

LIBRO

DE PRESENTACIONES

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia



**asociación madrileña de
hematología y hemoterapia**

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

PRESIDENTE

DR. JAIME PÉREZ DE OTEYZA
GRUPO HM HOSPITALES



**fundación madrileña de
hematología y hemoterapia**

Editor: Fundación Madrileña de Hematología y Hemoterapia

Aravaca 12

28040 Madrid. España

Tlfno.: 91 319 57 80

Coordinación editorial: Jaime Pérez de Oteyza

© **Fundación Madrileña de Hematología y Hemoterapia**

ISBN: 978-84-09-50137-3

Depósito legal: M-10756-2023

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro ni tampoco su tratamiento informático, ni la transcripción de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia u otros medios sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.

ADVERTENCIA

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

EL EDITOR



Introducción

Un año más constituye un orgullo presentar el Libro de Ponencias realizado con motivo del **XVII Congreso de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH)**, a celebrar los días 12, 13 y 14 de abril de 2023 en formato híbrido presencial-virtual.

En 2019, en el marco del XIV Congreso de la AMHH, se decidió publicar por primera vez con ISBN, el Libro de Ponencias, vehículo de seguimiento del congreso y con una utilidad práctica indudable para el diagnóstico y tratamiento del paciente hematológico en el día a día de nuestra especialidad.

La Junta Directiva y el Comité Científico del XVII Congreso de la AMHH han apostado por continuar con la publicación del Libro de Ponencias, que incluye los diferentes aspectos de interés y actualidad de la especialidad y que van desde la citología y la hemostasia, a la hemoterapia y la clínica hematológica.

La calidad de los manuscritos y el esfuerzo de los participantes justifican que nos hayamos decidido a mantener la publicación con ISBN, con su valor curricular añadido. Esperamos que el contenido de este Libro de Ponencias cumpla vuestras expectativas y que sea útil.

Para finalizar agradecer, en primer lugar a la Junta Directiva de la AMHH y a su Secretaría Técnica la confianza que nos han transmitido para la publicación de este Libro, a AYMÓN por la inestimable colaboración en el diseño y cronograma de este Libro, a la industria farmacéutica, sin cuya colaboración, no podría llevarse a cabo nuestra reunión anual, a todos los socios de la AMHH, a los que, de nuevo os invitamos a leer las diferentes ponencias y, por supuesto, a los autores, verdaderos protagonistas y sin cuyo entusiasmo y dedicación este Libro de Ponencias no podría ser una realidad.

Un cordial saludo,

Dr. Jaime Pérez de Oteyza
Presidente del Comité Científico

Dr. Víctor Jiménez Yuste
Presidente de la AMHH



MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia



Coordinador / Índice de autores

COORDINADOR

Prof. Jaime Pérez de Oteyza

*Director del Departamento de Hematología y Oncohematología
Grupo HM Hospitales
Universidad CEU San Pablo*

ÍNDICE DE AUTORES

Dra. Beatriz Aguado Bueno

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. La Princesa. Madrid*

Dr. Juan Manuel Alonso-Domínguez

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Fundación Jiménez Díaz.
Madrid*

Dra. Arancha Alonso Alonso

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Ruber Juan Bravo. Madrid*

Dra. M^a Ángeles Andreu Costa

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. de Móstoles. Madrid*

Dra. María Argüello Marina

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. de Guadalajara*

Dra. María Teresa Calderón López

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.
Madrid*

Dra. Lucía Castilla García

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Príncipe de Asturias de Alcalá de
Henares. Madrid*

Dra. Eva Catalá Bardisa

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital General U. Gregorio Marañón.
Madrid*

Dr. Manuel Jorge Fernández Villalobos

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital General U. Gregorio Marañón.
Madrid*

Dra. Ana García-Noblejas

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. La Princesa. Madrid*

Dra. M^a Jesús Gómez Vázquez

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Infanta Sofía. Madrid*

Dra. María Stefanía Infante

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Infanta Leonor. Madrid*

Dra. Marta Liébana Villela

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Puerta de Hierro.
Majadahonda, Madrid*

Dr. Luis Madero López

*Servicio de Oncohematología Pediátrica
Hospital Infantil U. Niño Jesús. Madrid*



MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

Dra. Marta Morado Arias

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. La Paz, Madrid*

Dr. Santiago Osorio Prendes

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital General U. Gregorio Marañón.
Madrid*

