario poliquístico, el hiperandrogenismo, la obesidad y la resistencia a la insulina. En las dos últimas situaciones se postula que el mecanismo subyacente sería una disminución de la fibrinolisis fisiológica que contribuye a la remodelación tisular durante la implantación embrionaria (1). Las anomalías anatómicas se diagnostican en un 10-15% de los abortos de repetición, e incluyen anomalías septales, miomas e incompetencia cervical, entre otros. Suelen producir pérdidas fetales tardías (>10 semanas) (1).

Por último, la asociación entre trombofilia adquirida considerada como síndrome antifosfolípido (SAF) obstétrico y los abortos de repetición, así como otras complicaciones obstétricas, está firmemente establecida. El SAF obstétrico se diagnostica en un 5-15% de los casos de abortos de repetición (1). Sin embargo, por el momento no se ha conseguido demostrar asociación concluyente entre trombofilia hereditaria y abortos de repetición. Analizaremos ambos aspectos a continuación.

EL EMBARAZO Y EL SISTEMA HEMOSTÁTICO

El embarazo supone un auténtico reto para el sistema hemostático. Por un lado, es imprescindible evitar la hemorragia durante la implantación y durante la remodelación de las arterias espirales uterinas por la invasión por el citotrofoblasto, pero por otro, se debe mantener una circulación uteroplacentaria eficaz. Por tanto, durante la gestación es necesario mantener el balance entre la situación de hipercoagulabilidad y el descenso de la actividad anticoagulante y la fibrinólisis. Además, el estasis venoso en las extremidades inferiores, las alteraciones hormonales que afectan al sistema venoso, la resistencia a la insulina y la hiperlipidemia, son algunos de los factores explicativos del aumento de incidencia de eventos trombóticos durante la gestación (1).

TROMBOFILIA ADQUIRIDA (SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO)

El diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido (SAF) Obstétrico exige la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aPL)-criterio de laboratorio- y morbilidad embrio-fetal- criterio clínico- según el consenso de la reunión de Sydney (Tabla 2). El SAF obstétrico está presente en un 5-15% de las mujeres con abortos de repetición. Se debe al daño vascular placentario mediado por los cambios inflamatorios y protrombóticos inducidos por los aPL, y en algunos casos a la disminución de anexina A5 (proteína anticoagulante uterina), más que a una posible microtrombosis placentaria (4). En cuanto a su manejo, el mayor beneficio para estas pacientes se ha obtenido con la combinación de bajas dosis de aspirina (AAS, 75-100 mg al día), y Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) a dosis profilácticas, intermedias o altas, según cada caso (Tabla 3).

TROMBOFILIA HEREDITARIA

Incluye la deficiencia de anticoagulantes naturales como antitrombina, proteína C o proteína S, que inhiben la formación de trombina, y las mutaciones del Factor V Leiden (resistencia a la proteína C activada), y la mutación G20210A del gen de la protrombina .

La asociación entre trombofilia hereditaria y pérdida gestacional es controvertida. Los estudios casos-control muestran una débil asociación (OR 2-3) entre abortos de repetición y FV Leiden o mutación del gen de la Protrombina, pero esta asociación es más fuerte con pérdidas fetales del 2º y 3er trimestre (5) (Tabla 4). Algunas publicaciones muestran que la trombofilia hereditaria está asociada con los abortos de repetición y con la preeclampsia; no así, con el retraso de crecimiento intrauterino o con el abruptio de placenta (6). La realización del estudio de trombofilia hereditaria en pacientes con abortos de repetición no está recomendada por la mayoría de las guías. El manejo antitrombótico tampoco ha mostrado clara ventaja en pacientes con abortos de repetición

Tabla 2. Consenso Internacional de Sydney 2006	
Criterios clínicos	**Criterios de laboratorio***
Trombosis vascular: ≥1 episodios de trombosis arterial o venosa o de pequeño vaso	Anticoagulante lúpico (International Society on Thrombosis and Haemostasis)
Complicaciones obstétricas: ≥1 pérdida de feto morfológicamente normal inexplicada después de la semana 10 ≥1 partos <semana 34 causados por preeclampsia grave o eclampsia, o insuficiencia placentaria. ≥3 abortos inexplicados <10 semanas estandarizado	Anticuerpos anticardiolipina (aCL) (IgG o IgM) a títulos altos o medios (>40 GPL ó MPL) o >percentil 99, medidos mediante ELISA Anti b2 glicoproteína I (aGPI) (IgG o IgM) a título >percentil 99, medidos mediante ELISA estandarizado
*En dos determinaciones con 12 semanas de diferencia. Se define SAF si al menos 1 criterio clínico y 1 de laboratorio Tipos según resultado laboratorio: I (>1 criterio lab); IIa (solo AL); IIb (solo aCL); IIc (solo aGPI) Fuente. Miyakis, J Trom Hemost, 2006	

Tabla 3. Manejo de SAF obstétrico	
	Escenario Manejo
SAF sin trombosis previa con aborto precoz (<10 sem) recurrente	AAS + HBPM dosis profiláctica (1B) HBPM profiláctica postparto 6 sem
SAF sin trombosis previa y ≥1 pérdida fetal >10 sem ó parto de <34 sem debido a preeclampsia severa o insuficiencia placentaria	AAS + HBPM dosis profiláctica- intermedia (1B) HBPM profiláctica postparto 6 sem
SAF con trombosis previa	AAS + HBPM dosis terapéutica* Anticoagulación postparto indefinida
*No claro consenso acerca de monitorización antiXa. Expertos recomiendan ajustar a niveles terapéuticos (0,6-1,1 U/ml) tras 4 horas de la administración en caso de administración cada 12 horas y niveles algo superiores en caso de cada 24 horas Fuente. Modificado de Bates (5) y Garrido-Giménez (1)	

y trombofilia hereditaria pero es necesario individualizar cada caso. A continuación se resumen las recomendaciones de las guías más ampliamente utilizadas:

CHEST 20126

- En la mujeres con abortos precoces de repetición (≥3 abortos de >10 sem) se recomienda estudio de anticuerpos antifosfolípidos (Grado 1B)

Tabla 4. Asociación entre trombofilia y complicaciones de la gestación

Type of thrombophilia	Miscarriage (first- or second-trimester) OR (95% CI)	Recurrent first-trimester miscarriage OR (95% CI)	Non-recurrent second-trimester miscarriage OR (95% CI)	Stillbirth (third-trimester loss) OR (95% CI)
Factor V Leiden mutation (homozygous)	**2.7** (1.3–5.6)	[a]	[a]	2.0 (0.4–9.7)
Factor V Leiden mutation (heterozygous)	**1.7** (1.1–2.6)	1.9[a] (1.0–3.6)	**4.1**[a] (1.9–8.8)	**2.1** (1.1–3.9)
Prothrombin G20210A mutation (heterozygous)	**2.5** (1.2–5.0)	**2.7** (1.4–5.3)	**8.6** (2.2–34.0)	**2.7** (1.3–5.5)
Antithrombin deficiency	0.9 (0.2–4.5)	NA	NA	7.6 (0.3–196.4)
Protein C deficiency	2.3 (0.2–26.4)	NA	NA	3.1 (0.2–38.5)
Protein S deficiency	3.6 (0.4–35.7)	NA	NA	20.1 (3.7–109.2)
Anticardiolipin antibodies	**3.4** (1.3–8.7)	**5.1** (1.8–14.0)	NA	**3.3** (1.6–6.7)
Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies	NA	2.12 (0.69–6.53)	NA	NA
Lupus anticoagulants (non-specific inhibitor)	3.0 (1.0–8.6)	NA	**14.3** (4.7–43.2)	2.4 (0.8–7.0)

[a]Homozygous and heterozygous carriers were grouped together; it is not possible to extract data for zygosity.
NA, not available.
Statistically significant odds ratios are indicated in bold.
Note: data are derived from systematic reviews; (Robertson *et al.*, 2006; Opatmy *et al.*, 2006; Bates *et al.*, 2012) terminology of pregnancy loss at various gestational ages may vary among included studies.

Fuente. Robertson et al., 2006; Opatmy et al., 2006; Bates et al., 2012

- En las mujeres con historia de complicaciones gestacionales no se recomienda estudio de trombofilia hereditaria (Grado 2C)
- En mujeres con trombofilia hereditaria y antecedentes de complicaciones gestacionales no se recomienda profilaxis antitrombótica (Grado 2C)
- En mujeres con riesgo de preeclampsia se recomienda AAS a bajas dosis desde el segundo trimestre frente a no tratamiento (Grado 1B)
- En mujeres con ≥2 abortos pero sin APL ni trombofilia no se recomienda profilaxis antitrombótica (Grado 1B)

Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2011 (2)

- No hay suficiente evidencia para evaluar el efecto de la heparina durante la gestación con el fin de prevenir los abortos de repetición del primer trimestre en mujeres con trombofilia hereditaria (Grado C)
- El tratamiento con heparina durante la gestación puede mejorar la tasa de nacidos vivos en mujeres con pérdidas fetales del segundo trimestre y trombofilia hereditaria (Grado A)
- Las mujeres con abortos recurrentes inexplicados tienen un pronóstico excelente en futuras gestaciones sin intervenciones farmacológicas y únicamente con tratamiento de soporte manejado por una unidad de consejo gestacional (Grado B)

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013 (7)

- En mujeres con abortos de repetición o abruptio de placenta no se recomienda realizar estudio de trombofilias hereditarias (Grado B)
- No hay suficiente evidencia para realizar estudio o tratar a pacientes con trombofilia hereditaria y antecedentes obstétricos adversos como retraso de crecimiento fetal o preeclampsia (Grado B)
- No se recomienda el estudio de polimosfismos del gen MTHFR ni de niveles de homocisteina en mujeres con antecedentes obstétricos adversos (Grado B)

- Los tests de trombofilia hereditaria recomendados deben incluir FV Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, Antitrombina III, proteína C y proteína S (Grado C)

OTRAS RECOMENDACIONES (1)

Parece razonable proponer el uso de AAS y HBPM en abortos de repetición no explicados. En algunos estudios se muestra ventaja de HBPM frente a no tratamiento, aunque en otros no se confirma (estudio TIPPS: dalteparina profiláctica anteparto no reduce las complicaciones obstétricas; estudio PREFIX: enoxaparina no mejora la tasa de recién nacidos vivos en mujeres sin trombofilia). No obstante, dado el riesgo bajo de efectos adversos, hay autores que recomiendan su uso en casos individualizados, preferiblemente dentro de ensayos clínicos (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. Postgrad Med J 2015;91:151–162.

2. Regan L, Backs M, Rai R. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First trimester and Second trimester Miscarriage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green–top Guideline No. 17 April 2011

3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicina. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril, 2013;99:63-8

4. Bennett S, Bago CN., Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. British Journal of Haematology, 2012,157:529-42

5. De Jong P, Goddinijn M, Middeldrop S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. Human Reproduction Update, 2013, 19 (6); 656-73

6. Bates et al.VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention ofthrombosis , 9thed: American college of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 141,(2), Feb 2012 suppl. 718s-724s

7. Clinical management guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Inherited Thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin. American College of Obstetricians and Gynecologists, Nº 138, 2013.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

Puesta al día en indicaciones de TPH
Impacto de las nuevas modalidades de Alo-TPH

TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO

Jorge Gayoso Cruz
Servicio de Hematología-UTMO
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La disponibilidad de un donante HLA idéntico familiar o un donante compatible no relacionado ha sido históricamente el factor limitante en el uso del TPH alogénico.

Aunque casi cualquier paciente dispone de un donante haploidéntico, los intentos iniciales de utilizar estos donantes empleando injertos no deplecionados de linfocitos T con inmunosupresión convencional estuvieron asociados con tasas de enfermedad injerto contra receptor (EICR) inaceptables, y cuando se empleó una depleción T estricta para controlar la EICR, las tasas de fracaso de injerto y las infecciones se convirtieron en un nuevo problema.

El desarrollo de la ciclofosfamida post-TPH como profilaxis de EICR por el grupo de Baltimore, sin emplear depleción de linfocitos T, parece haber superado la mayor parte de estos obstáculos asociados históricamente al trasplante haploidéntico. En concreto, la baja mortalidad tóxica del procedimiento (alrededor del 10-20%), la rápida reconstitución inmunológica que produce una reducción muy significativa de las infecciones, con práctica ausencia de síndrome linfoproliferativo post-TPH asociado a VEB, son reflejo de la hipótesis de que la ciclofosfamida post-TPH produce una depleción selectiva de los clones T alorreactivos responsables de la EICR y el fracaso de injerto, mientras se preservan los clones de memoria imprescindibles para la reconstitución inmunológica.

Los acondicionamientos de intensidad reducida con ciclofosfamida post-TPH producen resultados similares en supervivencia global a los procedimientos de doble trasplante de cordón (62% *vs* 54%) con baja MRT (7% *vs* 24%), EICR aguda severa (0% *vs* 21%) y EICR crónica (13% *vs* 25%).

Comparaciones recientes, muestran que el HAPLO-TPH con Ciclofosfamida post-TPH puede alcanzar resultados también comparables con los TPH a partir de donantes no familiares e incluso donantes familiares idénticos.

Aunque la mayor experiencia se ha producido con el empleo de médula ósea, cada vez hay más evidencia de que el uso de progenitores de sangre periférica movilizados con GCSF puede producir resultados equivalentes. El HAPLO-TPH también evita los elevados gastos que producen las búsquedas de donantes no familiares o los costes de adquisición de unidades de sangre de cordón o de los procedimientos de depleción T.

Aunque todavía no existen comparaciones randomizadas, ya existen ensayos en marcha que próximamente podrán resolver algunas de estas cuestiones.

El HAPLO-TPH con Ciclofosfamida post-TPH puede considerarse hoy en día un estándar de tratamiento en aquellos pacientes sin donante idéntico, permitiendo disponer de trasplante alogénico a casi cualquier paciente, e incluso preferible en aquellos casos donde la urgencia del procedimiento limita la realización de una búsqueda de un donante no familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Jun;14(6):641–50.

2. Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. Blood. 2012 Nov 22;120(22):4285–91.

3. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, et al. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Dec;18(12):1859–66.

4. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, Cheikh J El, Sarina B, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 May;20(5):724–9.

5. Symons HJ, Leffell MS, Rossiter ND, Zahurak M, Jones RJ, Fuchs EJ. Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and KIR haplotype B donors after nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Apr;16(4):533–42.

6. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai H-L, Bolaños-Meade J, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Apr;16(4):482–9.

7. Kasamon YL, Bolaños-Meade J, Prince GT, Tsai H-L, McCurdy SR, Kanakry JA, et al. Outcomes of Nonmyeloablative HLA-Haploidentical Blood or Marrow Transplantation With High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide in Older Adults. J Clin Oncol. 2015 Oct 1; 33(28):3152-61.

8. McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, Tsai H-L, Bolaños-Meade J, Rosner GL, et al. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. Blood. 2015 May 7;125(19):3024–31.

9. Zeidan AM, Forde PM, Symons H, Chen A, Smith BD, Pratz K, et al. HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Mar;20(3):314–8.

10. Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, Dominietto A, Varaldo R, Van Lint MT et al. DLI after haploidentical BMT with post-transplant CY. Bone Marrow Transplant. 2015 Jan;50(1):56-61.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE DONANTE NO RELACIONADO ¿CUÁNDO?

Pilar Herrera Puente
Servicio Hematología
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se ha establecido como tratamiento para muchos trastornos adquiridos y congénitos del sistema hematopoyético, incluyendo trastornos del sistema inmunológico, deficits enzimáticos y trastornos metabólicos.

La encuesta anual de actividades del 2013 de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT), que describe el estado de TPH en Europa y países afiliados, ha mostrado un incremento continuo y constante en las tasas de trasplantes tanto alogénico y autólogo, con un aumento que se cifra del 3,6% en 2013 en relación al año previo (5,5% si sólo consideremos los trasplantes alogénicos), lo que sugiere que TPH sigue siendo una modalidad de terapéutica cada vez más importante en la era de anticuerpo específico y la terapia molecular. TPH para algunas indicaciones sigue aumentando, de interés es el crecimiento de TPH alogénico para la LMA en CR1, MPN y linfoma. También destaca el creciente uso de trasplantes de donantes alternativos, con incremento llamativo de los TPH haploidéntico (Passweg et al.).

Una vez establecida la indicación de trasplante alogénico es importante seleccionar la fuente de progenitores. Sabemos que un tercio de los pacientes pueden disponer de un donante familiar compatible y, en el resto de los casos estaría la opción de localizar un donante no relacionado. Los factores a valorar para realizar una adecuada selección de un donante serian: 1) Compatibilidad HLA mediante estudios de alta resolución, en los que además HLA A, -B, -DR incluya compatibilidad HLA-DQ–, HLA- DP–, y C- (10⁄10,12⁄12). 2) Se prefiere un donante varón y, caso de mujer, se prefiere aquella sin gestaciones y/o abortos. 3) Seronegativo para CMV, 4) Edad, 5) Compatibilidad ABO entre donante y receptor, 6) No historia de transfusión de hemoderivados, 7) Misma raza (por el potencial papel que los polimorfismos genéticos pueden tener en el desarrollo de la enfermedad injerto contra huésped), 8) Peso donante semejante al del receptor nos da más posibilidades de obtener una colecta de progenitores hematopoyéticos adecuada.

Sin embargo disponemos de otras fuentes de progenitores como son la sangre de cordón umbilical y trasplante haploidéntico y aún no está bien establecido el criterio de elección entre una u otra fuente. En muchos casos la decisión viene determinada por el donante que dispongamos, por la enfermedad de base y por la situación de la enfermedad que precise con mayor urgencia la realización del trasplante. Pero también sería importante saber cuál nos aportaría en cada caso un mejor control de la enfermedad (mejor efecto injerto contra leucemia) con la menor toxicidad posible (Weisdorf D). A continuación valoraremos algunos de estos aspectos que nos ayuden en la elección del donante y la fuente de progenitores.

EFECTO COMPATIBILIDAD HLA

El nivel de compatibilidad HLA es una cuestión fundamental para un óptimo resultado del TPH y el tipaje por alta resolución para HLA-A, -B, -C, -DRB1, y -DQB1 es el estándar para la selección de MUR. Existe debate sobre el número de disparidades HLA autorizadas. En el estudio de Loiseau et al., muestra que existen fuertes efectos negativos de la disparidad HLA, ya sea para HLA-A, -B, -C, -DRB1, o loci -DQB1 en la supervivencia global (OS), aunque no en el riesgo de enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa). La presencia de múltiples disparidades conlleva peor supervivencia y mayor riesgo de EICH grave (grado III-IV), resultados que confirman hallazgos de estudios previos.

En vista a estos resultados podría ser planteable en el caso de no disponer de MUD 10/10, incluso con un única disiparidad, la elección de un donante alternativo, p ej. haploidéntico.

EFECTOS DE LA EDAD DEL DONANTE

Se ha explorado en algunos estudios si la edad del donante puede tener alguna implicación, sugiriendo que donantes más jóvenes se asocian con injertos de mayor celularidad, mejor reconstitución inmune y mejor super-

vivencia. En este contexto y como en el caso de donantes familiares compatibles (matched related donor: MRD), en general la edad del donante suele ser bastante similar a la del receptor, se ha postulado sobre el beneficio de elegir un donante no relacionado (matched unrelated donor: MUR) de menor edad. Alousi et al. analizaron este aspecto y tras ajustar por enfermedad, estadio de la enfermedad, intensidad del acondicionamiento y el año del trasplante se vio como la supervivencia global (OS) fue superior en los casos de donantes familiares compatibles, por lo que no se justifica el empleo MUR cuando se dispone de MRD, aún siendo de mayor edad.

EFECTOS DEL ORIGEN DE LOS PROGENITORES: SANGRE PERIFÉRICA O MÉDULA ÓSEA

Este aspecto fue analizado en un estudio aleatorizado prospectivo del Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) (Anasatti et al.), donde los receptores se aleatorizaron al recibir progenitores de sangre periférica (PBSC) o de médula ósea (MO). No se apreció diferencia en cuanto recaída, supervivencia libre de enfermedad, OS ni EICHa; PBSC se asoció a mayor incidencia de EICHc, pero sin impacto en la reducción de la recaída.

La comparación entre sangre de cordón umbilical (CBU) MO y PBSC también se ha realizado (Kollman et al.), no ha demostrado tampoco que existiera diferencia en la tasa de recaída, en supervivencia libre de leucemia, ni en la tasa de EICHa. La menor probabilidad de EICH crónica no se traduce en impacto en la supervivencia global.

Podemos concluir que las tres opciones son adecuadas y, según el riesgo que se precise asumir sobre el desarrollo de EICH, se elegirá una u otra alternativa.

COMO SE POSICIONA EN RELACIÓN AL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO

Existe en los últimos años gran interés por el trasplante haploidéntico, sobre todo el modelo desarrollado por la Universidad Johns Hopkins, que utiliza injerto sin depleción T y ciclofosfamida post-trasplante. Bashey et al. comparan de forma retrospectiva estos trasplantes con MRD MUD y no muestra diferencias significativas en relación a la probabilidad de recaída ni en OS. Pero es necesario disponer de más información basada en ensayos clínicos prospectivos, que confirmen estos datos, para poder posicionar definitivamente en el algoritmo de decisiones al trasplante haploidéntico.