Dra. María José Penalva Moreno

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Infanta Sofía. Madrid*

Dra. Esther Rodrigo Álvarez

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital HM Montepríncipe.
Boadilla del Monte, Madrid*

Dr. Juan Diego Rodríguez Gambarte

*Centro de Transfusión de la Comunidad
de Madrid*

Dra. Laura Sánchez Paz

*Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Infanta Leonor. Madrid*

Dr. José María Sánchez Pina

*Servicio de Hematología
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid*



Índice

MIELOMA MÚLTIPLE

Nuevos estándares de primera línea	7
Dra. Beatriz Aguado Bueno	
La enfermedad mínima residual (EMR) en el mieloma múltiple	11
Dr. José M ^a Sánchez Pina	

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE PACIENTES CON LINFOMA

Linfoma Folicular	14
Dra. M ^a Stefania Infante	
Linfomas T Periféricos	17
Dra. Ana García-Noblejas Moya	
Linfomas no Hodgkin B infantiles	22
Dr. Luis Madero López	

INMUNOHEMATOLOGÍA / BANCO DE SANGRE

Limitaciones actuales de la donación y estrategias para gestión eficiente de stocks	25
Dr. Juan Diego Rodríguez Gambarte	
Alternativas a la transfusión de hematíes y plaquetas	29
Dra. María Teresa Calderón López	

EL CLUB DE CITOLOGÍA DE MADRID

Clasificando lo “inclasificable”	32
Dra. Laura Sánchez Paz	
Composite lymphoma	38
Dra. Marta Liébana Villela	
Citopenias y espejo de mango	42
Dra. Lucía Castilla García	
Leucemia aguda con cambios relacionados con mielodisplasia y fenotipo mixto: una entidad de difícil clasificación	46
Dr. Manuel Jorge Fernández Villalobos	

ERITROPATOLOGÍA

Anemias hemolíticas congénitas. Nuevos métodos diagnósticos	49
Dra. María Argüello Marina	
Actualización en el manejo clínico de la enfermedad de células falciformes	54
Dra. Marta Morado Arias	

INCORPORANDO LAS NUEVAS CLASIFICACIONES OMS 2022

Patología mieloide aguda	57
Dr. Juan Manuel Alonso-Domínguez	
Patología mieloide crónica	61
Dr. Santiago Osorio Prendes	

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

TRASPLANTE: RECONSTITUCIÓN INMUNE Y ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN

Reconstitución inmune post-trasplante	68
Dra. Eva Catalá Bardisa	

TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

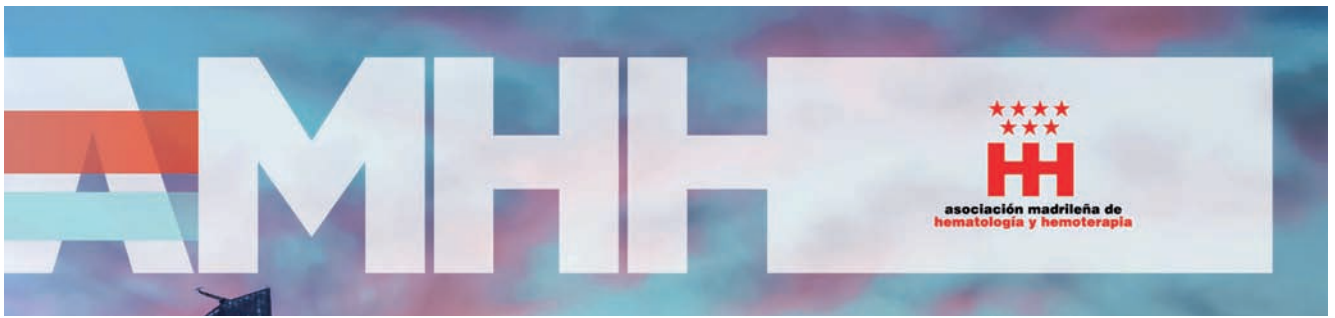
Trombopenia inmune primaria. Avances diagnósticos y controversias terapéuticas	73
Dra. M ^a Ángeles Andreu Costa	
Tromboprolifaxis y embarazo: a quién, cómo y cuándo	78
Dra. Esther Rodrigo Álvarez	

HISTIOCITOSIS

Criterios diagnósticos y manejo terapéutico	84
Dra. María José Penalva	
Histiocitosis de células de Langerhans	88
Dra. Arancha Alonso Alonso	

LECCIÓN CONMEMORATIVA

El papel de los antígenos de grupo sanguíneo en las enfermedades infecciosas	94
Dra. M ^a Jesús Gómez Vázquez	



MIELOMA MÚLTIPLE

NUEVOS ESTÁNDARES DE PRIMERA LÍNEA

*Dra. Beatriz Aguado Bueno
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario La Princesa. Madrid*

La supervivencia en mieloma múltiple (MM) ha mejorado significativamente en los últimos 15 años¹. El enfoque para el tratamiento del mieloma múltiple sintomático recién diagnosticado aún está dictado por la elegibilidad para el autotrasplante.

PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE

Para los pacientes candidatos a trasplante con MM de nuevo diagnóstico, el estándar de tratamiento incluye un régimen de inducción seguido de melfalán a dosis altas con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y después mantenimiento con lenalidomida; la terapia de consolidación después del trasplante sigue siendo un tema a debate¹.

Régimen de inducción

Una combinación de tres fármacos, que incluya al menos bortezomib y dexametasona, ha sido el tratamiento estándar. La inducción con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD) mostró mejores tasas de respuesta que con VCD a expensas de una mayor tasa de neuropatía periférica. VCD y bortezomib, doxorubicina y dexametasona (PAD) fueron igualmente efectivos en términos de respuesta, pero VCD fue menos tóxico. En estudios de un solo brazo, VRd produjo tasas altas de negatividad de respuesta parcial muy buena (VGPR), CR y MRD, así como una SLP prolongada¹.

La introducción de anticuerpos monoclonales (mAb), y especialmente de Daratumumab, en el entorno de primera línea ha cambiado el panorama del tratamiento en MM. En el ensayo fase III CASSIOPEIA, se compararon 4 ciclos de inducción con VTD (n= 542) con 4 ciclos de VTD más Dara (DaraVTD) (n= 543); luego, los pacientes recibieron un solo autotrasplante seguido de consolidación y mantenimiento. La supervivencia libre de progresión (SLP) a los 18 meses mostró la superioridad de DaraVTD sobre VTD (93% versus 85%, $P < 0,0001$). En 2021 se comunicaron los resultados de la parte 2 del ensayo, donde añadir daratumumab a la inducción, redujo el riesgo de progresión o muerte en un 42%; la mediana de SLP aún no se ha alcanzado con DVTd vs 51.5 meses con VTd^{1,2}.

La combinación de Daratumumab con VRd (DaraVRd) tuvo mejores resultados. En el estudio aleatorizado de fase II GRIFFIN, 207 pacientes fueron asignados al azar para recibir inducción con VRd + Daratumumab (4 ciclos), autotrasplante, consolidación con VRd + Daratumumab (2 ciclos) y mantenimiento con lenalidomida + Daratumumab (26 ciclos). Las tasas de SLP a 24 meses fueron del 95,8% para DaraVRd y del 89,8% para VRd. En el análisis final presentado en la reunión del IMS en agosto de 2022, con una mediana de seguimiento de 49,6 meses, DVRd condujo a un beneficio de SLP clínicamente significativo en comparación con VRd (HR 0,45, IC del 95%, 0,21-0,91, $p=0,0324$) y no se identificaron nuevos problemas de seguridad con un seguimiento más prolongado³.

Se encuentran en curso también estrategias más novedosas de tratamiento guiado por EMR como las del estudio MASTER, donde los pacientes recibieron 4 ciclos de Dara-KRd como inducción, autotrasplante, y recibieron

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

0, 4 u 8 ciclos de consolidación de Dara-KRd, según el estado de EMR. Las probabilidades de lograr EMR fueron similares en todos los estratos de riesgo, aunque el riesgo de progresión fue mayor entre los pacientes con MM de riesgo ultraalto (2 o más alteraciones citogenéticas de alto riesgo), lo que indica la necesidad de nuevas estrategias de consolidación. Este estudio concluye que para la mayoría de los pacientes con MM de nuevo diagnóstico, la terapia cuádruple, autotrasplante y la modulación del tratamiento adaptado a la respuesta de EMR brindan la oportunidad de un cese duradero del tratamiento sin comprometer el control de la enfermedad⁴.