CONCLUSIONES

En el caso de trasplante alogénico disponemos de muchas opciones como fuente para el injerto con potencial antineoplásico: PBSC, MO, MRD, MUD, UCB. Cada una se asocia a una morbilidad y mortalidad relacionada con el procedimiento, por lo que la elección debe ser individualizada en cada paciente adaptándose a las comorbilidades y el riesgo de TRM particulares de cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alousi AM[1], Le-Rademacher J, Saliba RM, et al. Who is the better donor for older hematopoietic transplant recipients: an older-aged sibling or a young, matched unrelated volunteer? Blood. 2013 Mar 28;121(13):2567-73.

2. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ,et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. N Engl J Med. 2012:18;367(16):1487-96

3. Bashey A, Zhang X, Sizemore et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. J Clin Oncol. 2013 Apr 1;31(10):1310-6.

4. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. Blood. 2001 Oct 1;98(7):2043-51.

5. Loiseau P, Busson M, Balere ML, et al. HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 Aug;13(8):965-74.

6. JR Passweg, H Baldomero, P Bader, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. Bone Marrow Transplantation (2015) 50, 476–482

7. Weisdorf D. Which donor or graft source should you choose for the strongest GVL? Is there really any difference. Best Pract Res Clin Haematol. 2013 Sep;26(3):293-6.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

Actualización en linfomas no Hodgkin

DIAGNÓSTICO DE LOS LINFOMAS AGRESIVOS B Y T EN LA ERA MOLECULAR. SU INCORPORACIÓN A LA PRÁCTICA

Agustín Acevedo Barberá
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario Quirón. Madrid

La base del diagnóstico de los linfomas, incluso en la era molecular, sigue siendo el estudio histológico de un ganglio linfático o de otro tejido neoplásico. Esta premisa, olvidada muchas veces, requiere una metodología precisa y exacta que incluye la realización de una toma adecuada de tejido, en cantidad suficiente, su fijación en condiciones óptimas y su remisión al patólogo junto con los datos clínicos necesarios para elaborar un dictamen diagnóstico preciso. Sin embargo, la morfología, por sí sola, no puede seguir siendo considerada como el *gold standard* del diagnóstico en neoplasias hematológicas. El estudio morfológico es el punto de partida inicial y el más importante pero debe ser complementado con datos citogenéticos, fenotípicos y moleculares junto con una estrecha correlación con la clínica. El actual esquema de clasificación de la OMS fundamenta las entidades que describe en estos cuatro parámetros exigiendo que, además, la reproducibilidad de los mismos sea alta entre diferentes laboratorios. Esta filosofía se extiende también al diagnóstico de los pacientes individuales. Existen muchos ejemplos que ilustran este principio, algunos muy llamativos, como los datos del ensayo clínico MRC LY10 del Reino Unido sobre quimioterapia intensiva en linfoma de Burkitt en el que el 50% de los pacientes enviados al estudio no tenían linfoma de Burkitt sino otro tipo de linfoma, especialmente linfoma no Hodgkin de células grandes B difuso. El tratamiento y el pronóstico en ambos casos es completamente diferente.

En los últimos años se ha acumulado una gran cantidad de información sobre biología molecular en procesos linfoproliferativos que van desde la descripción de mutaciones puntuales, asociadas a algunas entidades, como a resultados de secuenciación masiva y de expresión génica mediante matrices de ADN que han arrojado información de suma importancia para comprender los mecanismos patogénicos de los linfomas y para mejorar la clasificación de los mismos. En este sentido cabe recordar el agrupamiento de los linfomas difusos de células grandes B en tres subtipos con diferente significación pronóstica y terapéutica basados en perfiles de expresión génica (linfomas de derivación folicular, de células activadas ó ABC y un tercer subgrupo de mal pronóstico no asignado a los anteriores). Otros experimentos no han ofrecido sin embargo resultados apreciables como es el caso de los linfomas T periféricos estudiados mediante estas plataformas, en los que únicamente se ha podido demostrar asociación de peor pronóstico a la expresión de genes de proliferación celular pero no a entidades definidas. Se han descrito mutaciones puntuales asociadas de forma significativa a determinadas entidades, lo que enfatiza la necesidad de realizar estudios moleculares en síndromes linfoproliferativos. Este es el caso por ejemplo de las mutaciones del codón 265 de *MYD88* en linfomas linfoplasmacíticos (aunque puede estar presente en raros casos de otros linfomas indolentes) o la mutación V600E de *BRAF* en la tricoleucemia. Recientemente se han asociado mutaciones en el exón 21 de *STAT3* en linfomas de células T de baja agresividad.

El problema práctico que plantea la traslación de toda esta información al diagnóstico es la necesidad de seleccionar aquellos test diagnósticos que ofrezcan alta sensibilidad y reproducibilidad y que, además, tengan trascendencia clínica a la hora de estratificar a los pacientes en grupos de riesgo que justifiquen diferentes tratamientos. Todo ello sin perder de vista las consideraciones de tipo económico dado que se trata de estudios que en ocasiones son muy onerosos. En este sentido el intento de la comunidad de patólogos es el de trasladar estos datos a los estudios inmunohistoquímicos mediante la detección en cortes de tejido de moléculas específicamente asociadas a determinadas translocaciones (por ejemplo bcl2) o de productos de genes híbridos como es el caso de la proteína alk.

Hay que tener en cuenta que los estudios moleculares sobre tejido en procesos linfoproliferativos tienen como objetivo realizar una comprobación diagnóstica o determinar factores de tipo pronóstico pero no van dirigidos al hallazgo o evaluación de dianas terapéuticas. En este sentido el estudio de los anteriores genes (*MYD88* y *BRAF*) suele hacerse en sangre periférica y no en tejido. Los estudios moleculares más habituales sobre muestras tisulares de linfomas son la determinación de clonalidad mediante el estudio del reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas y del receptor de la célula T. El principal problema que plantean estos estudios es la cantidad relativamente alta de falsos positivos y falsos negativos, por lo que su mayor utilidad se encuentra en el seguimiento de los pacientes y la detección de enfermedad mínima residual. No obstante el seguimiento estricto de las recomendaciones del grupo europeo recogidas en los documentos BIOMED-2, que recomiendan el análisis simultáneo mediante PCR multiplex de varios genes, incluyendo cadenas pesadas, cadenas ligeras y *TCR,* es fundamental para minimizar el problema de los falsos positivos y negativos. Las soluciones "*in house*" deben ser abandonadas.

El estudio de alteraciones citogenéticas es otro de los pilares fundamentales del diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos. El estudio del cariotipo en metafases, que es tan importante en leucemias agudas, no es sin embargo tan trascendental en los linfomas. La información citogenética de carácter diagnóstico puede obtenerse mediante el estudio de núcleos en interfase por técnica de FISH, con la que se pueden determinar alteraciones en *BCL2, BCL1, MYC, ALK, BCL10,* translocaciones no determinadas del gen *IGH* o incluso polisomías y monosomías, entre otras. Estos estudios pueden realizarse sobre muestras fijadas en formol e incluidas en parafina siempre que las condiciones de fijación e inclusión sean adecuadas.

De todo lo anterior puede deducirse que la necesidad de obtener muestras de tejido en fresco para el diagnóstico de linfomas ha pasado a un segundo plano y esto es así aunque sólo en parte. El tejido fresco permite obtener material para estudios moleculares en condiciones óptimas, permite realizar cultivos para estudio de citogenética en metafases y, sobre todo, permite disgregar células y realizar estudios de citometría de flujo. Estos últimos pueden complementar (incluso mejorar) los estudios de inmunohistoquímica con un tiempo de respuesta sensiblemente mejor. Aunque los estudios citogenéticos en metafases no sean hoy día imprescindibles, la integración de todos estos datos resulta fundamental en el diagnóstico y garantiza una exactitud diagnóstica muy superior a cualquiera de ellos de forma aislada. Sin embargo en nuestro medio (y en otros muchos países de nuestro entorno) lo habitual es que estas técnicas se lleven a cabo en laboratorios independientes, muchas veces separados físicamente. La necesidad de realizar un diagnóstico integrado en laboratorios o instituciones que reúnan todas estas técnicas simultáneamente, con la realización de un informe diagnóstico único, es una necesidad si deseamos mejorar la calidad diagnóstica en este campo. Algunos países de nuestro entorno, como es el caso del Reino Unido, se han hecho eco de esta necesidad y han puesto en marcha programas para implementar laboratorios diagnósticos de esta naturaleza. Sólo de esta manera se podrá evitar la situación actual en la que las auditorías detectan errores diagnósticos trascendentales en más del 10% de los casos en los que se confunden lesiones benignas con malignas y viceversa o se catalogan de forma errónea procesos con diferentes tratamientos.

A estos requisitos hay que sumar la puesta en marcha en la actualidad de técnicas no invasivas para obtener muestras diagnósticas de muchos de estos pacientes. En muchas ocasiones se trata de pacientes de edad avanzada, en los que la cirugía supone un riesgo no despreciable, o de localizaciones profundas de difícil acceso. La biopsia con aguja gruesa se ha consolidado como una técnica de elección para la obtención de muestras en estas condiciones. Sin embargo el material que ofrece es muy exiguo y sólo permite realizar técnicas que puedan llevarse a cabo sobre material fijado en formol incluido en parafina (histología, inmunohistoquímica y citogenética mediante técnica de FISH). Aunque este tipo de muestra sólo ofrece una visión parcial que pueden dificultar, incluso imposibilitar, un diagnóstico preciso (linfoma de Hodgkin, linfoma folicular, etc.), muchas entidades pueden diagnosticarse con una precisión suficiente, aunque requieran a veces un elevado número de técnicas, superior a las que serían necesarias con otros tipos de muestras. Es preciso que los patólogos se familiaricen con este tipo de material, cuyas alteraciones morfológicas son sensiblemente diferentes a las que se observan en las muestras tradicionales, pero que sin duda van a establecerse como un tipo de muestra estándar en esta patología.

El diagnóstico de las neoplasias hematológicas se realiza sobre tejidos o extensiones celulares que sólo se evalúan una vez: en el momento en que se diagnostican. Esto las hace diferentes a la mayor parte de las muestras oncológicas, en las que el diagnóstico inicial se establece en una biopsia, tras la cual se recibe una pieza quirúrgica donde se evalúa de forma definitiva el caso. Por este motivo, el establecimiento de controles de calidad diagnóstica en tiempo real es un verdadero reto organizativo, que sólo podrá ser resuelto cuando el diagnóstico se realice de forma verdaderamente integrada, buscando el mayor grado de correlación entre las diferentes técnicas sobre las que se sustenta: histología, inmunohistoquímica, citogenética y estudio molecular.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

AVANCES DIAGNÓSTICOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LINFOMAS T/NK PERIFÉRICOS

Miguel Ángel Canales Albendea
Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Los linfomas de células T periféricos (LCTP), 22 subtipos distintos, representan un grupo enormemente heterogéneo y complejo de linfomas, que constituyen el 10-15% de todos los linfomas no hodgkinianos (LNH) en Europa y Norteamérica. En nuestro medio, de acuerdo a los datos generados por el *International Peripheral T-Cell Lymphoma Project*, el LCTP no especificado (NOS, del inglés *not otherwise especified*) representa el subtipo más frecuente, seguido del linfoma anaplásico de células grandes (LACG), caracterizado por la expresión de CD30. El LACG se divide a su vez de acuerdo a la expresión de ALK –consecuencia de la t(2;5)(p23;q35)– lo que condiciona el pronóstico (70% de supervivencia a los 5 años en pacientes con LACG ALK positivos frente al 49% en LACG ALK negativos) (1). Esto condiciona 2 grupos de pacientes, cuya aproximación terapéutica será radicalmente distinta, si bien, no está claro el esquema óptimo de tratamiento tanto al diagnóstico como en la recaída, como consecuencia de la debilidad de las evidencias científicas disponibles.

Uno de las dificultades a la hora de estandarizar el tratamiento, además de su baja incidencia, ha sido la ausencia de índices pronóstico adecuados. Aunque de forma global, el pronóstico es malo, si agrupamos los pacientes de acuerdo al IPI, es posible diferenciar pacientes de bajo y de alto riesgo, incluso entre pacientes con LACG ALK+ (Tabla 1). El impacto pronóstico del IPI es menor en el LCTP NOS, por lo que ha sido mejorado incorporando la afectación de la médula ósea (PIT) (Tabla 2) (2) o la de un marcador de proliferación como Ki-67 (PIT modificado o índice de Bolonia) (Tabla 3) (3).

Tabla 1. Supervivencia global a los 5 años de los LCTP

IPI	LCTP-NOS, %	LACG-ALK+, %	LACG-ALK-, %
Global	32	70	49
0-1	52	90	74
2	33	68	62
3	16	23	31
4-5	13	33	13

Tabla 2. PIT (*Prognostic Index for PTCL-U*)

Variables desfavorables	• Edad >60 años • ECOG PS >1 • LDH sérica elevada • Afectación de médula ósea	
Núm. variables desfavorables	Grupos de riesgo y distribución de pacientes	Resultados SG 5 / 10 años
0	Grupo 1 (20%)	62,3% / 54,9%
1	Grupo 2 (33%)	52,9% / 38,8%
2	Grupo 3 (26%)	32,9% / 18%
3-4	Grupo 4 (21%)	18,3% / 12,6%

Tabla 3. PIT modificado (mPIT) o Índice de Bolon

Variables desfavorables	• Edad >60 años • ECOG >1 • LDH sérica elevada • Ki-67≥80%	
Núm. variables desfavorables	Grupos de riesgo y distribución de pacientes	Resultados Supervivencia (mediana)
0-1 2 3-4	Grupo I (63%) Grupo II (25%) Grupo III (12%)	37 meses (1-135) 23 meses (1-138) 6 meses (2-11)

El poder predictivo del PIT es superior al IPI para estratificar a los pacientes con LCTP (*log-rank* 66,79 *vs* 55,94); el PIT ha sido aplicado también a pacientes con LACG ALK+ y ALK-, con similar capacidad predictiva en ambos grupos. Sin embargo, dado que la distribución de los pacientes entre los diferentes grupos de riesgo es muy similar en el IPI y en el PIT, y que la afectación de la médula ósea es excepcional en el LACG, el PIT y el IPI son aplicables en este subtipo. El mPIT parece tener mejor capacidad de predecir los resultados comparado con IPI y PIT (p=0,0043).

El grupo internacional (*International PTCL Project*) ha diseñado otro índice pronóstico con tres factores desfavorables: edad >60 años, ECOG PS >1 y plaquetas <150x10^9/L. En los pacientes con los tres factores desfavorables la SG a los 5 años fue del 12% frente al 42% en aquellos pacientes sin ningún factor de riesgo, lo que implica que no identifica un subgrupo de pacientes de buen pronóstico o bajo riesgo.

La refractariedad al tratamiento es habitual en los LCTP, por lo que alcanzar la remisión es uno de los primeros retos en el tratamiento de estos linfomas. El primer estudio realizado específicamente en LCTP fue con VACPE, un esquema tipo CHOP combinado con etopósido, publicado en 1996. La proporción de respuestas completas (RC) fue del 75%, con supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG) a los 5 años del 62% y 48%, respectivamente (4). Desde entonces no se han hecho demasiados progresos, permaneciendo en la actualidad como estándar de tratamiento un esquema tipo CHOP con etopósido. Esta recomendación se basa en el análisis del grupo alemán comparando los resultados de pacientes tratados con CHOP +/- etopósido. Aquellos pacientes menores de 60 años y LDH normal tuvieron mayor SLE a los 3 años con la adición de etopósido (75,4% *vs* 51%, p=0,03), aunque sin diferencias en SG (p=0,176). El mayor beneficio se obtuvo en los pacientes con LACG ALK+ con SLE a los 3 años del 91,2% vs 57,1% (p=0,012) (5).

Las recaídas son frecuentes, lo que se traduce en supervivencia libre de progresión (SLP) de tan solo el 32% en algunas series (6). Así, el segundo reto terapéutico en los LCTP es mantener la remisión, de modo que la consolidación con trasplante autológo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es habitual en un intento de prolongar la remisión y mejorar la supervivencia. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que demuestren el beneficio del trasplante frente a la quimioterapia convencional. Los estudios que favorecen el trasplante han incluido tradicionalmente pacientes con LACG ALK+ y excluido pacientes quimiorrefractarios, por lo que aunque los datos muestran que los pacientes que llegan a trasplante tienen mayor supervivencia (SG a los 3 años del 71% *vs* 11%) esto parece consecuencia de la biología de la enfermedad más que de una intervención terapéutica específica (7).

El ensayo fase II del grupo nórdico NLG-T-01 incluyó 166 pacientes con LCTP, excluyendo los LACG ALK+, tratados con CHOEP o CHOP14 seguidos por trasplante si alcanzaban al menos respuesta parcial; en el 72% de los pacientes fue posible realizar el trasplante de acuerdo a estos criterios. La SLP y SG a los 5 años fue del 44% y 51% respectivamente, con mejores resultados en pacientes con LACG. En consecuencia, este estudio no proporciona la prueba definitiva de que el trasplante sea superior a la quimioterapia convencional, aunque es posible identificar un grupo de pacientes que sobreviven a largo plazo tras ser sometidos a trasplante. Por el contrario, existe acuerdo en no recomendar la realización de TAPH en primera línea a pacientes con LACG ALK+ de bajo riesgo (8).

El pronóstico de este tipo de linfomas puede cambiar con la introducción de nuevos fármacos (Tabla 4), capaces de conseguir respuestas mantenidas en una proporción notable de pacientes para permitir posteriormente la realización de trasplante. Los mejores resultados se han conseguido con brentuximab vedotina en pacientes con LACG CD30+, con tasas de respuesta global y completa del 85% y 57%, respectivamente. En este estudio, es destacable que la mitad de los pacientes no habían progresado a los 12 meses (9). La expresión de CD30 en otros subtipos de LCTP hace atractiva la administración de brentuximab vedotina en estos pacientes.

Tabla 4. Opciones terapéuticas en pacientes con LCTP en recaída o refractarios

Fármaco	Pacientes	N	RR / RC	DR
Brentuximab	LACG CD30+	58	85 / 57	12,6 m
Pralatrexate	LCTP	109	29 / 11	10,1 m
Romidepsina	LCTP	130	25 / 15	17 m
Belinostat	LCTP	129	26 / 10	8,3 m

Actualmente se encuentran en desarrollo fármacos enormemente interesantes como crizotinib, inhibidor de ALK, mogamulizumab, un anticuerpo anti CCR4, alisertib, inhibidor reversible de aurora quinasa A, duvelisib, inhibidor dual de PI3K-d y g o pembrolizumab, anticuerpo anti-PD1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Blood 2011;117:3402–8.

2. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood 2004;103:2474–9.

3. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. J Clin Oncol 2006;24:2472–9.

4. Karakas T, Bergmann L, Stutte HJ, et al. Peripheral T-cell lymphomas respond well to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, prednisone and etoposide (VACPE) and have a similar outcome as high-grade B-cell lymphomas. Leuk Lymphoma 1996;24:121–9.

5. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010;116:3418–25.

6. Abramson JS, Feldman T, Kroll-Desrosiers AR, et al. Peripheral T-cell lymphomas in a large US multicenter cohort: prognostication in the modern era including impact of frontline therapy. Ann Oncol 2014;25:2211–7.

7. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2009;27:106–13.

8. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol 2012;30:3093–9.

9. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol 2012;30:2190–6.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO

Javier López-Jiménez
Servicio de Hematología
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

El linfoma cerebral primario del sistema nervioso central (PCNSLs) representa únicamente el 3% de los tumores cerebrales y el 2-3% de los linfomas. La edad media de presentación supera los 55-60 años.

Se asocia con estados de inmunodeficiencia (ligándose entonces al virus EBV: HIV, inmunodeficiencia combinada o común, ataxia-telangiectasia o S. de Wiskott-Aldrich y trasplante de órganos/hemopoyético), si bien la mayoría de los pacientes que se ven hoy en día en inmunocompetentes (y en estos casos la asociación a EBV es rara).

En el 20% existe enfermedad intraocular con afectación de la retina, vítreo y tracto uveal. De modo análogo el linfoma intraocular se disemina al SNC en el 80% de los casos.

HISTOLOGÍA

Histológicamente suele corresponderse con un LNH difuso de célula grande B. El ***perfil inmunohistoquímico*** suele corresponderse con el de la variante activada (MUM1 + en el 95%, bcl-6 + en el 50-60%, etc.) aunque existen marcadores, como el inicio de la hipermutación somática de las inmunoglobulinas, que apuntan a que la célula linfomatosa se encuentra cerca de su paso por el centro germinal. Suele existir una reacción inflamatoria de macrófagos y células T peritumor, lo que se asocia con un mejor pronóstico.

Ciertas peculiaridades en su ***perfil genómico*** pueden contribuir a explicar su peculiar tropismo por diferentes áreas del cerebro, comportamiento biológico y posibilidad de utilizar fármacos que abren expectativas en la terapéutica a aplicar. La alteración citogenética más frecuente incluye pérdida de material en el cromosoma 6p21 donde se ubican los genes del sistema HLA, *PRDM1* (regulador de la diferenciación B, de ahí el posible papel del ibrutinib en la terapéutica), *PTPRK* (que participa en la adhesión celular) y *TNFAIP3 (A20)* relacionada con la vía NF-κB. El receptor Toll-like y algunas ciclinas (generalmente localizadas en 6q22-23) también están implicadas en su patogénesis y pueden conferir peor pronóstico.

Existe además una alta prevalencia de mutaciones Y196 *CD79B* (83%, relacionado con alteraciones en la transmisión de la señal por el receptor de célula B) y en L265P *MYD88* (76%, relacionado con la vía NF-κB), lo que se asocia con la activación de la vía JAK/STAT, y el aumento de citoquinas como IL-4 e IL-10. MYC está también sobreexpresado, así como algunos microRNAs de su vía.

DIAGNÓSTICO

En cuanto al diagnóstico, ***radiológicamente*** las lesiones son más frecuentes en los hemisferios, seguido de los ganglios basales, el tálamo, el cuerpo calloso, la región periventricular y el cerebelo. La RMN muestra generalmente una masa única con edema vasogénico y efecto masa. La existencia de varias lesiones es más frecuente en los inmunocomprometidos. La lesión realza homogéneamente con el contraste. Un coeficiente de difusión disminuido en relación a la celularidad y una relativa menor vascularización puede ayudar a diferenciar de infecciones, gliomas y otras lesiones desmielinizantes. No suele existir necrosis en el interior del tumor, a diferencia de lo que ocurre en los gliomas. El tratamiento corticoideo puede disminuir rápidamente el tamaño de las lesiones en una buena proporción de pacientes, lo que dificulta el diagnóstico de certeza al dificultar la realización de una biopsia.

Es necesario excluir la existencia de lesiones linfomatosas fuera del SNC (que pueden verse en el 4-12% de los casos, existiendo la duda de si es un linfoma secundariamente extendido a SNC o un PCNSL) y la invasión ocular del PCNSL.

Los cambios en las imágenes y realce de las lesiones observadas en las pruebas de imagen junto con la evolución clínica, son los dos parámetros más útiles en el seguimiento. La recidiva suele ser sintomática por lo que está en duda la utilidad del seguimiento con pruebas de imagen seriadas. Un estudio francés ha demostrado la

importancia de la disminución de las lesiones que no realzan con contraste y que se observan en T2. Sin embargo estos hallazgos no son específicos.

El diagnóstico conlleva la realización de una ***biopsia cerebral***, generalmente estereotáxica, si bien, como veremos más adelante, es posible que la extirpación parcial/in toto de lesiones únicas pueda conllevar un mejor pronóstico. Dado que la presencia de células linfomatosas en el líquido cefaloraquídeo se observa en menos del 20% de los pacientes la detección de ciertos biomarcadores pueden apuntar al diagnóstico de PCNSLs.

En este sentido, la dificultad de realizar una biopsia cerebral hace que la detección de ciertos ***biomarcadores*** sea de ayuda al diagnóstico. Así, la elevación de los niveles intraraquídeos de CXCLL13 e IL-10 conlleva un ele vado valor predictivo positivo y negativo, respectivamente, del 95% y 88% y permite diferenciar este linfoma de gliomas y estados inflamatorios.

Sin embargo, la existencia en líquido cefaloraquídeo de CD19 soluble apunta más a infiltración del sistema nervioso central de un linfoma que a PLCNS. Además, el hallazgo de mutaciones de *MYD88* en piezas de vitrectomía en el caso de afectación orbitaria apunta a PCNSL.

FACTORES PRONÓSTICOS

La edad avanzada, el deterioro del estado general, los niveles elevados de LDH, una proteinoraquia elevada y la existencia de lesiones fuera de los hemisferios se asocian con un peor pronóstico. De entre los factores biológicos de riesgo biológicos destacan como factores pronósticos adversos la pérdida del cromosoma 6q22, delecciones homocigotas en *CDKN2A*, sobreexpresión de MYC y expresión de algunos microRNAs. La sobreexpresión de BCL6 está discutida como factor pronóstico.

TRATAMIENTO

En el tratamiento el papel de la ***cirugía*** es esencialmente diagnóstico, si bien un estudio retrospectivo del G-PCNSL-SG1 ha mostrado, en pacientes tratados con metotrexate a altas dosis, una mayor supervivencia libre de enfermedad y una mayor supervivencia en los pacientes en los que se resecó total o parcialmente la masa en relación a los que se realizó únicamente una biopsia.

Las altas dosis de metotrexate se han convertido en el eje principal del ***tratamiento de primera línea*** del PCNSL. La dosis utilizada debe ser de al menos 3 g/m^2, administrada en 3-4 horas cada 10-21 días, con lo que se disminuye la mielosupresión y se alcanzan niveles citotóxicos en LCR. El número mínimo de ciclos a administrar es de 4. La coadministración de quimioterapia en punciones lumbares no parece aportar nada a este esquema.

Sin embargo, la adición al tratamiento de fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica parece mejorar los resultados en relación con las altas dosis de metotrexate aisladas. Esto se ha demostrado para las altas dosis de citarabina (mejora de la supervivencia libre de progresión, aunque no de la supervivencia). La adición de tiotepa/rituximab a la combinación de metotrexate y citarabina mostró mejores resultados en términos de respuesta global y completa en relación a la adición únicamente de rituximab. Idarrubicina y temozolomida parecen también añadir eficacia al tratamiento únicamente con metotrexate a altas dosis.

El rituximab, por su tamaño, atraviesa mínimamente la barrera hematoencefálica. Sin embargo, el tropismo por los vasos del PLCNS hace que pueda ser útil en el tratamiento de estos tumores incrementando la tasa de respuestas y prolongando la supervivencia global. La administración intratecal de rituximab está siendo estudiada.

En cuanto a la ***consolidación***, la radioterapia añade una ventaja marginal y únicamente en lo que se refiere a supervivencia libre de progresión (ver siguiente párrafo). Etopósido (especialmente combinado con dosis altas de citarabina) se ha mostrado especialmente útil como consolidación no mieloablativa tras altas dosis de metotrexate. El trasplante autólogo de progenitores de sangre perifércia mejora los resultados en pacientes jóvenes. Los resultados dependen del acondicionamiento empleado: mientras que el empleo de BEAM no parece ser de gran utilidad, los esquemas que combinan fármacos lipofílicos como BCNU-tiotepa o tiotepa-ciclofosfamida-busulfán parecen tener mayor utilidad.

El tratamiento aislado con radioterapia prolonga discretamente la supervivencia. Utilizado como consolidación en pacientes pretratados con quimioterapia, las ventajas de la combinación con quimioterápicos también son

modestas. Sin embargo la radioterapia, como terapia única o como consolidación tras quimioterapia, se asocia con una elevada toxicidad, especialmente en lo que al equilibrio, control de esfínteres y capacidad cognitiva se refiere. La toxicidad puede disminuirse si el tratamiento no sobrepasa los 30 Gy en relación con los 45 Gy convencionales, si bien parece que la toxicidad de la radioterapia incrementa de modo continuo con la dosis utilizada.

En caso de afectación vitreoretinal al tratamiento sistémico hay que añadirle administración intravítrea de metotrexate, rituximab o radioterapia binocular.

No existen estudios controlados en pacientes inmunocomprometidos con PCNSL. Se aplican los mismos tratamientos que en el inmunocompetente, aunque adaptándolos al estado general.

En resumen, en lo que se refiere a las líneas generales de tratamiento parece prudente la extirpación quirúrgica de las lesiones en el caso en que esto sea posible, especialmente si ésta es única/se asienta en una región relativamente "silente" desde el punto de vista neurológico. La administración de altas dosis de metotrexate es el eje principal del tratamiento quimioterápico, especialmente en pacientes mayores de 60 años. La adición de otros fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica a este esquema mejora la tasa de remisiones y puede considerarse en pacientes más jóvenes (en los mayores de 60 años la administración de otros fármacos puede incrementar la toxicidad, quizás con la excepción de las dosis altas de citarabina o el esquema MPVA –metotrexate, procarbacina, vincristina y citarabina- no incrementa la toxicidad). Rituximab parece añadir otro plus al tratamiento. El tratamiento de consolidación en los pacientes jóvenes puede incluir trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos empleando acondicionamientos con fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica. La radioterapia, por su toxicidad, suele reservarse para pacientes que no toleran quimioterapia. Si se administra, la utilización de dosis inferiores a 30 Gy –en lugar de los 45 Gy tradicionales- parece limitar la toxicidad sin aparente pérdida de eficacia. Se está investigando la administración de quimioterapia de mantenimiento así como tratamientos dirigidos a las teóricas dianas terapéuticas: temsirolimus, lenalidomida, nivolumab y ebrolizumab, ibrutinib, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Phillips EH, Fox CP. Primary CNS lymphoma. Curr Hematol Malig Rep 2014; 9: 243-253.

2. Wang C, Carnevale J, Rubenstein JL. Progress in central nervous system lymphomas. Br J Haematol 2014; 166: 311-325.

3. Hottinger AF, Alentorn A, Hoang-Xuan k. Recent developments and controversies in primary central nervous system lymphoma. Curr Opin Oncol 2015; 27: 496-501.

4. Touitou V, LeHoang P, Bodaghi B. Primary CNS lymphoma. Curr Opin Ophthalmol 2015; 26: 526-533.

Avances en hemoterapia

AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN PATOLOGÍA NO HEMATOLÓGICA

Mª Dolores Hernández Maraver
Hematología. Banco de Sangre
Hospital Universitario La Paz. Madrid

La aféresis terapéutica (AT) es la actual aplicación científica y selectiva de la modalidad terapéutica más antigua de la humanidad, las sangrías ya utilizada en los siglos IV y V A.C.

Tiene como finalidad principal la extracción y eliminación del plasma de aquellos componentes considerados responsables patógenos de una enfermedad o bien de sus manifestaciones clínicas. Representa junto a la farmacología y la cirugía, una alternativa terapéutica encaminada al tratamiento de enfermedades donde el tratamiento convencional ha fracasado.

La historia y la evolución de esta terapéutica ha ido estrechamente ligada a la evolución tecnológica y de la ingeniería. En 1950 un bioquímico de Harvard diseña un método para purificación de albúmina a gran escala a partir de "pool" de plasma humano. En la década de los sesenta, Allen (Jack) Latham joven ingeniero de Harvard diseña el primer prototipo "*Latham Bowl"* que utiliza la fuerza centrífuga para separar la sangre en sus componentes y que finalmente desemboca en el separador "Haemonetics", cuyo nombre corresponde al de la compañía que él mismo funda y que hoy se extiende a 16 países en 3 continentes. Desde entonces hasta nuestros días y siempre debido al trabajo audaz de empresas e ingenieros se han perfeccionado los distintos equipos y modelos (COBE SPECTRA, OPTIA etc.) que han ido evolucionando para ser más seguros, más eficaces y más cómodos. Los separadores actuales se programan de modo automático, son portátiles, con flujo continuo y han disminuido el volumen extracorpóreo. Hoy en día casi todos los separadores pueden extraer casi todos los componentes.

En un esfuerzo por proporcionar una guía a los profesionales que utilizan esta terapéutica, sociedades como la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) y la Sociedad Americana de Bancos de Sangre (AABB) así como otras Sociedades Europeas de las distintas patologías implicadas, han elaborado guías que clasifican las patologías en las cuales la AT se ha comprobado eficaz utilizando los sistemas de categorización habituales. En la sexta edición (Guías ASFA 2013) la asignación de categorías se basa en una estricta revisión de la literatura actualizada, análisis de la calidad de evidencia y fuerza de recomendación derivada de esta evidencia. Este enfoque basado en la evidencia está diseñado para lograr varios objetivos:1.Dar uniformidad a la asignación de categorías y minimizar el sesgo personal. 2.Incorporar la fuerza de la recomendación. El sistema Grade toma en cuenta la calidad metodológica de las evidencias. 3.Dar información completa aunque condensada que puede compartirse con pacientes y servicios clínicos que solicitan el uso de la aféresis terapéuticas. Por primera vez, además, se incluyen las hojas informativas de la categoría IV.

Las guías ASFA 2013 incluyen 8 nuevas entidades (hematológicas y no hematológicas) y 23 situaciones clínicas nuevas de patologías previamente categorizadas. En la Tabla 1 se detallan las patologías no hematológicas que se consideran categoría I (tratamiento de primera línea o adyuvante al tratamiento de primera línea) en las dos últimas ediciones (2010 y 2013).

En el Hospital Universitario La Paz (HULP), se inicia la Aféresis Terapéutica en 1980. A lo largo de estas casi cuatro décadas se han realizado más de 7000 procedimientos utilizando distintos equipos: desde Haemonetics en la década de los 80 hasta COBE Spectra en los años 90-2014 y finalmente OPTIA desde finales de 2014 hasta la actualidad. Un 50% de los procedimientos recogidos en nuestras bases de datos (3581) se han realizado en patologías no hematológicas, si bien la proporción ha variado a lo largo de las décadas como se puede observar en la Figura 1. Desde Febrero de 2015 disponemos de una Unidad de Aféresis independiente, situada en el Banco de Sangre.

7ª SESION_7ª SESION 05/11/19 10:24 Página 166

Tabla 1. **Indicaciones Categoría I ASFA 2010 y 2013**

CATEGORIA I ASFA 2010	ASFA 2013
Crioglobulinemia sintomática/grave	Crioglobulinemia sintomática/grave
Enfermedad anti membrana glomerular (Goodpasture)	(Goodpasture)
PANDAS; Corea de Sydenham	PANDAS; Corea de Sydenham
E. Wilson fulminante	E. Wilson fulminante
Glomeruloesclerosis segmentaria focal y recurrente	Glomeruloesclerosis SFC
Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a ANCA (GN con poliangitis; GN Wegener)	Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a ANCA (GN con poliangitis; GN Weg)
Miastenia Gravis: moderada/grave y pre-timectomía	Miastenia Gravis:
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (Guillain Barré)	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (Guillain Barré)
Polineuropatía por paraproteínas (IgG, IgA, IgM)	Polineuropatía proteinémicas desmielinizantes
Rechazo agudo humoral del trasplante renal (II en 2013)	Trasplante renal, ABO compatible/incompatibile (desensibilización A C anti HLA, donante vivo)
SHU secundario a anticuerpos contra factor H	SHU secundario a anticuerpos contra factor H
	Trasplante de Hígado. Incompatibilidad ABO
MAT asociada a fármacos (Ticlopidina)	MAT asociada a fármacos (Ticlopidina)
Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

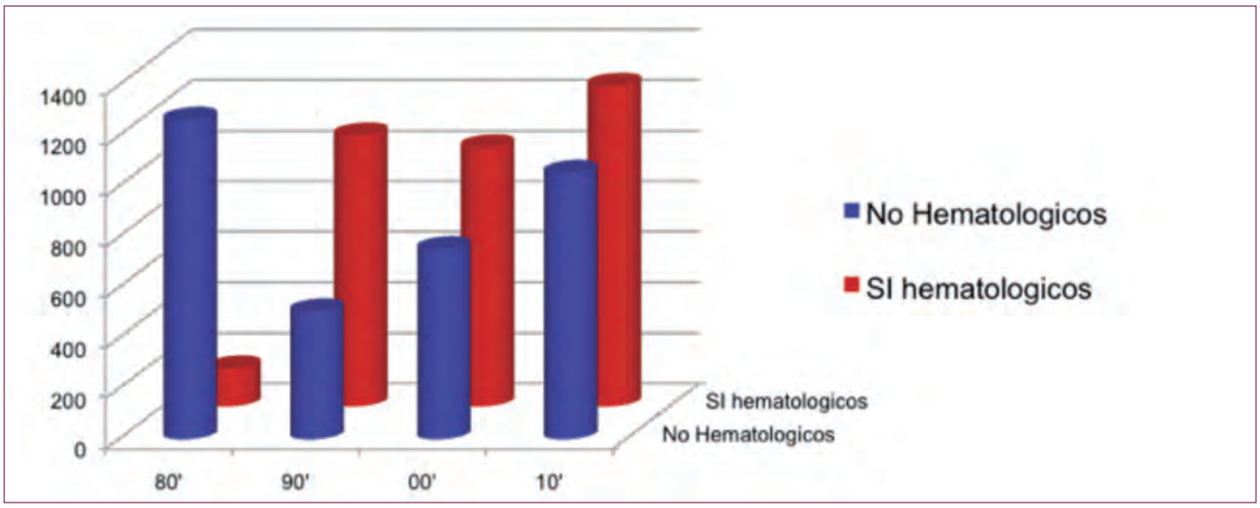


Figura 1. Evolución por décadas de las AT en el HULP

Hemos realizado un análisis retrospectivo de los más de 3000 procedimientos de AT en patología no hematológica de las casi cuatro décadas de actividad del HULP. En la Figura 2 se resume la actividad por Servicios del Hospital (3572 procedimientos evaluables de los 3581 recogidos. En la presentación se discutirán las principales patologías, y los efectos adversos. Se incluye también el análisis de las categorías ASFA de las patologías que se han tratado en las dos últimas décadas en HULP (Figura 3).

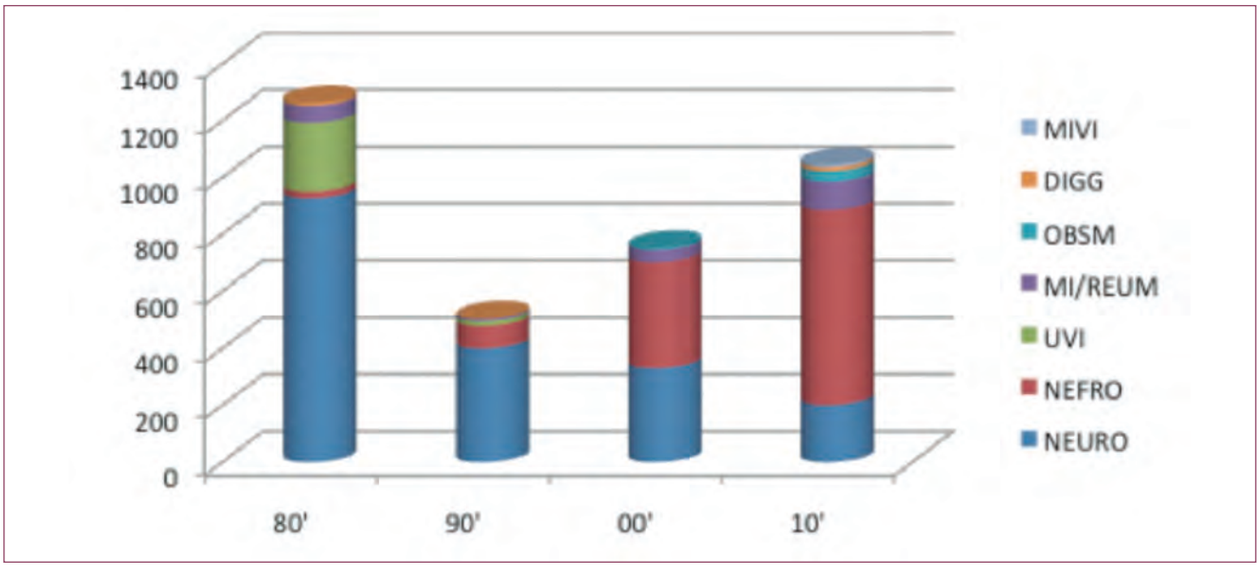


Figura 2. Análisis por Servicios Solicitantes

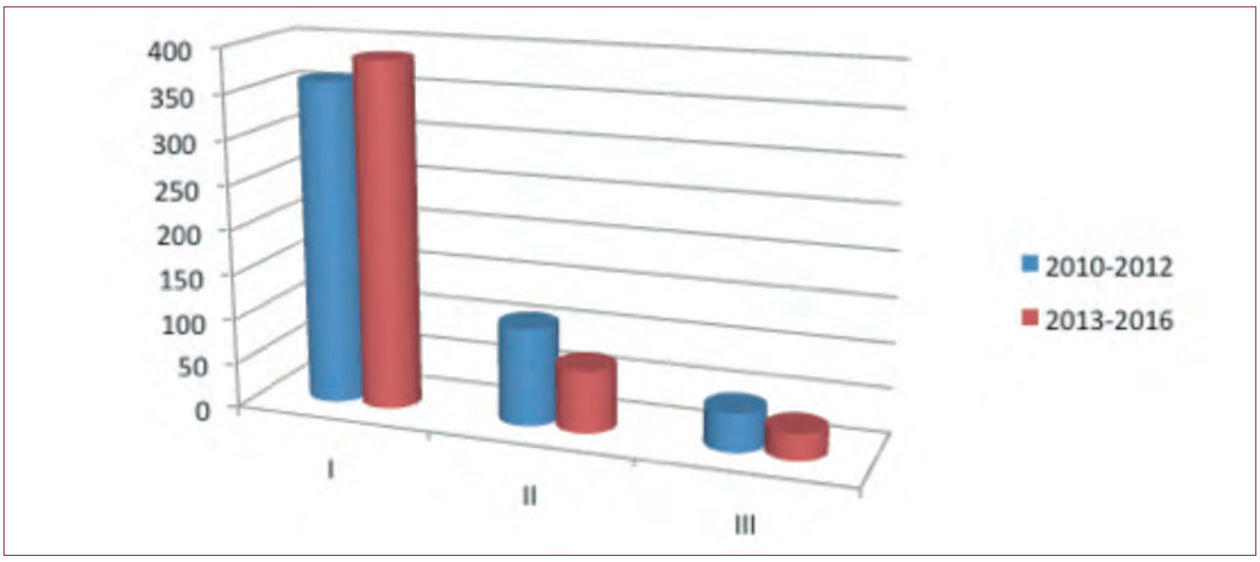


Figura 3. Análisis de las Patologías tratadas en el HULP según las categorías ASFA

Podemos concluir que la AT se ha convertido en un tratamiento de primera línea sólo o como terapia adyuvante en un número considerable de patologías, de origen inmune en su mayoría, con escasa morbilidad y efectos secundarios. En transplante renal, pulmonar y multivisceral puede utilizarse como profilaxis y/o tratamiento de rechazo del injerto conjuntamente con otras terapias inmunosupresoras sin los efectos secundarios de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the AAC of the ASFA. J Clin Apher 2013; 28:145-84.