Datos más preliminares de otras combinaciones con anti-CD38 en primera línea con Isatuximab con VRD vs VRD (estudio GMM-HD7), con objetivo primario enfermedad mínima residual (EMR) negativa post-inducción. En el momento del análisis (ASH 2021) las tasas de MRD del brazo IsaVRd fue del 50%⁵. Asimismo, datos del estudio GMMG CONCEPT se presentaron en ASH de 2022: IsaKRd en MM de nuevo diagnóstico en pacientes de alto riesgo citogenético. El objetivo primario es la EMR post-consolidación y como secundario la SLP. El brazo A son pacientes candidatos a trasplante, que reciben 6 ciclos de IsaKRd + autotrasplante + 4 ciclos de IsaKRd seguido de mantenimiento IsaKR. Resultados de 67.7% tasas de EMR negativa en pacientes candidatos a trasplante, datos muy relevantes teniendo en cuenta que se trata de pacientes de alto riesgo citogenético⁶.

El anticuerpo conjugado frente a BCMA belantamab mafodotin está aprobado para el MM recidivante y refractario, pero no se ha establecido su papel en el entorno de primera línea. El grupo español ha diseñado un ensayo clínico de fase II, abierto, multicéntrico, no aleatorizado de un solo brazo (GEM-BELA-VRd) en el que asocia seis ciclos de inducción con VRd cada 4 semanas y belantamab 2,5 mg/kg cada 8 semanas seguido de autotrasplante. Los pacientes también reciben dos ciclos de consolidación con VRd y belantamab, y mantenimiento con R hasta progresión/toxicidad y belantamab (cada 8 semanas) durante 2 años. Se ha comunicado en ASH un análisis inicial de eficacia y seguridad en el que los resultados de agregar belantamab a VRD parecen alentadores, con toxicidad ocular como principal efecto adverso. El estudio está en curso con belantamab como parte del mantenimiento y un seguimiento más prolongado⁷.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, es probable que VRd ofrezca el mejor perfil de riesgo-beneficio hasta la fecha entre las combinaciones de tripletes. La combinación de cuatro fármacos DaraVTD es más eficaz que VTD, pero faltan comparaciones con DaraVRd o VRd [régimen aún no aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)]. La aprobación de la EMA de DaraVTD lo convierte en un nuevo estándar de tratamiento para la inducción antes del trasplante. Los estudios en curso que comparan DaraVRd vs VRd, DaraVCD vs VTD, o combinaciones con nuevos mAbs como IsaVRd, IsaKRd o EloVRd revelarán próximamente el mejor régimen de inducción¹.

Terapia de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento con lenalidomida hasta progresión de la enfermedad después del trasplante es el estándar en la actualidad por beneficios en la SLP y la SG en comparación con el placebo, basado en resultados de dos grandes ensayos aleatorizados y un metaanálisis¹. A medida que los resultados para los pacientes con MM continúan mejorando, algunos estudios ya analizan si el mantenimiento por tiempo limitado es tan efectivo como el tratamiento hasta la progresión. La duración óptima puede diferir según los subgrupos de pacientes, como aquellos con genética estándar versus de alto riesgo o aquellos que han logrado una negatividad de la EMR.

También están ya en marcha ensayos que proporcionarán información sobre posibles nuevas opciones de mantenimiento con anticuerpos monoclonales como el Daratumumab³, e incluso nuevas combinaciones potencialmente sinérgicas como Teclistamab y Lenalidomida (estudio MAJESTEC-4) que podría mejorar la respuesta y prolongar la supervivencia en comparación con los regímenes de mantenimiento actuales para pacientes con MM de novo.



PACIENTES DE EDAD AVANZADA O PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Antes de 2019, VMP y Rd eran los estándares de tratamiento para los pacientes con MM que no eran elegibles para un autotrasplante en Europa. Un ensayo de fase III que comparó VRd con Rd en 525 pacientes con MM de nuevo diagnóstico (43% eran menores de 65 años) se actualizó recientemente y mostró la superioridad de VRd con respecto a la SLP (41 vs 29 meses; $P = 0,003$) y la SG (mediana no alcanzada vs 69 meses; $P = 0,0114$). Con base en estos resultados, la EMA aprobó VRd en abril de 2019 para su uso en pacientes con MM de novo que no son elegibles para trasplante¹.