2. McLeod BC. The technique of therapeutic Apheresis. Removal of abnormal blood elements may succeed when all else fails. J Crit Illness 1991; 6: 487-95.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

VARIANTES DEL RhD DÉBIL: INDICACIÓN DEL ESTUDIO DE GENOTIPADO RhD

Félix García-Sánchez
Servicio de Inmunología Molecular
Centro de Transfusión de Madrid.

FENOTIPO RHD DÉBIL: CONCEPTO, DEFINICIÓN E HISTORIA

En 1954, Stratton y col, describieron por primera vez un antígeno D que no se había detectado en centrifugación inmediata con algunos sueros anti-D y, sin embargo, se detectaba con otros sueros anti-D. Denominaron a este antígeno debilitado "antígeno D^u" por "under", inferior en inglés. Durante los años siguientes se encontraron más casos de personas de tipo D negativo y D^u positivo, culminando en un sistema de clasificación para el D^u. El D^u de alto grado, era detectable por algunos anti-D mientras que el D^u de bajo grado, requería una fase de antiglobulina para poder detectarlo. Además, algunas personas D^u positivas producían alo-anti-D. Como consecuencia de estos hallazgos se diferenció el concepto de D débil, menos cantidad de antígeno D pero un D normal y estas personas no producían anti- D, del concepto de D parcial, con antígeno D cualitativamente distinto y las personas con un antígeno D parcial eran capaces de producir alo-anti-D. Posteriormente, con la llegada de los anticuerpos monoclonales, se definieron las variantes D parcial por la presencia o ausencia de epítopos específicos.

Se considera que el antígeno D es el antígeno más importante del sistema del grupo sanguíneo RH y en las personas D negativas, éste es muy inmunogénico. La frecuencia más elevada de personas D negativas se encuentra en Europa (hasta un 20% en algunas regiones), mientras que este fenotipo es muy raro entre asiáticos y nativos americanos. La determinación del antígeno D y la obtención de sangre D negativa para las personas D negativas es un elemento básico en la práctica transfusional.

Se pueden establecer tres categorías de antígeno D débil:

- D parcial, el antígeno D está presente, débil o no, pero difiere del D normal, y el portador puede producir alo-anticuerpos frente a un D normal.
- D débil (diferente del D parcial) la densidad del antígeno se encuentra reducida, pero la presencia del antígeno D puede detectarse en la prueba de antiglobulina indirecta. En estos casos no se producen alo-anticuerpos frente al antígeno D normal.
- DEL, la densidad del antígeno se reduce hasta tal punto, que sólo puede detectarse por adsorción con anti-D y posterior elución.

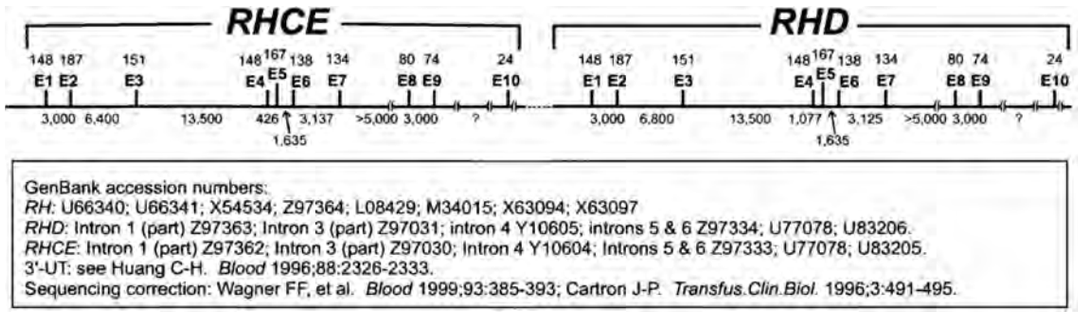
BASE MOLECULAR DEL ANTÍGENO D

Tanto el gen RHD como RHCE están formados por 10 exones, distribuidos en más de 60.000 pb. RHCE y RHD presentan una orientación opuesta y están separados por unas 30.000 pb. El antígeno D se encuentra en la proteína RhD, la cual es codificada por el gen RHD. RHCE es un gen altamente homólogo que codifica para la proteína RhCE, responsable de transportar muchos otros antígenos del grupo sanguíneo Rh, como C, E, c , e, C^w y hr^s. Según el alelo de referencia, RhD y RhCE difieren en 34/37 aminoácidos de los 417 aminoácidos que los forman.

Existen varios mecanismos genéticos que causan la variación en RHD:

- Los segmentos homólogos de RHD pueden reemplazarse por segmentos homólogos del RHCE. Debido a la orientación inversa de los genes, es probable que los alelos estén causados por conversión génica y habitualmente muestran una estructura tipo "doble híbrido" (RHD-RHCE-RHD o RHCE-RHD-RHCE). El fenotipo es D negativo si se sustituyen todos los determinantes D exofaciales y D parcial si se sustituyen algunos determinantes D exofaciales.
- Las mutaciones con cambio de sentido pueden conllevar la sustitución de aminoácidos. Estas mutaciones con cambio de sentido pueden producirse como una mutación única, o bien en combinación con otras muta-

7ª SESION_7ª SESION 05/11/19 10:24 Página 170



ciones también con cambio de sentido. Habitualmente, las mutaciones con cambio de sentido en las regiones exofaciales causan un fenotipo D parcial y las mutaciones con cambio de sentido en las regiones transmembranales o intracelulares dan lugar a un fenotipo D débil.

- Las mutaciones en el sitio de empalme (exón/intrón) pueden suprimir o reducir la expresión normal de la proteína RhD y causar fenotipos DEL o D negativo.
- Las mutaciones sin sentido o las mutaciones con desplazamiento del marco de lectura pueden impedir o reducir la expresión normal de la proteína RhD y causar fenotipos DEL o D negativo.
- Las recombinaciones entre alelos de diferentes variantes pueden conllevar nuevos alelos D variante.
- Existen muchos mecanismos adicionales, pero se producen con menor frecuencia, como por ejemplo, la pérdida del codón de inicio, deleciones o inserciones sin cambio en la pauta de lectura, deleciones a gran escala o pérdida del codón de parada.

Esta cantidad de mecanismos genéticos descritos han llevado al reconocimiento, recogidos en la última actualización en The Blood Group Antigens FactsBook, de más de 81 variantes de RhD parcial, más de 75 variantes RhD débiles y más de 15 formas RhDEL. Ante este extremadamente alto grado de polimorfismo detectado en el grupo RHD, el uso del genotipado molecular para la determinación alélica exacta ante la cual nos enfrentamos se hace vital, La introducción de técnicas moleculares a gran escala, genotipado específico o las nuevas técnicas de secuenciación masiva, se abren paso en el banco de sangre ya no a nivel experimental o educacional, sino muy por el contrario, de forma rutinaria.

IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS FORMAS DE D DÉBIL PARA LOS RECEPTORES DE TRANSFUSIONES Y PARA GESTANTES

Las variantes D se clasifican en tres grupos: D parcial, D débil y DEL.

– El D parcial debe ser considerado, como potencial receptor de sangre, como D negativo, y por tanto debe ser transfundido con hematíes D negativos. Asimismo, como gestante será considerado como Rh negativo y, por tanto, susceptible de profilaxis con Anti- D

– La ausencia de alo-anti-D entre los tipo de D débil 1, 2 y 3 es tan sistemática, que un grupo de expertos recomienda que estos tipos de D débil se consideren D positivo en lo que concierne a las transfusiones. Si esta recomendación se adoptase, por ejemplo en USA, se evitaría la transfusión innecesaria de hasta 50.000 unidades de sangre D negativa a receptores de transfusiones con variante D que no necesitan sangre de tipo Rh negativo. En nuestro centro, estos tres tipos, Rh D débil tipos 1, 2 y 3, representan el 74% de los D débiles analizados. En gestantes también serán consideradas como Rh positivas y no es necesario realizar profilaxis con Anti- D

– Los DEL en pacientes y gestantes serán considerados como D negativo

D DÉBILES EN DONANTES DE SANGRE

– Rh D débil, sea D parcial o D débil, es considerado como Rh positivo

– Rh DEL. El objetivo de detectar a los donantes DEL es evitar que donantes con expresión muy débil del antígeno D sean considerados como Rh negativos, y transfundidos a pacientes Rh negativos. Como la realización

del test de adsorción / elución a todos los Rh negativos no es operativa en la práctica diaria, se eligen otras estrategias para identificarlos. Una de ellas es estudiar solamente los donantes D^u negativos que sean positivos para el antígeno C y/o el antígeno E. La lógica de este protocolo se basa en una observación: la mayor parte de las formas de DEL están asociadas a la expresión de los antígenos C y/o E y estas variantes D raramente son expresada por los donantes C y E negativos. El otro enfoque es cribar a todos los donantes del tipo RhD negativo en busca del alelo RHD, ya sea en grupos de muestras o individualmente por genotipado. En un futuro cercano, el cribado genético del RHD podrá sustituir al cribado serológico en los donantes de sangre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wagner FF, Flegel WA, Review: The molecular basis of the Rh blood Group phenotypes. Immunohematology 2004;20:23-36

2. Gruswitz F, Chaudhary S, Ho JD, Schelessiger A, Pezeshki B, Ho CM, Sali A, Westhoff CM, Stroud RM. Function of the human Rh based on structure of RhCG at 2.1A. Proc Natl Acad Sci USA 2010 May 25;107(21):9638-43

3. Cherif-Zahar B, Raynal V, Gane P, Mattie MG, Bailly P, Gibbs B, Clin Y, Cartron JP. Candidate gene acting as a suppressor of the RH locus in most cases of Rh-deficiency. Nat Genet. 1996 Feb;12(2):168-73

4. Scott M. Section 1A: Rh serology. Coordinator´s report. Tansfus Clin Biol.2002:Jan;(9):23-9

5. Wagner FF, Ladewing B, Angert KS, Heymann GA, Eicher NI, Flegel WA. The DAU allele cluster of the RHD gene. Sangre.2002Jul1;100(1):306-11

6. Tippett P, Sanger R Observations on subdivisions of the Rh antigen D. Vox Sang. 1962;7:9-13

7. Wagner FF, Frohmajer A, Ladwing B, Eicher NI, Linicer CB, Müller TH, Siegel IMH, Flegel WA. Weak D alleles express distinct phenotypes. Sangre.2000 Apr 15;95(8):2699-708

8. Pham BN, Roussel M, Peyrand T, Beolet M, Jan-Lasserre V, Gien D, Ripaux M, Bourgouin S, Kappler-Gratias S, Rouger P, Le Pennec PY. Anti-D Investigations in individuals expressing weak D Type 1 or weak D Type 2: allo- or autoantiboidies?. Transfusion. 2011Dec;51(12):2679-85.

9. Yazer MH, Triulzi DJ. Detection of anti-D in D- recipients transfused with D+ red blood cells. Transfusion 2007 Dec;47(12):2197-201

10. Flegel WA, Wagner FF. Molecular genetics of RH. Vox Sang 2000;78 Supll2:109-15

11. Judd WJ, Moulds M, Schlanser G. Reactivity of FDA-approved anti-D reagentswith partial D red blood cells. Immunohematology2005;21(4):146-8

12. Denomme GA, Wagner FF, Fernandes BJ, Li W, Flegel WA. Partial D, weak D types, and novel RHD alleles among 33,864 multietnic patients: implications for anti-D alloinmmunization and prevention. Transfusion 2005 Oct;45(10):1554-60

13. Sadler SG, Flegel WA, Westhoff CM, Denomme GA, Delaney M, Keller MA, Johnson ST, Katz L, Queenan JT, Vasallo RR, et al. It´s time to phase in RHD genotyping for patients with a serelogic weak D phenotype. Transfusuion 2014 Dec 1.

14. Kacker S, Vassallo R, Keller MA, Westhoff CM, Frick KD, Sandler SG, Tobian AA. Finnancial implications of RHD genotyping of pregnant women with a serologic weak D phenotype. Transfusion 2015 Mar 21.

15. Flegel WA, von Z.I, Wagnerr FF. Six years´experienc performing RHD genotyping to confirm D- red blood cell units in Germany for preventing anti-D immunizations. Transfusion 2009 Mar;49(3):465-71

16. Denomme GA, Schanen M, Bensing K, Piefer C, Udani R, Bellissimo DB. RHD alleles in RhD:blood donors identified through electronic interfacing of red cell genotype and phenotype. Transfusion 2013;53 (suppl2):174A

17. Gowland P, Gassner C, Hustinx H, Stolz M, Gottschalk J, Tissot JD, Thierbach J, Maier A, Sigurdardottir S, Still F, et al. Molecular RHD screening of RhD negative donors can replace serological testing for RhD negative donors. Transfus.Apher.Sci 2014 Apr;50(2):163-8

18. St-Louis M, Lebrun A, Goldman M, Lavoie M. Alloinmmunization of patients by blood unist harbouring distinc DEL variants. Immunohematology 2013;29(4):136-40.

19. Wagner F.F and Flegel W.A. The rhesus site Transfus Med Hemother. 2014 Octu;41(5):357-63.

20. Nuchnoi P, Thougbus J, Srisarin A, Kerdpin U and Prachayasittikul V. Clinical and laboratory update of the DEL variant. Lab Med 2014 Fall;45(4):285-289

21. Sassi Am Ouchari M, Houissa B, Romadhane H, Abdelkefi S, Chakroun T, Jemmi Yacoub S. RHD genotyping and its implication in transfusion practice. Transfus.Apher.Sci. 2014 Dec;51(3):59-63.

22. Tanaka M, Kamada I, Takahashi J, Hirayama F, Tani Y, Evaluation of t he blood group genotyping platform (BLOODchip® Reference) in Japanese samples. Transfus. Med. 2014 Feb;24(1):39-44.

23. Marion E. Reid, Christine Lmoas-Francis and Martin L. Olsson. The Blood Group Antigen FactsBoolk. (Third Edition) Accademic Press. ISBN: 978-0-12-415849-8

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

SÍNDROME HIPERHEMOLÍTICO

José Manuel Vagace Valero
Servicio de Hematología
Hospital Materno Infantil. Badajoz

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Hiperhemolítico (SHH) es una grave reacción transfusional descrita en 1997 por Petz como una complicación de la drepanocitosis. El autor presentaba 5 pacientes, todos ellos aloinmunizados, que desarrollaron un brusco descenso en la cifra de Hb después de una transfusión, hemólisis intravascular y descenso en la cifra de reticulocitos. Los síntomas empeoraban con las sucesivas transfusiones de hematíes, aunque estos fueran compatibles con los anticuerpos detectados. Petz proponía en estos casos evitar la transfusión e iniciar tratamiento con corticoides (1) (Tabla 1).

El SHH constituye una auténtica emergencia hematológica, que no es exclusiva de la drepanocitosis, y que es poco conocida por los hematólogos. En esta charla revisaremos el tema y expondremos nuestra experiencia recogida a nivel nacional especialmente referida a pacientes con Talasemia Intermedia (2).

Tabla 1. Características del Síndrome Hiperhemolítico

SÍNDROME HIPERHEMOLÍTICO
Hemólisis intravascular severa tras la transfusión de sangre.
Síntomas sugestivos de una crisis dolorosa en pacientes con drepanocitosis
La Hb postransfusional, cae por debajo del nivel pretransfusional (hiperhemólisis)
Cursa con reticulocitos bajos
El estudio inmunohematológico es negativo o no explica el cuadro hemolítico
Cuando se detecta un anticuerpo la transfusión de sangre compatible no evita el cuadro
Las transfusiones empeoran el cuadro que puede ser mortal
La Hb se recupera y aparece reticulocitosis al evitar las transfusiones y añadir esteroides
El cuadro puede recidivar con sucesivas transfusiones

Fuente: Modificado de Petz LD, Calhoun L, Shulman JA, Jhonson C and Herron RM. The sickle cell haemolytic transfusion reaction syndrome. Transfusion. 1997; 37: 382-92.

INCIDENCIA DEL SHH

El SHH es una complicación infrecuente. En un análisis retrospectivo sobre 78 pacientes pediátricos y 62 pacientes adultos con drepanocitosis que fueron transfundidos a lo largo de una década, se observaron dos episodios en niños y tres en adultos. La mitad de estos pacientes no estaban aloinmunizados y no se identificó ninguna circunstancia que permitiera predecir el riesgo de padecerlo (3).

El SHH ha sido descrito también en pacientes con talasemia mayor o talasemia intermedia y casos aislados en pacientes con otras patologías como anemia diseritropoyética tipo I, Leucemia Linfática Crónica, Linfoma de la zona marginal, mielofibrosis, HIV o anemia de trastorno crónico (4). Esto significa que no es, ni debe considerarse una complicación exclusiva de la drepanocitosis.

En España hemos identificado 8 pacientes con SHH en los últimos años de los cuales 6 padecían una talasemia y curiosamente 5 de ellos presentaban una talasemia intermedia con genotipo similar: delta-beta talasemia homocigota.

CLÍNICA DEL SHH

La clínica aparece en la primera semana después de la transfusión en las llamadas ***formas agudas*** o después de la primera semana en las ***formas retardadas***, denominadas también por algunos Reacción Hemolítica Transfusional Tardía con Hiperhemólisis (RHTT/HE).

El paciente comienza con fiebre, síndrome anémico severo, ictericia, hemoglobinuria y en los casos más graves, insuficiencia cardíaca como consecuencia de la anemia. Los pacientes con drepanocitosis suelen presentar dolor durante la crisis, lo que hace que pueda confundirse con una crisis vasooclusiva. Un hecho característico del SHH, es que la transfusión de sangre, aún siendo compatible, puede empeorar el cuadro e incluso precipitar un desenlace fatal. Con frecuencia el SHH reaparece si el paciente vuelve a ser transfundido. En los casos más graves se desarrollan complicaciones como Insuficiencia cardíaca, fracaso renal, hiponatremia, ACVA, síndrome torácico agudo, pancreatitis o CID que requieren tratamiento en cuidados intensivos. La mortalidad estimada es de un 8% (6 fallecidos entre los 74 casos publicados)

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La Hb postransfusional puede bajar a niveles de hasta 3 gr/dl (siempre por debajo de la Hb pretransfusional). Hay aumento de la LDH, hiperbilirrubinemia indirecta, haptoglobina indetectable, hemoglobina libre en plasma, hemoglobinuria y como dato característico, reticulocitopenia (a diferencia de otras hemólisis intravasculares con la que podría confundirse).

El Coombs directo e indirecto es con frecuencia negativo, salvo en las formas retardadas, que suelen verse en pacientes politransfundidos, en la que pueden detectarse uno o varios alo-anticuerpos y un Test de Coombs Directo débilmente positivo en el momento de la reacción. Sin embargo, la transfusión de sangre compatible con estos anticuerpos no evita la caída progresiva de la hemoglobina.

DIAGNÓSTICO

Para sospechar un SHH es necesario que se den al menos tres circunstancias en el contexto de una reacción transfusional: ***hemólisis intravascular***, ***reticulocitopenia*** y ***Hb postransfusional siempre menor a la previa***, lo que sugiere la hemólisis de los hematíes transfundidos y propios.

En el diagnóstico diferencial de este síndrome, hay que considerar otras causas de hemólisis intravascular, algunas de ellas, como la transfusión de sangre ABO incompatible, la deficiencia de G6PDH (muy común en la población negra), infecciones como la malaria, o drogas como la ceftriaxona pueden originar un cuadro clínico de hemólisis catastrófica similar a un SHH. Por último, no hay que olvidar a la anemia hemolítica autoinmune, ya que entre un 8 y 10% de los pacientes con drepanocitosis crónicamente transfundidos desarrollan autoanticuerpos (3).

HIPÓTESIS FISIOPATOLÓGICAS DEL SHH

En la actualidad se desconoce aún el mecanismo fisiopatológico que origina el SHH.

Es probable que en la mayoría de los casos exista un aloanticuerpo, detectable o no, capaz de iniciar una respuesta inmune con activación macrofágica que acaba implicando a los hematíes propios en la hemólisis.

El cese total de la hematopoyesis propuesto por Petz y cols. para explicar la caída de la Hb (1) fue descartado por Win en un trabajo posterior en el que se describían dos pacientes con drepanocitosis que desarrollaron hemólisis y reticulocitopenia postransfusional. Uno tenía hiperplasia eritroide en la médula ósea y en ambos pacientes se demostró HbA y HbS en la orina, indicando así hemólisis de los hematíes transfundidos y de los hematíes propios (5). La hipótesis fisiopatológica debería por tanto explicar la hemólisis de los hematíes transfundidos y de los hematíes del paciente (especialmente los reticulocitos) en ausencia de un anticuerpo anti-eritrocitario que lo explique.

¿Por qué hemolizan los hematíes del paciente durante el SHH?