La incorporación de Daratumumab a VMP y Rd ha creado dos nuevos estándares de tratamiento: DaraVMP y DaraRd que fueron aprobados por la EMA en octubre de 2019, según los resultados de dos grandes estudios de fase III. En el estudio ALCYONE, 706 pacientes con MM de novo que no eran elegibles para trasplante fueron aleatorizados para recibir 9 ciclos de VMP solo o con Dara (DaraVMP); luego se administró Dara hasta la progresión de la enfermedad. Tras una mediana de seguimiento de 40 meses, la mediana de SLP fue de 36,4 meses frente a 19,3 meses para los brazos de DaraVMP y VMP, respectivamente, mientras que la tasa de SG a los 36 meses fue del 78% y del 68% para los dos grupos (HR 0,60; $P = 0.0003$)⁸. En el estudio MAIA, 737 pacientes con MM de novo no elegibles para trasplante se aleatorizaron para recibir DaraRd o Rd hasta progresión de la enfermedad. Con una mediana de seguimiento de 64,5 meses, la mediana de SLP fue de 61,9 meses para pacientes tratados con DaraRd en comparación con 34,4 meses para los que recibieron solo Rd (HR 0,56; $P < 0,001$)⁹.

Como nuevas opciones en estudio, en el ensayo antes mencionado, GMMG CONCEPT de IsaKRd en MM de nuevo diagnóstico en pacientes de alto riesgo citogenético, el brazo B son pacientes no elegibles para trasplante que reciben 12 ciclos de IsaKRd (8 inducción + 4 consolidación) y mantenimiento con IsaKR. Reportan en ASH 2022 un 54,2% de tasa de EMR negativa en el momento del análisis⁵.

La existencia de datos preclínicos que demuestran la sinergia entre belantamab y lenalidomida, apoya el estudio de fase 1/2, abierto, de 2 partes de la combinación BelaRd, que tiene como objetivo reclutar a 66 pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante de un centro griego. En la parte 1, se aleatorizan 18 pacientes (1:1:1) en 3 cohortes para recibir dosis de 2,5, 1,9 o 1,4 mg/kg de belantamab por infusión intravenosa una vez cada 8 semanas más Rd y la seguridad/tolerabilidad de la combinación se evalúa para pacientes con ≥ 4 semanas de seguimiento. Se comunicó en ASH de 2022, resultados preliminares de la parte 1 del estudio BelaRd que mostró un perfil de seguridad de belantamab más Rd manejable. La combinación BelaRd indujo respuestas hematológicas rápidas y profundas, con casi todos los pacientes (97,2%) logrando al menos PR y con un tiempo hasta la primera respuesta observada en una mediana de 1 mes¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

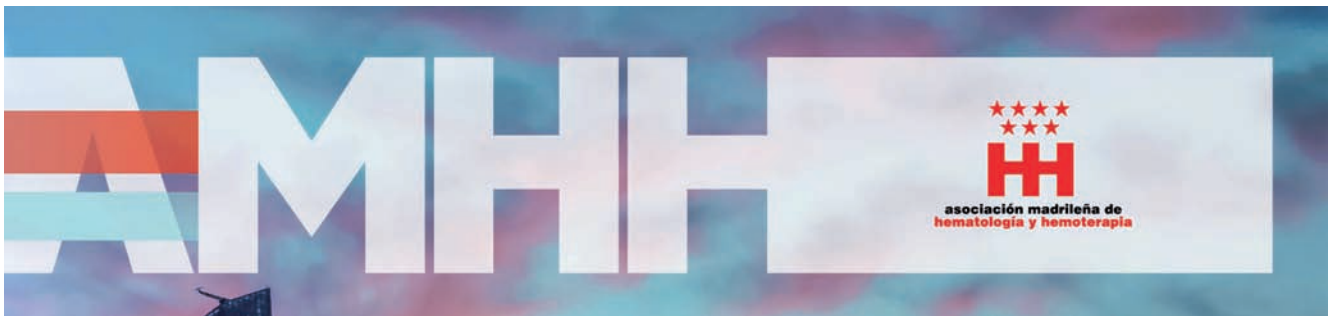
1. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. HemaSphere. 2021; 5: e528.
2. Moureau P, Hulin C, Perrot A et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. volume 22, issue 10, p1378-1390, october 2021.
3. Sborov, DW, Laubach JP, Kaufman JL et al. Daratumumab (DARA) Plus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Patients (Pts) With Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Final Analysis of GRIFFIN after ≥ 1 y follow up. Presented at the International Myeloma Society 2022 Annual Meeting.
4. Costa Megala L, Chhabra S, Medvedova E et al. Outcomes of MRD-Adapted Treatment Modulation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Receiving Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (Dara-KRd) and Autologous Transplantation: Extended Follow up of the Master Trial. 3237 Oral presentation. ASH 2022