Descartada la presencia de un autoanticuerpo, podría tratarse de una hemólisis por mecanismo de “espectador inocente”: los hematíes propios sufrirían hemólisis como resultado de la activación del complemento inducida

por la reacción Ag-Ac frente a la sangre transfundida. Es conocido que los hematíes drepanocíticos y también los hematíes talasémicos tienen un defecto funcional en CD59 que les hace susceptibles a la formación del complejo de ataque de la membrana (6).

¿Cómo explicar una hemólisis inmune sin anticuerpos presentes?

Existen dos posibilidades:

Hay un anticuerpo antieritrocitario y no podemos detectarlo:

Garratty sugiere que la hemólisis podría deberse a anticuerpos anti HLA que reconocen algunos antígenos eritrocitarios, pero esto no ha sido probado en el SHH. También se ha sugerido que el aloanticuerpo patogénico podría desaparecer de la sangre periférica por su alta afinidad a los receptors FcR1 del macrófago reconociendo allí al antígeno eritrocitario y originando la hemólisis por hemofagocitosis (7).

La hemólisis inmune se produce por otro mecanismo:

Existen numerosos datos clínicos que implican al macrófago en la hemólisis del SHH. Así, a menudo el cuadro se relaciona con un episodio infeccioso o inflamatorio previo o con niveles altos de ferritina que sugieren una hiperplasia macrofágica, pero los datos más consistentes derivan de la respuesta a la esplenectomía y los hallazgos histológicos del bazo en estos pacientes que revelan una hiperplasia macrofágica sin hemofacocitosis, lo que sugiere una lisis directa inducida por el macrófago (2).

A nivel experimental Jasinski y cols, demostraron en ratones susceptibles a la acción del complemento que el macrófago era necesario para la hemólisis (8). Otra hipótesis, denominada del “suicidio eritrocitario”, propuesta por Chadebech, se basa en que el plasma de estos pacientes es capaz de inducir la expresión de fosfatidil serina en la membrana de hematíes transfundidos y propios, exponiéndolos así a la fagocitosis por el macrófago (9). Por último, hoy se sabe que el macrófago “activado” expresa la molécula de adhesión vascular VCAM-1, que interaccionando con su receptor $\alpha 4\beta 1$, presente en la superficie de los reticulocitos inmaduros de los pacientes con hemoglobinopatías, induciría la hemólisis de los mismos. Los hematíes transfundidos podrían ser hemolizados de la misma forma por la interacción entre ICAM-4 (expresado por hematíes normales) y CD11C-CD18, otra molécula que también se expresa en el macrófago activado (10).

En este sentido nuestro grupo recientemente ha demostrado una mayor expresión reticulocitaria de $\alpha 4\beta 1$ en condiciones basales en pacientes con $\alpha\beta$ tal que habían desarrollado un SHH comparados con el grupo control y con otros pacientes talasémicos transfundidos que no lo desarrollaron (85.07 % vs 44,6 % $p< 0.01$) pensamos que este podría ser un factor predisponente para el desarrollo de un SHH en posteriores transfusiones.

TRATAMIENTO DEL SHH

En estos pacientes debe evitarse la transfusión e instaurarse de inmediato tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas IV (IgS) a dosis altas. En el caso de que la transfusión sea inevitable, porque la intensidad de la anemia ponga en peligro la vida del paciente, ha de instaurarse tratamiento previo con corticoides + IgS. Otros tratamientos ensayados en estos pacientes con diversos resultados han sido la eritropoyetina, la ciclofosfamida, la azatioprina, el rituximab o la esplenectomía. En el caso de los pacientes con talasemia es especialmente frecuente que sea la esplenectomía el único tratamiento eficaz, incluso después de haber realizado un trasplante de MO. El eculizumab se ha probado en dos ocasiones sin éxito.

Recientemente se está haciendo hincapié en el papel del ***genotipado Rh*** en la prevención del SHH en pacientes con drepanocitosis. La mayoría de los anticuerpos que desarrollan estos pacientes se dirigen contra antígenos del sistema Rh y esto ocurre incluso en pacientes que han recibido siempre sangre fenotipada para este sistema. Esto es debido a la alta incidencia de variantes en los genes RhD y RhCE en la población negra de origen africano. Estas variantes no siempre originan una disminución de la expresión antigénica y pueden generar aloanticuerpos que se confunden con autoanticuerpos (ej autoanti e) o que pueden dirigirse contra antígenos de alta frecuencia haciendo muy difícil encontrar sangre compatible para estos pacientes (4).

En resumen, el SHH es una complicación transfusional poco conocida, que puede ser mortal de no ser identificada y tratada a tiempo. En nuestro país presenta una especial incidencia en pacientes con delta beta

talasemia. En estos casos la esplenectomía resulta a menudo la única forma eficaz para controlar la hemólisis. Datos clínicos y experimentales sugieren el papel central del macrófago en la patogenia del SHH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petz LD, Calhoun L, Shulman JA, Jonson C and Herron RM. The sickle cell haemolytic transfusion reaction syndrome. Transfusion. 1997; 37: 382-92.

2. Vagace JM, Casado MS, Bajo R, and Gervasini G. Hyperhaemolysis syndrome responsive to splenectomy in a patient with δβ-thalassaemia: a discussion on underlying mechanisms.Blood Transfus.2014 Jan; 12(1):127-9.

3. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. Transfusion. 2002 Jan; 42(1): 37-43.

4. Danaee A, Inusa B, Howard J, Robinson S. Hyperhemolysis in patients with hemoglobinopathies: a single-center experience and review of the literature. Transfus Med Rev. 2015 Oct; 29(4):220-30.

5. Win N, Doughty H, Telfer P, Wild BJ and Pearson TC. Hyperhemolytic transfusion reaction in sickle cell disease.Transfusion. 2001 Mar; 41(3):323-8.

6. Petz LD. Bystander immune cytolysis.Transfus Med Rev.2006;20:110-4 0.

7. Garratty G. The James Blundell Award Lecture 2007: do we really understand immune red cell destruction? Transfus Med 2008; 18: 321-3 4.

8. Jasinski M, Pantazopoulos P, et al. A novel mechanism of complement-independent clearance of red cells deficient in glycosyl phosphatidylinositol–linked proteins. Blood. 2004;103:2827-2834.

9. Chadebech P, Habibi A, Nzouakou R, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease patients: evidence of an emerging syndrome with suicidal red blood cell death. Transfusion 2009; 49: 1785-92.

10. Win N. Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease. Expert Rev Hematol. 2009; 2 (2):111-115.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

Paciente frágil y cuidados paliativos en hematología

MANEJO DEL PACIENTE HEMATOLÓGICO POR UNA UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

Beatriz García García
Equipo Soporte Hospitalario de Cuidados Paliativos
Hospital Universitario de Getafe. Madrid

HEMATOLOGÍA Y CUIDADOS PALIATIVOS

Los tratamientos para las enfermedades hematológicas malignas han avanzado en los últimos años y han permitido aumentar la supervivencia y modificar la evolución de pacientes con determinadas hemopatías. Sin embargo, la morbilidad y mortalidad en algunas de ellas, bien por la propia enfermedad o por los tratamientos, sigue siendo elevada (1).

Los cuidados paliativos (CP) son un modelo de atención multidisciplinar cuyo objetivo es la prevención y tratamiento de síntomas físicos secundarios a enfermedades graves, que pueden tener cabida en cualquier momento de la evolución de dichas enfermedades. La definición de atención paliativa ha ido modificándose a lo largo de las últimas décadas. No es una atención basada en el pronóstico, sino en las necesidades físicas, emocionales o psicosociales del paciente y su familia. Por lo tanto, la intervención paliativa en muchas ocasiones puede combinarse con los tratamientos curativos.

Tradicionalmente los servicios de CP han atendido pacientes con tumores sólidos y son el tipo de pacientes con los que más experiencia se tiene. Hay evidencia de la mejoría en el control de los síntomas derivados de la enfermedad o de los tratamientos oncoespecíficos, por tanto en la calidad de vida del paciente, así como del beneficio en la toma de decisiones en situaciones de enfermedad avanzada y en el apoyo a la familia. Desde hace unos años se está trabajando en la atención precoz (2,3) en pacientes con enfermedades oncológicas avanzadas y el estudio randomizado de Temel y col demostró mejoría en el control de los síntomas en pacientes ambulatorios recién diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico cuando el seguimiento era combinado entre los servicios de Oncología Médica y Paliativos. En 2012, la ASCO (The American Society of Clinical Oncology) recomendó la atención precoz combinada de los servicios de Oncología y Paliativos en los pacientes con enfermedad avanzada y/o con alta carga sintomática (4).

La experiencia de colaboración de los servicios de Hematología y Cuidados Paliativos es escasa, tanto en la literatura en la que encontramos pocos estudios y heterogéneos, como en la práctica clínica diaria. Está descrito que la carga sintomática es similar a los pacientes con tumores sólidos; los pacientes presentan dolor (por ejemplo, el dolor óseo es frecuente en pacientes con mieloma múltiple), disnea, delirium, mucositis, diarrea y anorexia, síntomas a veces exacerbados también por los propios tratamientos inespecíficos, incluido el trasplante de progenitores hematopoyéticos (5-7). Destaca la alta posibilidad de eventos hematológicos catastróficos como el sangrado masivo, que obligan a un adecuado manejo de la sedación. Desde el punto de vista psicosocial, también son conocidos factores estresores que aumentan síntomas como la depresión, ansiedad, insomnio y el malestar emocional, por ejemplo en pacientes con leucemia aguda y tratamientos intensivos que requieren estancias prolongadas en el hospital.

Pareciendo claro que los pacientes hematológicos tienen necesidades que podrían atenderse desde el enfoque de los CP, los motivos por los que ambos servicios tienen poca experiencia de trabajo conjunto no están bien descritos (3,8). Así vemos que las derivaciones a CP son poco frecuentes, muchas veces cercanas al final de la vida con un tiempo de seguimiento habitualmente corto y con poco soporte en domicilio. Un estudio muestra que el 27% de los pacientes hematológicos son derivados a CP comparado con el 75% de aquellos diagnosticados de carcinoma de colon (1). Las posibles explicaciones se encuentran por un lado en las características propias del paciente hematológico, y por otro lado dentro de ambos equipos de profesionales.

La trayectoria de la enfermedad hematológica tiene unas características determinadas que la diferencian de otras enfermedades oncológicas, por lo que la experiencia de los CP en el paciente con tumores sólidos no es superponible en su totalidad en el paciente hematológico. La progresión de la enfermedad no siempre es lineal, con episodios de remisión y recaídas, posibilidad de ofrecer múltiples líneas de quimioterapia incluso en situaciones de enfermedad avanzada, empeoramientos bruscos en relación con la propia evolución o con los tratamientos, que pueden acercar al final de la vida de una forma rápida y poco predecible en muchas ocasiones. Por ello, la estimación de la supervivencia no siempre es fácil así como la toma de decisiones en el final de la vida. Además la dependencia de terapias hospitalarias, como el soporte transfusional o a antibioterapia parenteral, hacen más difícil el cuidado en domicilio en el tramo final de algunos pacientes. Por último otra característica del paciente hematológico es la edad, ya que la proporción de pacientes jóvenes es alta en determinadas hemopatías, haciendo más complejo el manejo de la toma de decisiones y de la información de situaciones de mal pronóstico y de final de vida.

Entre los profesionales de CP, hay poca formación y comprensión de la evolución de las enfermedades hematológicas, de las opciones terapéuticas y de las dificultades para hacer una adecuada estimación pronóstica. Entre los profesionales de Hematología existe una fuerte asociación de la atención paliativa con la fase más próxima al fallecimiento y tienen poca experiencia en que dicha atención es compatible con los tratamientos con intención curativa y que, proporcionada en función de las necesidades y no del tiempo esperado de supervivencia, podría aportar un cuidado más integral del paciente y su familia en cualquier momento de la enfermedad, incluido por supuesto la fase final del paciente.

Selvaggi y col. (9) muestran una experiencia satisfactoria de atención paliativa en un servicio de Hematología con unidad de trasplante de médula ósea, basado en la formación continuada y la atención conjunta tanto en la valoración y control de síntomas, como en la toma de decisiones y proceso de información del paciente. En el año 2015, ambas disciplinas empiezan a encontrarse también en las reuniones científicas, con las ponencia de "How I use Supportive Care and Palliation" en el 15th International Myeloma Workshop y "El paciente hematológico" en el X Congreso Nacional de Paliativos ".

EXPERIENCIA DEL MANEJO DEL PACIENTE HEMATOLÓGICO CON NECESIDADES PALIATIVAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

Nuestra experiencia en el Hospital Universitario de Getafe es que la atención paliativa en el paciente hematológico es posible. Desde Enero de 2011 hasta Marzo de 2016, el Equipo de Soporte Hospitalario ha atendido a 1912 pacientes, de los cuales el 7.3% (141 pacientes) han sido pacientes con enfermedad hematológica. Los diagnósticos más frecuentes han sido:

Mieloma múltiple	35%
LNH	27%
Leucemia aguda	15%
SMD	10%
SMP	4%
LC	4%
Otros	5%

Los motivos de consulta han sido el control de síntomas en el 80,3% de las interconsultas, gestión de alta con coordinación con otros niveles asistenciales en el 10,8% y valoración psicosocial en el 8,9%.

Los pacientes han sido vistos en consultas externas, habitualmente coincidiendo con la cita en consultas de Hematología, o durante su ingreso hospitalario. El número medio de interconsultas por paciente ha sido 2 (con una mediana de 3,88).

Se han realizado 135 interconsultas en pacientes ingresados. La edad media ha sido de 69 años, con un 15% de menores de 50 años. El motivo de consulta ha sido el control de síntomas en el 69%, siendo los principales

síntomas el dolor (37%) y la astenia (23%). Sin embargo, el dolor estaba presente en el 56%, estando un 45% tratado con analgesia de tercer escalón antes de nuestra intervención. El 44% fallecieron durante el ingreso y la intervención del equipo de CP fue encaminada al tratamiento sintomático de la fase final, precisaron sedación el 40% (64% por delirium y 25% por disnea), así como al manejo conjunto de la información al paciente y familia de la situación clínica. Un 17% fueron derivado a las consultas de CP cuando fueron dados de alta, para seguimiento conjunto ambulatorio.

Ha habido 256 consultas de pacientes ambulatorios, el motivo de la derivación ha sido en todos los pacientes el control de síntomas (dolor en el 45% y astenia en el 16%). La edad media fue de 60 años. La situación funcional medida con PPS (Paliative Performance Status) fue mejor que la de los pacientes ingresados: mediana de PPS 60 (movilidad reducida con necesidad ocasional de ayuda) frente a 30 (encamado) en el paciente ingresado. Tras un buen control de síntomas los pacientes son dados de alta, como ha ocurrido en un 53%. Las derivaciones a consultas ha ido aumentando a lo largo de los años: en 2015 los pacientes hematológicos vistos en consultas representaron el 48% de todos los pacientes de Hematología atendidos de forma conjunta y el 13.5% de todos los pacientes nuevos vistos en la consulta. La mayoría de los pacientes tienen el diagnóstico de Mieloma múltiple y el motivo del seguimiento en consulta es el control del dolor. En Marzo de 2016, el 37% de los pacientes de consulta de Paliativos son de Hematología (frente al 63% de Oncología médica) y el 34% de los pacientes de la consulta de MM en tratamiento activo están siendo vistos de forma conjunta por los dos equipos.

Junto a la actividad asistencial, el equipo de Paliativos participa una vez a la semana en la sesión clínica del Servicio de Hematología en la que se decide qué pacientes pueden beneficiarse de atención conjunta, hacemos sesiones de docencia en función de las necesidades detectadas por ambos equipos y en la formación de los médicos residentes se contempla una rotación de mes con el equipo de CP.

CONCLUSIONES

La experiencia en nuestro centro hospitalario muestra que es posible la atención conjunta de los servicios de Hematología y CP, no sólo como atención en el tramo final de la enfermedad, sino en función de las necesidades del paciente y familia. Sin embargo, se necesitan estudios que permitan por un lado, identificar las necesidades específicas del paciente hematológico para poder proporcionar la atención de la forma más precoz y óptima posibles, y por otro demostrar el beneficio de la intervención combinada de los equipos de Hematología y Paliativos, tanto para el control de síntomas y la atención psicosocial en el paciente, como en la familia y los profesionales sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrew S. Epstein, Gabrielle R. Goldberg, Diane E. Meier. Palliative care and hematologic oncology: The promise of collaboration. Blood Reviews 26 (2012) 233–239

2. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Eng J Med 2010;363:733-42.

3. Shalini Dalal, Shana Palla, David Hui, Linh Nguyen, Ray Chacko, Zhijun li, Nada Fadul, Cheryl Scott, Veatra Thornton, Brenda Coldman, Yazan amin, Eduardo Bruera. Association Between a Name Change from Palliative to Supportive Care and the Timing of Patient Referrals at a Comprehensive Cancer Center. The Oncologist 2011;16:105–111

4. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. J Clin Oncol 2012;30:880-7.

5. Fadul NA, El Osta B, Dalal S, Poulter VA, Bruera E. Comparison of symptom burden among patients referred to palliative care with hematologic malignancies versus those with solid tumors. J Palliat Med 2008;11:422-7.

6. Manitta VJ, Philip JA, Cole-Sinclair MF. Palliative care and the hemato-oncological patient: can we live together? A review of the literature. J Palliat Med. 2010;13:1021-1025.

7. Thomas W. LeBlanc, MD, MA, Amy P. Abernethy, MD, PhD, and David J. Casarett, MD, MA. What Is Different About Patients With Hematologic Malignancies? A Retrospective Cohort Study of Cancer Patients Referred to a Hospice Research Network. J Pain Symptom Manage 2015;49:505-512.

8. Thomas W. LeBlanc, MD, MA, Jonathan D. O'Donnell, BA, Megan Crowley-Matoka, PhD, Michael W. Rabow, MD, Cardinale B. Smith, MD, MSCR, Douglas B. White, MD, MAS, Greer A. Tiver, MPH, Robert M. Arnold, MD, and Yael Schenker. Perceptions of Palliative Care Among Hematologic Malignancy Specialists: A Mixed-Methods Study. J Oncol Pract 2015;11(2):230-238

9. Kathy J Selvaggi, MD, MS, Judith B Vick, BA, Susan A Jessell MSN, ANP, ACHPN,John Lister, MD, Janet L Abrahm, MD, and

Rachelle Bernacki, MD, MS. Bridging the gap: a palliative care consultation service in a hematological malignancy–bone marrow transplant unit. JCSO 2014;12:50-55

10. Andrew S. Epstein , Gabrielle R. Goldberg, Diane E. Meier. Palliative care and hematologic oncology: The promise of collaboration. Blood Reviews 26 (2012) 233–239

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

HEMATOGERIATRÍA: LA EVALUACIÓN DE COMORBILIDADES Y FRAGILIDAD EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO DE EDAD AVANZADA

Raúl Córdoba Mascuñano
Servicio de Hematología
Hospital Universiario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

INTRODUCCIÓN

La hematogeriatría es una disciplina nueva que nace de la necesidad de valoración especial de los pacientes de edad avanzada con patología hematológica y que tiene como finalidad optimizar los tratamientos e individualizar los cuidados a cada paciente. Para ellos, es necesaria la armonización de tres grandes factores que se manejan en la toma de decisiones:

– las características del paciente
– las de la enfermedad a tratar
– y la de los fármacos o técnicas de que se dispone.

Los mayores tienen una reserva funcional muy heterogénea y algunos pacientes mayores son muy vulnerables para tolerar determinados tratamientos. Por otro lado, las características genéticas de las hemopatías clonales son diferentes que en la población más joven. Estos factores junto a la aparición constante de nuevos fármacos con mecanismo de acción muy selectivo y con perfiles de tolerancia óptimos obligan replantear el cómo tomar las decisiones diagnósticas terapéuticas en los pacientes mayores.

Todo ello hace necesario un mayor conocimiento por parte de los hematólogos de cómo debemos realizar una adecuada valoración de los pacientes con edad avanzada, así como que tengamos que profundizar en los cocimientos sobre los cambios biológicos del sistema hematopoyéticos que ocurren con el envejecimiento. El Grupo Español de Hematogeriatría (GEHEG) nace para abordar todos estos aspectos con el fin de generar un cambio en la conducta clínica de los profesionales involucrados la toma de decisiones y el manejo de pacientes de edad avanzada con patología hematológica (1).

Y para ello, los hematólogos debemos conocer las características biológicas asociadas al envejecimiento, pues pueden ser la clave para entender las características especiales de las patologías hematológicas en pacientes de edad avanzada, así como una diferente tolerancia los tratamientos. Las características biológicas y fisiológicas asociadas al envejecimiento son (2):

– inestabilidad genómica
– acortamiento telomérico
– modificaciones epigenéticas
– pérdida de la homeostasis proteica
– alteración de la regulación en respuesta a nutrientes
– disfunción mitocondrial
– senescencia celular
– agotamiento de la célula *stem*
– alteración en la comunicación intercelular

Todas estas características, comunes a todo el proceso de envejecimiento celular, son claramente identificables en una gran proporción de las patologías hematológicas que tratamos.

EDAD BIOLÓGICA VS EDAD CRONOLÓGICA

El Dr. Lodovico Balducci, del Moffitt Cancer Center de Tampa, Florida, es considerado el padre de la oncogeriatría moderna. Y fue él quien comenzó a hablar de la diferencia entre “edad biológica” y “edad cronológica” en los pacientes con cáncer. El envejecimiento se asocia con un descenso de la reserva funcional de todos los órganos y sistemas, y por tanto, aumenta la susceptibilidad de enfermar y de que se produzcan más daños derivados de nuestras intervenciones (3). Según el Dr. Balducci, es la edad cronológica la que nos debe guiar para evaluar

la edad biológica, y este punto de corte recomienda establecerlo en los 70 años (3), edad a partir de la cual, un paciente debe disponer de una valoración geriátrica para determinar su edad fisiológica o "reserva" funcional que le permite afrontar el plan de tratamiento que le podamos ofrecer.

Se han tratado de identificar numerosos biomarcadores asociados al envejecimiento, como inmunosenescensia, estrés oxidativo, acortamiento de telómeros, etc., pero todos ellos están aún en discusión (4).

RELEVANCIA DE LA HEMATOGERIATRÍA EN EL MOMENTO ACTUAL

Adquirir conocimientos relacionados con el envejecimiento y de cómo nuestros pacientes con patología hematológica envejecen, es de vital importancia debido a 3 factores fundamentales:

– envejecimiento de la población
– una gran mayoría de las patologías hematológicas aparecen en personas de edad avanzada
– la mortalidad asociada a la enfermedad hematológica es mucho mayor en los segmentos de edad avanzada.

Si atendemos a datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), si se mantuvieran las tendencias demográficas actuales, España perdería un millón de habitantes en los próximos 15 años y 5,6 millones en los próximos 50 años. Las únicas comunidades autónomas que ganarían población en los próximos 15 años son Comunidad de Madrid, Canarias, Illes Balears, Región de Murcia y Andalucía. El porcentaje de población mayor de 65 años, que actualmente se sitúa en el 18,2% pasaría a ser el 24,9% en 2029 y del 38,7% en 2064. Dentro de 15 años en España residirían 11,3 millones de personas mayores de 64 años, 2,9 millones más que en la actualidad (un 34,1%). Si observamos los grupos de edad quinquenales, el más numeroso en la actualidad es el de 35 a 39 años. En 2029 sería el de 50 a 54 y en 2064 el de 85 a 89 años. En 2064, de mantenerse la tendencia actual, la esperanza de vida de los hombres superaría los 91 años y la de las mujeres casi alcanzaría los 95. De la misma forma, una mujer que alcanzase la edad de 65 años en 2064 viviría en promedio otros 30,8 años más (27,4 en los hombres), frente a los 22,9 años de supervivencia actuales (19,0 para los hombres) (5). Todo ello hace necesario que diseñemos estrategias para tener un envejecimiento saludable y sepamos identificar en el futuro las necesidades especiales de cada uno de nuestros mayores a la hora de planificar sus tratamientos y sus cuidados para su patología hematológica.

Según datos del programa de epidemiología y vigilancia (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) americano, la edad mediana de una gran proporción de neoplasias hematológicas suceden en población de edad avanzada. Según datos del último registro 2008-2012, la edad mediana de diagnóstico de la Leucemia Linfática Crónica fue de 71 años, de Linfoma no Hodgkin fue de 66 años, de Mieloma Múltiple fue de 69 años, y de Leucemia Aguda fue de 67 años (6). Con estos datos, no sólo debemos prestar atención a diseñar estrategias intensivas de tratamiento para pacientes jóvenes, sino que debemos centrarnos también en mejorar los esquemas de tratamiento y adaptarlos a personas de edad avanzada. Y este aspecto cobra más importancia si atendemos a los datos de mortalidad asociada a la patología y no a la edad. La edad mediana de muerte por la propia patología hematológica de la Leucemia Linfática Crónica fue de 80 años, de Linfoma no Hodgkin fue de 76 años, de Mieloma Múltiple fue de 75 años, y de Leucemia Aguda fue de 72 años (6). Esto nos indica que tendremos que hacer un esfuerzo en el futuro para mejorar los resultados en estos segmentos de edad.

COMORBILIDAD Y FRAGILIDAD

Frecuentemente, conceptos como comorbilidad, fragilidad y discapacidad se confunden y se mezclan entre sí.

- Comorbilidad: coexistencia de 2 o más condiciones médicas que pueden influir otra patología
- Fragilidad: estado de mayor vulnerabilidad a discapacidad, caídas, dependencia, continuidad de cuidados, mortalidad
- Discapacidad: dificultad o dependencia para llevar a cabo actividades de la vida diaria

Para evaluar cada una de estas características que están asociadas al envejecimiento, existen herramientas que ayudan a disponer de información objetiva que nos permite integrarla a la hora de tomar una decisión de tratamiento o de cuidados. Estas herramientas no nos van a indicar qué debemos hacer, pero sí identifican características especiales sobre las que tendremos que tener especial atención de forma individualizada en cada uno de nuestros pacientes mayores con patología hematológica (7).

Para la evaluación de la comorbilidad, disponemos de 2 escalas ampliamente validadas:

– CIRS-G (CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE FOR GERIATRICS)
– CCI (Charlson Comorbidiry Index)

El CIRS-G consta de 14 items de todos los órganos y sistemas, puntuados de 0 a 4, en función de severidad. Una puntuación superior a 6 puntos revela comorbilidad relevante sobre la que tendremos que prestar especial atención, y probablemente, plantear una estrategia de tratamiento atenuada (8). Una de las limitaciones de esta escala para la evaluación del paciente anciano con una neoplasia hematológica, es la puntuación de 4 puntos que se le asigna a todo paciente con leucemia o linfoma. Por ese motivo, en numerosos trabajos, la escala CIRS-G se adapta no dando esta puntuación máxima de 4 puntos y trasladando el peso al resto de comorbilidades, como por ejemplo en el ensayo clínico CLL11 en Leucemia Linfática Crónica (9).

Lo mismo le ocurre al CCI o Índice de Charlson (10), que asigna una alta puntuación a los pacientes con leucemia y linfoma, y por tanto, no sea la escala más adecuada para los pacientes hematológicos.

Para evaluar la fragilidad, disponemos de 2 escalas de *screening*, que nos permiten identificar a aquellos pacientes en riesgo, y que se beneficiarían de una valoración geriátrica integral (VGI) con el fin de identificar algún factor modificable que nos permita mejorar el estado funcional de nuestro paciente. Las dos escalas más ampliamente utilizadas son:

– escala G8, más empleada en Europa, en la que una puntuación inferior o igual a 14 puntos, está revelando fragilidad. Esta escala ha sido validada en pacientes mayores con neoplasias hematológicas (11).
– escala VES13 (Vulnerable Elders Survey), más empleada en América (12).

VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

El objetivo final de la evaluación de un paciente de edad avanzada con patología hematológica es identificar las características individuales de cada paciente con el fin de intervenir en aquellos factores que puedan ser modificados y de diseñar estrategias de tratamiento atenuadas para aquellos pacientes en los que no podamos mejorar su situación basal. Las escalas de *screening* nos ayudan a identificar a los sujetos en riesgo, y son estos pacientes en riesgo los que tenemos que derivar a la consulta de geriatría para una VGI.

Una VGI debe de abordar diferentes ámbitos de las características del paciente para que nos de una idea global. Las esferas que deben de ser medidas son:

– Estado funcional, que puede medirse con escalas como ADL (actividades de la vida diaria), IADL (actividades instrumentales de la vida diaria)
– Comorbilidades
– Estado mental
– Estado emocional
– Estado nutricional
– Polifarmacia
– Síndromes geriátricos (delirium, demencia, depresión, caídas, incontinencia, fracturas,...)

El objetivo final es que el geriatra concluya con una valoración final y clasifique al paciente, de acuerdo con la Clasificación de Balducci (3) en:

– paciente robusto: no fragilidad ni comorbilidades, que puede beneficiarse de de tratamiento completo
– paciente frágil: datos de fragilidad, pero con datos de reserva funcional, biológica y pronóstico vital estimado como para beneficiarse de tratamiento oncológico activo adaptado
– paciente de mal pronóstico: comorbilidades y/o dependencia significativa, por lo que se beneficiaría de un tratamiento más conservador y de cuidados paliativos.

Las escalas propuestas han sido diseñadas para pacientes oncológicos, en las que quizás se da demasiado peso a situaciones como caquexia, pronóstico de vida muy acortado,… situaciones que no comparten una gran parte de las neoplasias hematológicas. Esto llevó a un grupo de hematólogos y geriatras españoles a diseñar una escala de valoración geriátrica integral específica para pacientes hematológicos, la escala GAH (Geriatric Assessment in Hematology) (13). Esta escala, de 30 items, ha sido elaborada en población española con patología hematológica como LLC, SMD/LAM y Mieloma múltiple. Esta escala está aún en fase de validación, sobre

todo en pacientes con linfomas (que no se incluyeron en su diseño por su gran heterogeneidad clínica), pero ya está dando resultados de validación en Mieloma múltiple (14).

CONCLUSIONES

- Las características de la población con patología hematológica que atendemos hace necesaria una especial atención en valoración geriátrica.
- La valoración geriátrica integral ayuda a optimizar la intensidad de tratamientos y necesidades de cuidados.
- Existen herramientas y escalas que nos ayudan a identificar a los pacientes con comorbilidades y con fragilidad, sobre los que posiblemente tengamos que ofrecerles tratamiento atenuados.
- Es necesaria y posible la formación de equipos multidisciplinares para atender a los pacientes de edad avanzada con patología hematológica para un mejor diseño de la estrategia de tratamiento y cuidados de forma más individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.sehh.es/en/documents/616-grupos-de-trabajo/grupo-espanol-de-hematogeriatria/3074-grupo-espanol-de-hematogeriatria.html

2. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153(6):1194-217.

3. Balducci L. Studying cancer treatment in the elderly patient population. Cancer Control. 2014;21(3):215-20.

4. Vasto S, Scapagnini G, Bulati M, Candore G, Castiglia L, Colonna-Romano G, Lio D, Nuzzo D, Pellicano M, Rizzo C, Ferrara N, Caruso C. Biomarkes of aging. Front Biosci (Schol Ed). 2010;2:392-402

5. www.ine.es/prensa/np870.pdf

6. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html

7. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59(3):255-63

8. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, Mulsant B, Reynolds CF 3rd. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. Psychiatry Res. 1992;41(3):237-48

9. Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy MS, Wickham N, De Guibert S, Ritgen M, Langerak AW, Bieska G, Engelke A, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. Leukemia. 2013;27(5):1172-4

10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83

11. Hamaker ME, Mitrovic M, Stauder R. The G8 screening tool detects relevant geriatric impairments and predicts survival in elderly patients with a haematological malignancy. Ann Hematol. 2014;93(6):1031-40

12. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, Roth C, MacLean CH, Shekelle PG, Sloss EM, Wenger NS. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Geriatr Soc. 2001;49(12):1691-9.

13. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, Pérez Persona E, González B, Fernández Lago C, Arnan M, Zudaire M, Hernández Rivas JA, Soler A, Marrero C, Olivier C, Altés A, Valcárcel D, Hernández MT, Oiartzabal I, Fernández Ordoño R, Arnao M, Esquerra A, Sarrá J, González-Barca E, González J, Calvo X, Nomdedeu M, García Guiñón A, Ramírez Payer A, Casado A, López S, Durán M, Marcos M, Cruz-Jentoft AJ; GAH Group. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. J Geriatr Oncol. 2015;6(5):353-61.

14. Rubia J, Gonzalez BJ, Hernandez Rivas JA, Valcarcel D, Soler A, Fernandez Lago C, Perez-Persona E, Zudaire MT, Olivier C, Altes A, Arnan M, Garcia A, Nomdedeu M, Godoy PS, Payer AR, Marrero C, Duran M, Marcos M, Cruz-Jentoft AJ, Bonanad S. GAH Scale is a Simple, Comprehensive Assessment Tool in Older Patients With Hematological Malignancies That Shows Mortality Prediction Capacities. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia , Volume 15 , e99, Abstract PO-032

Casos clínicos del club citológico. Infección y procesos hematológicos

CUANDO SE ENCUENTRA LO QUE SE BUSCA

Cristina Serí Merino
Servicio de Hematología y Transfusión
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

Mujer de 39 años que acude a urgencias por **picos febriles** diarios de hasta 39ºC de un mes de evolución, acompañados de astenia, sudoración profusa, náuseas e hiporexia. Como antecedentes personales refería dudosa alergia a Nolotil, hepatitis A pasada, preeclampsia en un embarazo e intervenciones quirúrgicas de ovario derecho por folículo hemorrágico, ligadura de trompas, amigdalectomía y cirugía estética abdominal. Estaba tomando Paracetamol e Ibuprofeno a demanda y no tomaba ningún tratamiento de manera habitual. Natural de Colombia, residente en España desde hacía 15 años, trabajaba como camarera de pisos en un hotel, no había viajado al extranjero ni tenía mascotas y cuatro meses antes del inicio del cuadro había estado en un camping en el sur de Madrid. En la exploración física destacaba la palpación de polo de bazo en hipocondrio izquierdo, siendo anodida el resto de la exploración. En la analítica realizada en urgencias se objetivaba **pancitopenia** con 3.120 Leucocitos totales, 1.820 Neutrófilos, Hemoglobina de 9.9 gr/dl y 88.000 plaquetas. Tenía **hipertransaminasemia** con GOT 281 U/L y GPT 136 U/L y una PCR elevada de 8.41 gr/dl. Se realizó una ecografía abdominal que confirmó la existencia de una **esplenomegalia de 15.5 cm**. Ante estos hallazgos la paciente ingresa en Medicina Interna para estudio.

Durante su ingreso se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

– Hemograma: **L: 2.790** (**1.360N**; 1.120Linfocitos; 300M); **Hb: 9.3**; VCM: 81.9; **Plaq: 85.000**; Reticulocitos: 2.81%.
– Frotis de Sangre Periférica: Anisocitosis con anisocromia y policromasia. Leucopenia con neutropenia. Se observa vacuolización de los neutrófilos. No elementos inmaduros. No agregados plaquetares.
– Coombs Directo: Negativo.
– **VSG: 119**
– Bioquímica: **TAG: 313; GOT: 330; GPT: 141; Fosfatasa Alcalina: 322; LDH: 623; GGT: 218**; Resto de bioquímica normal.
– Coagulación: TP, APTT y Fibrinógeno normales.
– Metabolismo de hierro: **Ferritina 2000**; Fe: 32; IST: 8%; Transferrina normal.
– PCR: **10.39**
– VitB12 y folato: Normales.
– IgS: **IgG: 1920 mg/dl.** IgA: 449mg/dl. IgM normal.
– Proteinograma: Aumento de fracción gamma con distribución policlonal de IgS.
– Hormonas tiroideas: Normales.
– Paul Bunell: negativo.
– Serologías:
  – Brucella, Parvovirus, Sífilis, S. Paratiphy (A, B), S. Tiphy (H, O) negativas.
  – Toxoplasma, CMV y VEB: IgM negativas con IgG positivas.
  – VHB, VHC y VIH: Negativos. Inmune para VHA.
  – Serología para Leishmania en zona gris. IFI 32.
– Hemocultivos: Negativos.
– Urocultivo: Negativo.
– Gota gruesa en sangre: Antígeno Plasmodium negativo.
– Mantoux: Negativo.
– Tinción de B.A.A.R y Cultivo de Lowenstein en esputo y orina: Negativos.

– Estudio de Autoinmunidad: Negativo.
– Marcadores tumorales: **CA 15.3: 36.26** (vr: 0– 31); resto normales.
– Rx tórax: No imágenes de condensación, senos costofrénicos libres. En pulmón izquierdo imagen nodular de bordes bien delimitados.
– TAC body: Nódulo pulmonar de 9mm con calcificación central en LII junto con pequeñas adenopatías calcificadas hiliares. **Hepatomegalia** a expensas del LD y **esplenomegalia de 13.7cm**, sin lesiones focales. Imagen nodular de 2cm en fundus uterino sugestivo de mioma. No adenopatías de tamaño significativo.

Se realizó un despistaje de enfermedad neoplásica con ecografía mamaria, mamografía, revisión por ginecología, gammagrafía ósea, y gastroscopia, sin evidenciarse enfermedad tumoral. La paciente continuaba con picos febriles diarios, bien tolerados y ante el hallazgo de la serología para Leishmania en zona gris se contactó con el Servicio de Hematología para realizar estudio de médula ósea. Se realizó **aspirado de médula ósea** con muestra para citología, inmunofenotipo, cultivos microbiológicos y muestra para PCR de Leishmania.

En el **estudio citológico** del aspirado de médula ósea se observaba buen grumo medular y celularidad normal, representada por las tres series hematopoyéticas, con estadios madurativos conservados y sin signos de displasia. No se observaban parásitos, pero sí **fenómenos de hemofagocitosis.** En el estudio de inmunofenotipo realizado no se detectaba infiltración por linfoma B.

Con los hallazgos del aspirado de médula ósea, junto con los datos clínicos y analíticos, la paciente cumplía criterios para el diagnóstico de Síndrome Hemofagocítico (SHF). Ese mismo día presentó empeoramiento marcado de la hipertransaminasemia, ante la **sospecha de SHF secundario a infección por Leishmania** y, a la espera de los resultados de cultivos y PCR en la muestra de médula ósea, se decidió extraer muestras para estudio inmunológico de SHF e iniciar tratamiento con **Dexametasona** 10mg/m^2/día junto con **Anfotericina B liposomal** a dosis de 3mg/Kg/día intravenoso. Al inicio de la infusión de Anfotericina la paciente presentó disnea y prurito, se interpretó como posible reacción alérgica y se sustituyó dicho tratamiento por **Antimoniato de Meglumina** a dosis de 20mg/Kg/día intramuscular. Desde el momento del inicio del tratamiento antimicrobiano desapareció la fiebre con una mejoría progresiva de los parámetros analíticos, por lo que no se inició tratamiento más agresivo para el SHF. A los 7 días se recibió resultado de **PCR POSITIVA para Leishmania en la muestra de médula ósea**, siendo los cultivos para parásitos negativos. En el estudio inmunológico de SHF, la expresión de perforina y granzima-B estaba conservada, no se encontraron alteraciones funcionales en la degranulación o citotoxicidad linfocitaria, no se sugería defecto de apoptosis debido a mutaciones en BIRC4(XIAP) y el patrón microscópico del cabello carecía de anomalías. Estos datos orientaban a una forma secundaria de SHF.

A las dos semanas de iniciar el tratamiento, el hemograma era normal, los valores de transaminasas, TAG y ferritina habían descendido marcadamente y la paciente fue dada de alta. Continuó con el tratamiento con Antimoniato de Meglumina, de forma ambulatoria, hasta completar un mes y se realizó pauta descendente de corticoides hasta suspensión, manteniendo en el momento actual una analítica normal.

DISCUSIÓN

El **Síndrome Hemofagocítico** es un síndrome de activación inmune patológica que ocurre, bien por defectos congénitos autosómicos recesivos (SHF familiar), o bien secundario a diversas condiciones (SHF secundario o reactivo). El SHF familiar se refiere a los causados por una mutación genética, generalmente aparece en la infancia, presenta un curso agresivo si no se inicia un tratamiento precoz y una mortalidad a largo plazo si no se realiza trasplante de precursores hematopoyéticos. El SHF reactivo aparece en niños más mayores o adultos, secundariamente a infecciones (herpes virus, VEB, CMV, VIH y otros microorganismos), neoplasias (hematológicas o carcinomas), enfermedades autoinmunes, especialmente artritis idiopática juvenil (llamado síndrome de activación macrofágica) y otras causas (postvacunación o en pacientes con inmunodeficiencias). El diagnóstico se realiza en base a unos criterios clínicos, analíticos, histológicos y moleculares: diagnóstico molecular (mutaciones en PRF1, UNC13D, Munc 18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A, o BIRC4), o mediante el hallazgo de 5 de los siguientes criterios: fiebre, esplenomegalia, bi o pancitopenia, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, hemofagocitosis en MO, bazo o ganglios, actividad de células NK baja o nula, ferritina elevada y/o CD25 (receptor soluble de la cadena alpha de IL2 elevado para la edad). El tratamiento en el caso del SHF familiar es quimioterapia (etopósido + prednisona + metotrexate) y ciclos-

porina seguida de TPH alogénico, y en el SHF reactivo el tratamiento es el de la causa desencadenante junto con corticoides y/o ciclosporina. Las Inmunoglobulinas intravenosas también son útiles como terapia adyuvante en las de etiología vírica y si el curso clínico es agresivo, se recomienda no demorar el inicio del tratamiento intensivo hasta la confirmación genética.

La **Leishmaniasis visceral** (LV) es una enfermedad parasitaria causada principalmente por *Leishmania dovani* y *Leishmania Infantum*, es poco frecuente en nuestro país, salvo en zonas endémicas, como el área mediterránea. El SHF es una complicación excepcional de LV, aunque existen varios casos publicados en la literatura, especialmente en niños. La etiopatogenia parece estar relacionada con la intensa activación que reciben los macrófagos por las citoquinas sintetizadas por los linfocitos T en respuesta a la infección. Las manifestaciones clínicas de la Leishmaniasis y el SHF pueden solaparse dando lugar a un retraso y dificultad en el diagnóstico. Para el diagnóstico se requiere la demostración histopatológica del parásito o el cultivo positivo en el material obtenido por aspiración o biopsia de los órganos afectos, generalmente médula ósea o bazo, aunque las biopsias de bazo tienen riesgo de complicaciones hemorrágicas graves. Sin embargo, es frecuente que en el primer aspirado de médula ósea no se observen los parásitos y sea necesario repetirlo. Las técnicas de serología (IFI y ELISA) son herramientas útiles para el diagnóstico aunque en algunos casos también pueden dar resultados negativos. El test de antígeno en orina tiene alta especificidad pero baja sensibilidad limitando su utilidad diagnóstica. El uso de PCR en muestras de sangre periférica o médula ósea es más sensible que las técnicas convencionales, especialmente en pacientes con baja carga parasitaria. Nuestro caso tenía negatividad tanto en el estudio citológico de la médula ósea como en los cultivos, la serología era dudosa y fue la PCR en médula ósea la que permitió el diagnóstico de confirmación y la instauración precoz de un tratamiento adecuado.