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

5. Goldschmidt H, Mai EK, Nievergall E et al. Addition of Isatuximab to Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone As Induction Therapy for Newly-Diagnosed, Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients: The Phase III GMMG-HD7 Trial. *Blood*. 2021;138(suppl 1):463.
6. Katja C. Weisel K, Britta Besemer B, Mathias Haenel M et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (Isa-KRd) in Patients with High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Planned Interim Analysis of the GMMG-Concept Trial. 759 Oral Presentation. ASH 2022.
7. González-Calle V, Rodríguez Otero P, Rey-Bua B et al. Belantamab Mafodotin in Combination with VRd for the Treatment of Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma Patients: Results from the Phase II, Open Label, Multicenter, GEM-BELA-Vrd Trial. Poster 3241. ASH 2022.
8. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 518-28.
9. Kumar S, Moureau P, Bahlis NJ et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 MAIA Study. 4559. ASH 2022.
10. Terpos E, Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I et al. A Phase 1/2, Dose and Schedule Evaluation Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin Administered in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Poster 1920. ASH 2022.



LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

*Dr. José María Sánchez Pina
Servicio de Hematología
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid*

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM), una neoplasia de la célula plasmática es el segundo cáncer hematológico más frecuente con 3-5 casos nuevos por 100.000 habitantes/año¹. En España, aproximadamente 16.000 pacientes vivos padecen la enfermedad con una tasa de mortalidad anual aproximada del 12,5% (2.000 pacientes)¹. Aunque se han descrito incluso casos de MM en niños², el MM predomina en la sexta y séptima décadas de la vida, situándose la mediana de edad al diagnóstico en 69 años.

La clínica característica del MM, que se representa con el acrónimo “CRAB” [Calcium (hipercalcemia), Renal (insuficiencia renal), Anemia, Bone (lesiones osteolíticas)], es causa de importante comorbilidad en el largo plazo. Se trata de una enfermedad con importante mortalidad precoz, siendo las infecciones el origen del 45% de la misma debido tanto a la inmunosupresión asociada al tratamiento como a la inmunoparesia intrínseca a la enfermedad³. Por ello, lograr un rápido control de la enfermedad al diagnóstico como en las recaídas es primordial.

Con la aprobación del bortezomib y de la talidomida se abandona progresivamente el uso de la poliquimioterapia, logrando tratamientos más efectivos y con menor toxicidad. Sin embargo, la gran supervivencia en la actualidad de los enfermos con MM viene condicionada por la reciente incorporación y desarrollo de novedosos tratamientos con nuevos inmunomoduladores, nuevos inhibidores del proteasoma, nuevos anticuerpos monoclonales, anticuerpos conjugados, anticuerpos biespecíficos, inhibidores de punto de control, pequeñas moléculas o la terapia celular⁴.

Gracias a la incorporación terapéutica de estos efectivos tratamientos la tasa de respuestas se ha incrementado de forma notable obligando a desarrollar técnicas de detección de enfermedad más allá de las respuestas convencionales: la enfermedad mínima residual (EMR).

MÉTODOS PARA ESTUDIAR LA EMR, PRESENTE Y FUTURO

En la actualidad medimos la EMR mediante dos técnicas de potencia equivalente: la citometría de flujo de nueva generación con el software Euroflow⁵ y la secuenciación masiva de nueva generación (NGS) ambas capaces de detectar células tumorales con una sensibilidad de 10⁻⁶ células en muestras de médula ósea de alta calidad⁶. Ambas técnicas presentan ventajas e inconvenientes (imagen 1 en página 12).

Dichas técnicas presentan como principal desventaja la obtención invasiva de las muestras mediante aspirado de médula ósea. Es por ello por lo que están emergiendo nuevos métodos no invasivos de detección de EMR como la espectrometría de masas⁷, 100 veces más sensible que la inmunofijación. La detección de células tumorales circulantes (CTCs) mediante citometría de flujo de nueva generación⁸. Y la biopsia líquida, basada en la detección de ADN libre tumoral circulante⁹.