A pesar de encontrar una causa infecciosa desencadenante del SHF, es recomendable realizar el estudio genético de SHF por si fuera necesario iniciar un tratamiento más agresivo.

En los casos de SHF secundario a LV publicados en la literatura, la respuesta clínica de los pacientes tratados exclusivamente con antimicrobianos fue satisfactoria. Sin embargo, el tratamiento con esteroides puede ser asociado suprimiendo la expresión de citoquinas y la respuesta inmune excesiva. En nuestro caso se iniciaron ambos tratamientos con mejoría clínica y analítica.

El tratamiento de elección para la LV es la Anfotericina B liposomal por presentar menos efectos tóxicos que los clásicos antimoniales. A nuestra paciente se le pautó inicialmente Anfotericina B liposomal pero ante la posible reacción alérgica se sustituyó por Antimoniato de Meglumina sin que presentara efectos secundarios.

CONCLUSIONES

El SHF secundario a LV es una complicación rara y potencialmente fatal si no se realiza un diagnóstico precoz y se instaura un tratamiento adecuado.

– El diagnóstico puede verse retrasado por el solapamiento de las manifestaciones clínicas entre SHF y LV, junto con los resultados negativos de los cultivos, serologías y ausencia de parásitos en un primer aspirado de médula ósea, especialmente en pacientes con baja carga parasitaria.

– Técnicas diagnósticas más sensibles como PCR pueden ser requeridas para el diagnóstico de confirmación.

– El tratamiento de elección para LV es Anfotericina B liposomal y en los casos de SHF secundario a LV se puede valorar la asociación de corticoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rejagopala S, Dutta U, Poorna KS, et al. Visceral Leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-case report and systematic review. J infect 2008; 56: 381-8.

2. Sotoca JV, García-Villaescusa L, Lillo M, et al. Síndrome hemofagocítico secundario a leishmaniasis visceral. An Pediatr 2008; 69: 46-8.

3. Scalzone M, Ruggiero A, Mastrangelo S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: case report and systematic review of literature. J Infect Dev Ctries 2016; 10: 103-108.

4. Cruz I, Chicharro C, Nieto J, et al. Comparison of new diagnostic tools for management of pediatric Mediterranean visceral leishmaniasis. J Clin Microbiol 2006; 44: 2343-3474.

5. Gagnaire MH, Galabrun C, Stephan JL. Hemophagocytic síndrome: Amisleading complication of visceral leishmaniasis in children: A serie of 12 cases. Pediatrics 2000; 18: 65-70.

6. Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. Blood. 2011;118: 4577-84.

7. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2006; 43:917-24.

LARGA CADENA DE PROCESOS

Marta Morado Arias
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Varón diagnosticado a los 19 años (2000) de **aplasia medular no grave** (Hb 54gr/L, Reticulocitos 1,9%, 40.000/mcl, Neutrófilos 700/mcl; Plaquetas 11.000/mcl) con test de Ham negativo. Por dependencia trasfusional y en ausencia de hermano HLA idéntico, es tratado con ATG equina (Linfoglobulina ATGAM® 15mg/Kg/d 5d) y Ciclosporina (Csp) según protocolo GETH-98. Se obtiene buena remisión parcial desde mayo 2001 (trombopenia 70.000/mcl) por lo que se retira Csp al año del diagnóstico. En 2006 se realiza rastreo de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) por citometría de flujo por signos de hemolisis sin anemia detectándose un clon HPN del 18-20% en leucocitos y 3% en hematíes por lo que se diagnostica de **HPN subclínica**, sin precisar tratamiento. En Abril 2014 acude a consulta por presentar dolor abdominal y hemoglobinuria de varios meses de evolución asociado a anemia hemolítica intravascular no inmune (Hb<100gr/L; LDH>1000UI/ml) e insuficiencia renal aguda. Se detecta clon HPN del 90% en leucocitos y 37% en hematíes, y con el diagnóstico de **HPN clásica** se inicia tratamiento con Eculizumab. Por persistencia de anemia con reticulocitopenia y trombopenia se realiza aspirado de médula ósea donde se observa displasia trilineal con un 4% de blastos, cumpliendo criterios citológicos de **SMD tipo citopenia refractaria con displasia multilínea** con trisomía del cromosoma 8 y **monosomía del cromosoma 7** (IPSS-R de alto riesgo score 5). En enero 2015 se somete al paciente a un trasplante alogénico de donante no emparentado HLA idéntico (12/12) acondicionado con BuCy y profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (EICH) con Metotrexate y Csp. Como complicaciones presenta hemólisis de brecha previa al acondicionamiento por infección bacteriana y EICH hiperagudo con afectación cutánea, hepática e intestinal. Al mes del trasplante, se observa remisión morfológica y citogenética del SMD (0% monosomía 7) con quimera completa. En el día +20 se detecta amplificación del virus de EBV, sin evidencia clínica de infección. La carga viral desciende en 3 semanas pero vuelve a incrementarse el día+60 con posterior descenso. En mayo 2015 presenta adenopatía inguinal izquierda, confirmándose en el PET-TAC la presencia de adenomegalias supra e infradiafragmáticas, con captación patológica del radiotrazador. Se realiza PAAF de adenopatía que presenta células de tamaño grande y aspecto blástico asociado a linfocitos de aspecto normal y células plasmáticas, compatible con síndrome linfoproliferativo post-trasplante (SLP-PT) variante polimórfica. Se reduce la dosis de Csp y se inicia tratamiento con Rituximab (375mg/m2/sem, 4 dosis) tras lo cual se negativiza la carga viral y desaparecen las adenopatías. En julio 2015 se inicia programa de fotoaféresis asociado a esteroides y dosis terapéuticas de Csp por presentar EICH crónico grave hepático, mucoso-oral y ocular. En agosto 2015 acude a urgencias por fiebre y alteración del comportamiento. En las pruebas de imagen se observan múltiples nódulos pulmonares con cavitación central, compatible con infección fúngica. Por fibrobroncoscopia se confirma infección por *Aspergillus fumigatus*. En la RNM cerebral se objetiva múltiples lesiones hipodensas en ambos hemisferios, supra e infratentoriales sugestivo de diseminación hematógena de infección fúngica. El paciente ingresa en UVI, se realiza cobertura antibiótica y antifúngica doble sin mejora clínica y fallece a los 9 meses del trasplante.

DISCUSIÓN

La aplasia medular es una enfermedad de origen inmunológico que se asocia a HPN en el 30-60% de los casos, generalmente con clones menores del 1% (HPN subclínica). La importancia de detectar estos clones radica en que permiten identificar a aquellos pacientes con mejor respuesta a tratamiento inmunosupresor y porque un 15% de los casos el clon puede aumentar, dando lugar a una HPN clásica, como el caso que aquí se presenta, que precisó tratamiento con Eculizumab a los 8 años de la detección inicial del clon. Un 10-15% de los pacientes con aplasia presentan a lo largo de la evolución, trasformación clonal hacia SMD o leucemia aguda, con adquisición de anomalías cromosómicas y moleculares progresivas. La presencia de monosomía del cromosoma 7 implica especial mal pronóstico y obliga a considerar el trasplante de alogénico de progenitores hematopoyéticos. En nuestro paciente, el trasplante no se realizó al diagnóstico de aplasia por carecer de donante familiar, sin embargo la evolución a SMD con -7 fue indicación para realizar un trasplante alogénico de

donante no emparentado HLA idéntico. Dentro de las complicaciones post-trasplante destaca el desarrollo de un SPL-PT asociado a virus de Epstein–Barr (EBV).

Los SLP-PT son un grupo heterogéneo de enfermedades que varían desde lesiones benignas policlonales a neoplasias malignas. La OMS las identifica como un grupo especifico de linfomas, en su mayoría de origen B (85%), aunque están descritos de origen T (10-15%) y tipo Hodgkin. Se presentan en todo tipo de trasplantes, tanto de órgano sólido (intestino delgado 30%, corazón-pulmón 9% hígado 5%, riñón 1%) como progenitores hematopoyéticos (4%). En este último caso, los SPL-PT típicamente se originan de las células del donante y se desarrollan en los 3-6 primeros meses post-trasplante por alteración de la vigilancia linfoide T secundaria a inmunosupresión desarrollada durante el periodo de reconstitución inmune. El EBV está implicado en la mayoría de los casos (>80%) con expresión de moléculas de latencia III. Están descritos casos EBV negativos de origen incierto (posible efecto hit-and-run de EBV o linfomas coincidentes), que aparecen más tardíamente y suelen ser de tipo monomorfo.

Según la clasificación OMS 2008, los SLP-PT de tipo B se clasifican en: 1:- Lesiones tempranas: hiperplasia plasmocítica y mononucleosis-like, policlonales y de curso benigno, 2.- SLP-PT polimorfos: mono/oligoclonales, aspecto celular heterogéneo con aisladas células blásticas sobre fondo inflamatorio, 3.- SLP-PT monomorfos: monoclonales, progresivos y aspecto monótono indistinguibles de su contrapartida no asociada a trasplante.

Los principales factores de riesgo que predisponen a un SLP-PT se deben a una inmunosupresión prolongada y profunda de origen T. Entre ellos destacan edad avanzada, diagnóstico de inmunodeficiencia, esplenectomía previa, discrepancia de serología para EBV entre donante (+) y receptor (-), donante no relacionado, incompatibilidad HLA, depleción de linfocitos T (in-vivo o in-vitro), administración de ATG, regímenes de intensidad reducida, presencia de EICH y uso de células mesenquimales.

El diagnóstico se realiza por biopsia y para el estadiaje se recomienda el uso de PET-TAC. La PCR de EBV en sangre puede ser útil en casos en los que nos es posible la biopsia. La monitorización de la carga viral de DNA de EBV en plasma por técnicas de PCR cuantitativa se ha convertido en un arma de gran utilidad para el seguimiento y monitorización de los pacientes. Ya que el desarrollo de un SLP-PT va invariablemente precedido de una infección por EBV (el 70% de los pacientes tienen viremia detectable en las 6 semanas previas), la detección precoz de dicha infección permite reducir el tratamiento inmunosupresor y administrar Rituximab de forma preventiva. De hecho, la probabilidad de desarrollar un SLP-PT se correlaciona con el número de copias (11% de los pacientes con 10^3-10^5/ml versus un 37% con >10^5/ml) por lo que se recomienda la realización de monitorizaciones semanales, en especial en pacientes de alto riesgo. Se considera de forma general que el punto de corte de ≥1000 copias/ml (10^3) predice el desarrollo de enfermedad por EBV. La administración de Rituximab de forma preventiva en ese momento reduce la mortalidad asociada a la infección del 29% al 6%. Sin embargo, las técnicas de medición y los puntos de corte no están completamente estandarizados y esta práctica supone tratar en exceso a algunos pacientes. Algunos autores propugnan realizar tratamiento preventivo cuando el número de copias llegue a un pico máximo de >10^5/ml o en presencia de síntomas.

El tratamiento inicial es reducción de la inmunosupresión y Rituximab lo que consigue un 35-70% de respuestas completas. En aquellos casos refractarios, o CD20-, con afectación de SNC o con incremento de la carga viral en más de un logaritmo a las dos semanas del tratamiento, es preciso añadir poliquimioterapia y/o radioterapia. Otras terapias van encaminadas a conseguir una inmunomodulación de linfocitos T como la infusión de linfocitos del donante (con el consiguiente riesgo de EICH) o la infusión de linfocitos T citotóxicos aloreactivos frente a EBV.

El desarrollo de un SPL-PT reduce la supervivencia global de los pacientes (20% a los 3 años vs 62%), teniendo especial mal pronóstico aquellos pacientes con falta de respuesta a Rituximab, en los que la viremia aumenta tras 2 semanas de tratamiento y en los que no es posible la reducción de la inmunosupresión. La negatividad para EBV al diagnóstico no supone un cambio de pronóstico. La muerte se produce en el 40% de los casos por infecciones secundarias a la inmunosupresión.

Nuestro paciente presentaba la varíate polimórfica con presencia de adenopatías palpables y detectables en PET-TAC. La PCR-EBV cuantitativa fue aumentando progresivamente, llegando al máximo poco antes del diagnóstico. El tratamiento con reducción de la Csp más Rituximab, fue plenamente efectivo, negativizando la carga viral desde la primera dosis de Rituximab con desaparición de las adenopatías. Sin embargo la reducción de la

inmunosupresión llevo al agravamiento de EICH crónico, lo que obligó a aumentar el tratamiento inmunosupresor. Todo ello favoreció el desarrollo de la Aspergilosis cerebral y pulmonar que produjo el éxitus del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roschewski M. EBV-associated lymphomas in adults. Best Pract Res Clin Haematol 2012; 25: 75-89.
2. Dierickx D, Tuosseyn T, Gheysens O. How I treat post-trasplant lymphoproliferative disorders. Blood 2015; 126: 2274-83.
3. Sanz J, Andreu R. Epstein-Barr virus- associated post-trasplant lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell trasplantarion. Curr Opin Oncol 2014; 26: 677-83
4. Uhlin M, Wikell H, Sundin M, Blennow O, Mauerer M, Ringden O et al. Risk factors for Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2014; 99: 346-52.
5. Van del Velden WJFM, Mori T, Stevens WBC, de Haan AFJ, Stelma FF, Blijlevens NMA et al. Reduced PTLD- related mortality in patients experiencing EBV infection following allo-SCT after the introduction of a protocol incorporating pre-emptive rituximab. Bone Marrow Transpl 2013; 48: 1465-71.
6. Omar H, Hägglund H, Gustafsson-Jenberg A, LeBlanc K, Mattsson J, Remberger M et al. Targeted monitoring of patients at high risk of post-transplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction. Transplant Infec Dis 2009; 11: 393-9.
7. Holmar CJ, Karger AB, Mullan BD, Brundage RC, Balfour HH. Quantitative Epstein-Barr virus shedding and its correlation with the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder. Clin Transplant 2012; 26: 741-7.
8. Trappe RU, Choquet S, Dierickx D, Molle P, Zaucha JM, Dreyling MH et al. International prognostic Index, type of transplant and response to rituximab are key parameters to tailor treatment in adults with CD20-positive B cell PTLD: Clues from the PTLD-1 trial. Am J Transplant 2015; 15: 1091-100.
9. Stycysnski J, Gil L, Tridello G, Ljungman P, Donnelly JP, van del Velden W et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the infectious disease working party of european group for blood and bone marrow transplantation. Clin Infect Dis 2013; 57: 794-802.

21 Y 22 ABRIL 2016
MADRID HOTEL MELIÁ CASTILL

UNA VIEJA INFECCIÓN PREVALENTE

Mª Pilar Ricard Andrés
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Varón de 81 años, sin alergias conocidas. Exfumador (hace 22 años), antecedentes de probable asma con OCFA leve, nódulo pulmonar solitario LID (2006), HTA, DM2. En tratamiento habitual: nevibolol, metformina + vidagliptina, salbutamol, teofilina, omeprazol.

Acudió a Urgencias por disnea progresiva y tos productiva de 15 días de evolución, con sibilancias y fiebre de hasta 39ºC. Indicado por su médico de Atención Primaria, completó 7 días de tratamiento con amoxicilina/clavulánico, y secuencialmente ciprofloxacino en los últimos 4 días, sin mejoría. Mialgias generalizadas. No focalidad neurológica, sangrado, síndrome constitucional ni otros síntomas. A la **exploración física**, Tª 35.7ºC (tras tomar paracetamol), sin otros hallazgos.

DATOS COMPLEMENTARIOS

- **Hemograma**: Leucocitos 2.4 10^9/L, Neutrófilos 1.1 10^9/L, Linfocitos 0.7 10^9/L, Hb 12.5 g/dL, Plaquetas 31 10^9/L, Diferencial leucocitario: segmentados 48% (refuerzo de la granulación primaria), linfocitos 20% (presencia de formas estimuladas), monocitos 14%, cayados 12%, metamielocitos 6%. Serie roja con rouleaux. Plaquetas grandes sin agregados.
- **Estudio de Coagulación**: **Actividad de protrombina 48.2 %, INR 1.5, APTT 41.6", Fibrinógeno 97.1 mg/dL, Dímero D (alta sensibilidad) 3055 ng/mL**
- Gasometría arterial basal: pH 7.44, PCO_2 22.6 mmHg, PO_2 80.5 mmHg, Bicarbonato 15.1 mmol/L, Sat O_2 96.5 %
- **Bioquímica**: Glucosa 109 mg/dL, Urea 51 mg/dL, Creatinina 1.5 mg/dL, Albúmina 2.9 g/dL, Ca corregido (albúmina) 8.1 mg/dL, Na 134 mmol/L, K 3.5 mmol/L, CPK 157 U/L, **PCR 71.5 mg/L**, Colesterol 70 mg/dL, **Triglicéridos 305 mg/dL**, Proteínas totales 4.8 g/dL, Fósforo 1.5 mg/dL, Fe 24 µg/dL, Bilirrubina total 0.8 mg/dL, **LDH 1661 U/L**, **GPT (ALT) 93 U/L, GOT (AST) 162 U/L**, F.alcalina 163 U/L, **GGT 125 U/L**, Vit B12 360 pg/mL, ácido fólico 6.4 ng/mL , **Ferritina 1155 ng/mL**, TRF 146 mg/dL, IgG 474 mg/dL, IgM 25.6 mg/dL, IgA 91.5 mg/dL, No pico M, haptoglobina 166 mg/dL, **PSA** 0.2 ng/mL. **TSH** 0.6 µU/ml, T4 libre 1.2 ng/dL
- **Rx tórax**. Hiperinsuflación pulmonar. Osteopenia difusa. Sin otros hallazgos significativos.
- **Ecografía abdominal:** Quistes corticales simples y cicatrices en ambos riñones, de predominio izdo. Hígado, vesícula, vía biliar intra y extrahepática y páncreas sin alteraciones. Esplenomegalia homogénea (20 cm). No líquido libre abdominal.
- **TAC toracoabdominopélvico con contraste IV:** No anomalías significativas en mediastino ni hilios pulmonares. Atelectasia segmentaria en lóbulo medio. Mínimo derrame pleural dcho. Engrosamiento pleural izdo. Esplenomegalia sin hepatomegalia ni adenopatías. Calcificaciones renales bilaterales y cicatrices compatibles con PN crónica, los riñones funcionan correctamente. Pequeños quistes simples bilaterales. Mínima ascitis en pelvis.
- **Serologías:** HBV, HCV HIV, Mycoplasma pneumoniae, Leishmania negativas, **CMV** Ac IgG 41.9 UA/mL y Ac IgM Negativo, **EBV Ac VCA IgG Positivo** e IgM Negativo
- **Autoinmunidad:** ANA, Anti SS-A, Anti SS-B, Anti RNP, Anti-Sm, Anti ANCA, Factor reumatoide negativos. C3 y C4 en niveles normales
- **Hemocultivos x2** y **BAAR esputo x2**: negativos. **Mantoux**: Positivo previo (18 mm)

En Urgencias se decidió ingreso por infección respiratoria con hiperreactividad bronquial, coagulopatía, pancitopenia y fracaso renal agudo. La evolución fue mala a pesar de tratamiento esteroideo y antibioterapia de amplio espectro.

Se interconsulta a Hematología tras 5 días de ingreso por **sospecha de síndrome hemofagocítico**, por **fiebre + esplenomegalia + pancitopenia + hipertrigliceridemia + hipofibrinogenemia con coagulopatía y alteración bioquímica hepática**. Se realiza **estudio de médula ósea (MO)** a los 6 días de ingreso (no biopsia ósea):

- **Aspirado MO**: Hipocelular. MGK aumentados. Serie mieloide 34%, inmadurez, refuerzo de la granulación y vacuolización citoplásmica, sin exceso de blastos, sugiere estado reactivo. Serie roja 34%. 12% de linfocitos. **Hiperplasia mononuclear fagocítica del 20%, con histiocitos maduros e imágenes de hemofagocitosis, sugiere síndrome hemofagocítico**. **7% de células grandes inmunoblastoides, de citoplasma cianófilo muy vacuolado, núcleo reticular con nucléolo, a confirmar carácter clonal *versus* reactivo por otras técnicas**. Células plasmáticas < 1%. **Citoquímica:** ANAE+ y PAS- en las células grandes vacuoladas.