RELEVANCIA CLÍNICA

Ha sido demostrado en múltiples estudios que el impacto pronóstico de lograr EMR negativa por NGS o citometría de flujo desplaza a los criterios convencionales de respuesta, basados en la evolución de la paraproteína, e incluso es superior a los factores pronósticos convencionales¹⁰.

La detección de CTCs, logra un valor predictivo que supera incluso al de la EMR en médula ósea asociado a

Imagen 1

Citometría	
Ventajas	Inconvenientes
Estandarización (Euroflow)	Necesidad de análisis en las primeras horas
Alta sensibilidad: 3-4 colores: 10^{-3} - 10^{-4} 6-8 colores: 10^{-6}	Muy dependiente de la calidad de la muestra
Aplicabilidad >90%	Factor humano
Muy rápida	
Analiza todas las células (maduración, displasia...)	
Disponible en muchos centros	

NGS	
Ventajas	Inconvenientes
Sensibilidad 10^{-4} - 10^{-6}	La evolución clonal con nuevos reordenamientos puede dificultar el seguimiento
Estandarización progresiva	Lenta
Menor factor humano	Coste
Fácil conservación de muestras	Riesgo de contaminación

una importante reducción en la agresividad en la obtención de muestras, esto hará que muy probablemente en un futuro próximo se alce como técnica de referencia en el seguimiento de la eficacia terapéutica en el MM.

En cuanto a la biopsia líquida en el MM presenta aun un desarrollo incipiente por lo que a pesar de ser una técnica muy prometedora hoy por hoy sus resultados no son comparables a los de otros métodos mencionados⁹.

CONCLUSIONES

Hoy somos testigos de un cambio progresivo de paradigma en el tratamiento del MM gracias al desarrollo e incorporación de nuevos agentes y a la capacidad de detectar células tumorales que el tratamiento no logra erradicar.

La obtención de un estatus EMR negativo constituye el principal factor pronóstico, y por tanto el principal objetivo terapéutico, en la valoración de los resultados del tratamiento en el MM.

Para favorecer una mayor implantación clínica de la EMR se precisa de la realización de ensayos clínicos dirigidos al rescate precoz de los pacientes con dicha mínima carga tumoral junto con otros donde mantener ese estatus de EMR sostenida permita retirar el tratamiento que hoy en día es continuo en los enfermos de MM con las implicaciones que eso conlleva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comunidad española de enfermos de mieloma múltiple. <https://www.comunidadmielomamultiple.com/>
2. Loap P, Vignon M, Bouscary D et al. Y. Pediatric Plasma Cell Neoplasms: A Population-Based Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Nov;22(11):841-846.
3. Brink M et al Decrease in early mortality for newly diagnosed multiple myeloma patients in the Netherlands: a population-based study. Blood Cancer J. 2021 Nov 11;11(11):178.
4. Heimberg L, Knop S. Updated Perspectives on the Management of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Oncol



Res Treat. 2021;44(12):682-689.

5. Turner R, Kalff A, Bergin K et al. The Utility of Euroflow MRD Assessment in Real-World Multiple Myeloma Practice. *Front Oncol.* 2022 May 18;12:820605.

6. Ferla V, Antonini E, Perini T, et al. Minimal residual disease detection by next-generation sequencing in multiple myeloma: Promise and challenges for response-adapted therapy. *Front Oncol.* 2022 Aug 16;12:932852.

7. Chapman JR, Thoren KL. Tracking of low disease burden in multiple myeloma: Using mass spectrometry assays in peripheral blood. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2020 Mar;33(1):101142.

8. Garcés JJ, Cedena MT, Puig N, et al. Circulating Tumor Cells for the Staging of Patients With Newly Diagnosed Transplant-Eligible Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2022 Sep 20;40(27):3151-3161.

9. Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Terpos E. et al. Monitoring Plasma Cell Dyscrasias With Cell-free DNA Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 Nov;20(11):e905-e909. doi: 10.1016/j.clml.2020.06.025. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32723621.

10. Paiva B, San-Miguel J, Avet-Loiseau H. MRD in multiple myeloma: does CR really matter? *Blood.* 2022 Dec 8;140(23):2423-2428.