Con **aspirado MO que confirmó síndrome hemofagocítico**, probablemente asociado a infección (sin evidencia microbiológica) en paciente de edad avanzada con ECOG 0 previo al ingreso (antecedente de asma bronquial), se decidió **tratamiento según Protocolo HLH-2004 (IgIV + Etopósido + Dexametasona)**, junto con soporte hemoterápico, fibrinógeno exógeno (para niveles > 100mg/dL), cobertura antibiótica empírica de amplio espectro con carbapenem + glicopétido (teicoplanina), y profilaxis con cotrimoxazol y fluconazol. **Instaurada quimioterapia** (QT) **con etopósido e IgIV, recibió 1 dosis, por evolución a fracaso multiorgánico y éxitus a los 8 días del ingreso.**

Posteriormente se dispuso de los siguientes resultados del estudio de MO:

- **Inmunofenotipo MO**: Serie mieloide en todos sus estadios, muy escasos precursores CD34+. Monocitos activados y algunos histiocitos. Linfocitos normales con **subpoblación del 3.9% de células de gran tamaño y complejidad** de **fenotipo de célula B madura CD19++, CD20++, CD22+, CD45++, CD30+, CD25+, CD38++, CD10-, CD138-, CD11c, CD5-, CD34-, CD30+**, CD25+ sin Ig de superficie. **CONCLUSION**: **MO reactiva con infiltración por LNH-B de alto grado compatible con LBDCG CD30+ (¿variante anaplásica?).**
- **Citogenética.** CARIOTIPO**:** Metafases analizadas 15. Bandas GTG. Fórmula cromosómica 47.X.-Y.+9.+mar [6] 45,X,-Y [6] 46,XY [3]. RESULTADO tras cultivo celular y mediante bandas GTG se han detectado células normales y dos clonas celulares relacionadas entre sí, la primera con nulisomía del cromosoma Y, y la segunda clona además de **-Y,** presenta **+9**.
- **Cultivos de MO (microbiología):** negativos

La familia autorizó la **necropsia**, en la que destacaron los **siguientes hallazgos**:

- **Estudio macroscópico: áreas** de consolidación blanquecinas **nodulares** en **LSD** y **2 nódulos en el interior de la parrilla costal**, el mayor de 2 mm de diámetro máximo.
- **Estudio microscópico** de **fragmento costal** descalcificado: **MO** hipercelular, **abundantes histiocitos con hemofagocitosis. Acúmulos de células con cambios citopáticos virales y morfología Reed Sternberg (RS)-Like CD20+ y LMP-1+, y negativas para CMV, Herpes Virus, CD30, CD15, p53, CD3 y CD5.** Aumento moderado de los depósitos de hierro. En **pulmón, hígado y mesenterio existe un infiltrado celular similar al descrito en MO**.
- **RT-PCR EBV** (suero)**: 2209780 copias/mL,** concluyente con **alta replicación viral activa**

Diagnóstico anatomopatológico: síndrome hemofagocítico asociado a replicación activa EBV con afectación de MO, pulmones, hígado, bazo y tejido adiposo mesentérico. Esplenomegalia. Hepatomegalia. Pulmones con aspergilosis traqueo-bronquial, signos de EPOC y de HTP leve.

Comentario del patólogo: CD30- y la **confirmación de infección activa multivisceral EBV con LMP-1+** (inmunohistoquímica), apoyan la **naturaleza reactiva de las células atípicas** (blastos reactivos), **descartando proceso linfoproliferativo de alto grado**.

Pero me pregunto…

- **Células CD30+ ¿sí o no?** Menor sensibilidad de la inmunohistoquímica respecto de la **citometría de flujo**… que **las demostró**.
- **Linfoma ¿sí o no? En caso afirmativo sería asociado a infección EBV… en un paciente añoso.**

A posteriori, **se ha demostrado clonalidad B** por **biología molecular** en la muestra de **aspirado MO, con reordenamiento monoclonal de IgL kappa región deleting V/intron de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas** (Ig).

Concluimos el **diagnóstico final** de **linfoma B difuso de célula grande** (LDCG) **EBV+ del anciano** (OMS 2008). El paciente añoso reactivó su EBV latente desencadenándose un síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica (LHHF) de evolución fulminante con celularidad inmunoblastoide en MO CD30+ LMP-1+. La LHHF fue la forma de presentación de la reactivación EBV y/o del linfoma.

DISCUSIÓN

Infección EBV

Primer virus identificado como asociado a tumores. Es un virus DNA bicatenario de la familia herpesviridae. Es el virus que más afecta a los humanos, infectando de forma asintomática al 90-95% de la población mundial.

Tras la infección primaria, el paciente queda portador asintomático del virus, como infección latente de por vida en los linfocitos B de memoria del huésped, donde sobrevive como episoma (genoma circular bicatenario), inmortalizándolas. Suele quedar un número mínimo de células B EBV+ en ganglios y/o tejido linfático asociado a mucosas o pulmón. En inmunodeprimidos, las células transformadas en blastos proliferantes pueden causar enfermedad sintomática, como los síndromes linfoproliferativos post-transplante.

El virus infecta linfocitos B, pero también puede afectar células T, NK, monocitos y macrófagos, músculo liso y células endoteliales, matizando las manifestaciones clínicas de la infección y sus diferentes entidades asociadas agudas y crónicas.

Muchas infecciones pueden ser de riesgo vital, con proliferaciones linfomatosas monoclonales T/NK y/o con activación macrofágica secundaria, desarrollo de LHHF y fracaso hemopoyético. Sería el caso de entidades como mononucleosis infecciosa grave, LHHF, linfoma de Burkitt (BL), carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Hodgkin (LH), síndromes linfoproliferativos y linfomas T, síndromes linfoproliferativos (leucemia o linfoma) NK, carcinoma gástrico, linfoma asociado a piotórax, LDCG senil, síndromes linfoproliferativos y linfomas en inmunodeficientes e infección crónica activa EBV, la cual junto con LHHF serían complicaciones raras de la infección EBV primaria.

El virus expresa diferentes formas de latencia en estas entidades para sobrevivir, se adapta disminuyendo la expresión de sus proteínas virales, burlando la inmunovigilancia. Estos antígenos latentes EBV interfieren con importantes rutas de señal celulares, produciendo oncogénesis.

Parece que se requieren estrictamente EBNA-2 y LMP-1 para la transformación celular B mediada por EBV. El virus activa la expresión de citokinas proinflamatorias como TNF-a, IF- g e IL1-b, en particular vía sobrerregulación de la vía de señal NFkB inducida por LMP-1, con resultado antiapoptótico. LMP-1 también afecta la biogénesis de citokinas y sus receptores, repercutiendo en los procesos de angiogénesis, respuesta inflamatoria, escape inmune y oncogénesis. Particularmente relevante en la linfomagénesis es la capacidad de LMP-1 de activar múltiples vías de señal (MAPK, JNK, PI3K y NFkB).

En adultos, los síndromes linfoproliferativos asociados a EBV suelen obedecer a reactivación del virus de las células B de memoria infectadas, como escape de la inmunovigilancia, y preferentemente se produce en los reservorios fisiológicos de células infectadas por EBV (tejidos linfáticos, mucosa, pulmón). En añosos sin inmunosupresión se puede reactivar el EBV, y se asume debido a deterioro de la inmunocompetencia por la edad, produciéndose síndromes linfoproliferativos asociados a EBV.

Linfohistiocitosis hemofagocítica

Es un síndrome clínico de hiperinflamación multisistémica por activación intensa y prolongada de macrófagos, histiocitos y células T CD8+, generándose una respuesta inmune en extremo activa pero ineficaz, con función defectiva o ausente NK y T citotóxica y con liberación de citokinas proinflamatorias, causando la denominada tormenta de citokinas. Es rápidamente progresivo con considerable morbilidad y mortalidad. Clínicamente, puede considerarse tanto neoplásico como infeccioso/reactivo. El diagnóstico de LHHF se basa en los criterios de la Histiocyte Society 2004 (HLH-2004).

En adultos, su causa más común suelen ser neoplasias hematológicas (47.6%), seguidas de enfermedades infecciosas y autoinmunes, a veces la etiología es desconocida. Entre las infecciones, puede asociarse a diversos virus, bacterias, hongos, rickettsias, micobacterias, micoplasma y parásitos. En adultos, suele asociarse a diversos linfomas.

Suele detectarse por fiebre persistente sin respuesta a antibióticos, que junto a alteración de la función hepática y citopenia, sugiere el diagnóstico de LHHF. Pueden darse rash inespecíficos y/o nódulos subcutáneos e infiltrados pulmonares con células T EBV+.

La LHHF asociada a EBV muestra típica presentación fulminante y aguda de la infección EBV de las células T CD8+, con mortalidad de 30-50%. En esta entidad células T, NK y macrófagos están aberrantemente activados, resultando en una enorme hipercitokinemia causante de daño celular y fracaso multiorgánico (cardiaco, pulmonar, hepático y renal), hemorragia grave (especialmente en SNC) e inmunodeficiencia (facilita infecciones oportunistas pulmonares), con curso clínico fatal y mortalidad.

Características sugestivas de EBV- LHHF serían cifras de LDH y ferritina muy elevadas y presencia de LGL en MO, sangre periférica y ganglios linfáticos. Pero diagnosticar LHHF asociado a EBV, exige determinar si está presente el virus, por serología y/o detección del genoma EBV (métodos moleculares). La carga viral puede medirse por RT-PCR y se correlaciona bien con la actividad de la enfermedad. En cambio, la respuesta serológica específica al EBV puede diferir en el paciente inmunocomprometido.

La evolución de la LHHF es a fracaso multiorgánico, con importante mortalidad en los pacientes con LHHF asociado a neoplasia (79.6%), en general linfomas. En estos casos, no es fácil lograr rápido control de la neoplasia, y además los citostáticos aumentan más el riesgo de complicaciones infecciosas.

El tratamiento ha de abolir la cascada inflamatoria y debe instaurarse lo antes posible. El primer paso para salvar la vida del paciente es procurar una potente inmunosupresión controlando la tormenta de citokinas generada por el EBV.

Con la tormenta de citokinas bajo control, el segundo paso es erradicar las células clonales proliferantes que contienen el genoma EBV (incluyendo células T/NK, macrófagos y monocitos) con etopósido y otros agentes QT, destacando el muy eficaz esquema HLH-94 consensuado internacionalmente (mortalidad sólo en los pacientes que cumplieron ≤ 3 dosis de etopósido y no en quienes recibieron > 3 dosis del fármaco).

El tratamiento inicial se limita a 8 semanas, valorando respuesta a las 4-8 semanas. Puede comenzarse con IgIV y esteroides, pero si no hay buena respuesta, debe rotarse cuanto antes a un protocolo que contenga etopósido. Para mejor evolución de los pacientes de alto riesgo, como los afectados por LHHF asociado a EBV, es preciso un tratamiento de soporte intensivo para prevenir complicaciones fatales.

LDCG senil EBV+ o LDCG EBV+ del anciano

La predilección del EBV por infectar células B determina que las linfoproliferaciones más asociadas a EBV sean linfomas B Hodgkin y no Hodgkin (LDCG y BL). La linfomagénesis depende de la expresión de los productos génicos EBV inhibidores de apoptosis/genes supresores de tumores y/o promotores de proliferación (activación myc).

Se ha afirmado que los linfomas B EBV+ serían accidentes raros de la colonización por el EBV. La mayoría muestran hipermutación somática, pudiendo haber emergido de células que han sufrido reacción de centro germinal, pero el EBV también induce hipermutación somática. Además el virus causa inestabilidad genómica, EBNA1 induce aberraciones cromosómicas y roturas de la doble cadena DNA activando la producción de radicales activos, mientras que LMP-1 promueve la inestabilidad genómica inhibiendo las vías de reparación del DNA e inactivando el chequeo del daño en el DNA. LMP-1 aumenta la expresión de Bcl-2, que evita que las células con infección EBV latente sufran apoptosis.

Se ha sugerido que la inmunosenescencia junto con las propiedades oncogénicas del EBV bastarían para la linfomagénesis, sin otras lesiones cromosómicas adicionales.

En la clasificación OMS 2008, los LDCGs son un gran y heterogéneo grupo de neoplasias con entidades patológicas concretas, y formas asociadas a infección EBV. Casi todos los linfomas EBV+ son MUM1+ y CD10-, con fenotipos agresivos y mal pronóstico. El EBV suele estar en el LDCG sólo en caso de deterioro inmune.

El LDCG EBV+ del anciano se clasifica según la OMS 2008 en el grupo del LDCG NOS como categoría provisional. Inicialmente descrito por Oyama en 2003, es más prevalente en asiáticos y latinoamericanos (especialmente peruanos), y supone 8-15% de los LDCG diagnosticados, siendo el más frecuente LDCG EBV+. En poblaciones occidentales parece ser infrecuente (<5%), sugiriendo predisposición genética y/o ambiental.

Se define como linfoproliferación clonal de células B EBV+ en pacientes añosos (por definición mayores de 50-60 años) sin inmunodeficiencia conocida ni historia de linfoma. Este límite de edad es arbitrario, al igual que el número requerido de células tumorales EBV+ para su diagnóstico (>20% versus >50%... o “casi todas”).

Se considera asociado a inmunosenescencia natural, posiblemente reflejando deterioro de la inmunovigilancia T. Un componente de la inmunosenescencia es el declinar de la respuesta celular T considerado propio de la edad. Decae la función inmunitaria, pero no de forma homogénea, siendo más bien un proceso continuo de remodelado en el que la inmunidad adaptativa se afecta más que la innata. Declina la inmunidad humoral por reducción de número y diversidad de células B productoras de anticuerpos, con expansiones clonales de células B in vivo. La inmunidad celular decae por varios factores, que junto a ciertas infecciones persistentes (virus herpes, parásitos) determinan pérdida de la inmunovigilancia con agotamiento prematuro de células T. Además, se ha sugerido expansión clonal con la edad de células específicas EBV disfuncionales.

El envejecimiento inmunológico se caracteriza por una disregulación del equilibrio entre procesos inflamatorios y neutralizantes de la inflamación, resultando en un estado proinflamatorio crónico de baja intensidad que puede promover la linfomagénesis, ya que la inflamación induce la producción de radicales activos con posibilidad de disregular vías oncogénicas críticas como P53, retinoblastoma, NFkB y MAP kinasas.

Al diagnóstico, la mitad de los casos son estadíos avanzados con enfermedad agresiva (peor performance status, más síntomas B, LDH muy elevada) y mal pronóstico. La mayoría cursa con afectación extranodal (piel, tejido blando, hueso, cavidad nasal, faringe/hipofaringe, amígdalas, lengua, pleura, estómago, hígado, bazo, peritoneo, ciego y MO). Existe afectación nodal hasta en un 70% de los pacientes.

Su morfología muestra una proliferación típica de células grandes B transformadas (inmunoblastos y células RS-like), con gran actividad mitótica y células tumorales con fenotipo de célula B activada (ABC) (CD10- BCL6- MUM1+), con CD20- ó débil. Suele ser CD30+ con CD15 negativo. Se han descritos dos variantes morfológicas:

- polimorfa, la más común, con células reactivas (linfocitos pequeños, histiocitos y células plasmáticas) junto a grandes células neoplásicas inmunoblásticas y RS-like.
- monomorfa, con células tumorales en sábana centroblásticas o inmunoblásticas y mínimo componente reactivo, con frecuentes mitosis y a menudo áreas de necrosis.

Suelen coexistir ambas histologías, que no parecen tener significado pronóstico, ya que ambas se comportan agresivamente y los casos polimorfos/mixtos progresan a monomorfos, estas variantes serían extremos de un espectro morfológico.

Fenotípicamente, las células exhiben CD45 y marcadores B (CD20, CD19, CD22, CD79a y PAX-5). Los antígenos pan-T son negativos. Los marcadores de centro germinal CD10 y BCL6 suelen ser negativos pero con MUM1+, indicando un fenotipo post-centro germinal. La restricción de cadenas ligeras de las Ig puede ser difícil de demostrar (en los inmunoblásticos y de diferenciación plasmablástica puede valorarse Ig intracitoplásmica). El estudio molecular puede demostrar reordenamientos clonales de cadenas pesadas y/o ligeras de las Ig, como en nuestro paciente.

En los tejidos afectados se demuestra latencia del EBV. La proliferación celular suele ser muy alta con Ki67 70-80%, y más del 90% de casos son LMP-1+. Hasta 50% de casos expresan CD30+ pero CD15 es negativo.

El LDCG EBV+ del anciano se ha definido como un LDCG con prominente activación de la vía NFkB, mostrando la mayoría un fenotipo ABC. El diagnóstico diferencial debe contemplar:

- linfoproliferaciones benignas asociadas a EBV, incluida la mononucleosis infecciosa, que aunque rara en el anciano, es posible, y como en otros procesos reactivos, resulta en cambios patológicos como marcada expansión interfolicular con un polimorfismo celular que incluye desde células plasmáticas, inmunoblastoides (grandes, pequeñas e intermedias) e histiocitos. Este patrón histológico se da también en infección crónica activa EBV (aquí las células anormales son de línea T) y en reacciones a fármacos (fenitoína, metrotrexate en pacientes con artritis reumatoide)
- otros linfomas asociados a infección EBV, como la granulomatosis linfomatoide, el linfoma plasmablástico, el linfoma primario de serosas, el LDCG asociado a inflamación crónica y el síndrome linfoproliferativo post-transplante
- linfoma de Hodgkin (LH), caracterizado por su contexto reactivo de linfocitos pequeños, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos, con 1% células neoplásicas aproximadamente, si bien algunas formas de esclerosis nodular muestran nódulos con células neoplásicas en sábana que pueden simular LDCG. A favor del diagnóstico de LH estarían la esclerosis alrededor de los nódulos, la retracción alrededor de las células

neoplásicas y las células grandes CD30+ (patrón de Golgi y de membrana) PAX+5 débil y habitualmente CD15. Las células RS suelen expresar EBER+ y LMP1+

El diagnóstico correcto requiere integrar caracteres clínicos y patológicos. Rasgos histológicos útiles para identificar los LBCG candidatos a valorar EBV serían crecimiento angiotrópico, necrosis, polimorfismo, diferenciación plasmablástica y/o tipo Hodgkin, y CD30+ (interpretado como un marcador de activación).

Además de la evaluación clínica, el estudio inicial del paciente debe incluir TAC y PET, biopsia de MO, punción lumbar en caso de riesgo de afectación neuromeníngea, ecocardiografía (fracción de eyección) y ECG si se planea tratamiento con antraciclinas, así como evaluación de comorbilidades (en el 61% de los mayores de 70 años y en >85% de los mayores de 80 años), representando más riesgo de toxicidad y mielosupresión asociadas al tratamiento. Se recomienda aplicar escalas de riesgo como el índice de Charlson y el Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), que predice supervivencia, tolerancia a la QT y mortalidad independientemente del performance status. Existe un índice pronóstico internacional (IPI) ajustado a la edad (age adjusted IPI o aaIPI) o elderly IPI (E-IPI), siendo el aaIPI el más usado para pronóstico vital y decisión terapéutica.

Para su tratamiento, los esquemas QT con antraciclina + rituximab han logrado respuestas completas (60-70%). Los pacientes LDCG EBV+ responden peor a la QT y su supervivencia es más corta que en los LDCG EBV-. Se ha afirmado que LMP-1 es el más importante factor de pronóstico desfavorable asociado a más corta supervivencia. También la supervivencia es peor si CD30+. Respecto de nuevas terapias:

- como el LDCG EBV+ del anciano se asocia a aumento de la actividad NFkB, se plantea el uso de bortezomib, que bloquea la activación de esta vía de señal e induce la apoptosis por caspasas en las células transformadas por EBV in vitro e in vivo.
- al expresar las células CD30+, sería posible el tratamiento con brentuximab vedotin como fármaco dirigido a esta diana, existiendo ensayos clínicos en marcha evaluando la eficacia de su combinación con rituximab como tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma CD30+ y/o linfomas EBV+
- existen ensayos en curso que incluyen en el tratamiento ganciclovir o valganciclovir combinados con otros agentes como inhibidores de la deacetilasa o bien bortezomib.

La activación comentada de vías de señal proporciona la base en esta entidad para estudios clínicos con agentes dirigidos a dianas biológicas, como inbibidores NFkB, inhibidores JAK, inhibidores STAT3 e inhibidores PI3/Akt/mTOR).

Trisomía 9

Nuestro paciente presentaba trisomía 9. La región 9p24 contiene el gen Jak2, implicado en reordenamientos que resultan en la activación del dominio kinasa de Jak2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kimura H, Kawada JI, Ito Y: Epstein-Barr Virus-associated lymphoid malignancies: the expanding spectrum of hematopoietic neoplasms. Nagoya J Med Sci 2013; 75:169-179.

2. Vockerodt M, Yap LF, Shannon-Lowe C, et al: The Epstein–Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. J Pathol 2015; 235: 312–322.

3. Dolcetti R: Cross-talk between Epstein-Barr virus and microenvironment in the pathogenesis of lymphomas. Semin Cancer Biol 2015; 34: 58–69.

4. Stuhlmann-Laeisz C, Oschlies I, Klapper W: Detection of EBV in reactive and neoplastic lymphoproliferations in adults—when and how?. J Hematopathol 2014; 7:165–170.

5. Jaffe ES, Pittaluga S: Aggressive B-Cell lymphomas: a review of new and old entities in the WHO classification. ASH 2011: 506-14.

6. Ok CY, Li L, Young KH: EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management. Exp Mol Med 2015; 47:e132; doi:10.1038/emm.2014.82.

7. Hong JY, Ko YH, Kim SJ, Kim WS: Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: a concise review and update. Curr Opin Oncol 2015; 27: 392-8.

8. Ok CY, Papathomas TG, Medeiros LJ, Young KH: EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. Blood 2013; 122: 328-40.

9. Castillo JJ, Beltrán BE, Miranda RN, Paydas S, Winer ES, Butera JN: Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: what we know so far. The Oncologist 2011; 16:87-96.