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DEL LINFOMA FOLICULAR

Dra. María Stefanía Infante
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Infanta Leonor. Madrid

El linfoma folicular (LF) es el segundo linfoma más común, constituyendo el 35% de todos los LNH¹. La mediana de edad al diagnóstico es de 65 años, la mayoría de los casos presenta linfadenopatías asintomáticas y menos del 20% de los pacientes presentan síntomas B. La mutación patognomónica del LF es la t(14;18) que da lugar a la sobreexpresión de la proteína BCL-2. La investigación ha puesto de manifiesto alteraciones en los genes modificadores de cromatina² (KMT2D, CREBBP, EZH2) que cobran importancia a la hora de valorar el tratamiento dirigido en LF. Los datos de supervivencia global (SG) a los 10 años son entre 64% y 92% según grupos de edad³. La principal causa de muerte es la transformación histológica (10% a los 10 años)⁴.

La nueva clasificación de la OMS 2022 identifica dos nuevas entidades del grupo de LF: el linfoma testicular y el linfoma de células grandes B con reordenamiento IRF4, de los cuales definiremos las características y el comportamiento clínico⁵.

Tras recordar las herramientas pronósticas clásicas y las más actuales (FLIPI, PRIMA-p, POD24, m7-FLIPI)⁶ nos centraremos en el tratamiento de primera línea. El estudio BRIGHT demostró no inferioridad del esquema Rituximab-Bendamustina (RB) vs inmuno-QT clásica (RCHOP/R-CVP) con RG similares⁷. En la rama de RB se describe mayor incidencia de neoplasias secundarias y se limita su uso en pacientes mayores con comorbilidades ante la mielo-toxicidad añadida. El estudio GALLIUM compara Rituximab vs Obinutuzumab en combinación (BR, CHOP, CVP), en pacientes con LF naïve, demostrando superioridad en SLP en las ramas con Obinutuzumab⁸.

En cuanto al papel del mantenimiento, el estudio PRIMA demostró mayor SLP y RC en pacientes con mantenimiento tras inmuno-QT clásica⁹, sin embargo no hay datos claros acerca del mantenimiento tras una primera línea con BR: un análisis retrospectivo demuestra mayor duración de la respuesta y de SLP en pacientes con RP tras BR¹⁰.

Una de las combinaciones más prometedoras en el tratamiento de LF es Rituximab-Lenalidomida (R2) con resultados excelentes en términos de respuestas y supervivencia¹¹. Sin embargo el EC fase III (RELEVANCE) valida datos de RG y supervivencia similares entre R2 y poli-QT clásica, con menor toxicidad hematológica en la rama R2.

El tratamiento de las recaídas es individualizado y depende de varios factores, entre todos el intervalo entre la terapia inicial y la recaída, la terapia previa, toxicidades relacionadas con el tratamiento, comorbilidades de los pacientes y sus preferencias.

Casulo et al. demuestra como los pacientes que recaen menos de 24 meses después de la primera línea (POD24) tiene un pronóstico infausto¹².

En las recaídas tempranas hay que considerar el TASPE como tratamiento de consolidación después de la reinducción^{13,14}. Hay numerosos nuevos fármacos estudiados en el contexto de los LF en recaída: los inhibidores de Pi3K^{15,16}, cuyas toxicidades limitan su uso, los inhibidores de EZH2 (Tazemetostat)¹⁷ y la combinación de Polatuzumab Vedotin-Rituximab con resultados alentadores¹⁸.

La terapia CAR-T puede ser una herramienta valiosa en el rescate de pacientes con LF RR. Los dos EC fase III que analizan el papel de axi-cel (ZUMA-5) y tisa-cel (ELARA) en pacientes con LF recaídos tras al menos 2 líneas previas, describen datos prometedores de RG (86-94%) y toxicidad manejable^{19,20}.

Los anticuerpos de células T biespecíficos (BiTE) han demostrado una excelente actividad en neoplasias ma-



lignas de células B RR, incluido FL. Los EC fase I-II relativos a los BiTES anti-CD3/CD20 (mosunetuzumab, epcoritamab y glofitamab) en LF R/R describen unas RG de entre 70-90% con RC de 50-60% y una toxicidad aceptable, en particular con el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) -44% -48% y predominantemente de grado 1-2²¹⁻²³.

El TPH alogénico es muy eficaz, aunque rara vez es necesario y debe reservarse para pacientes muy pretratados que hayan agotado otras opciones terapéuticas, incluidas las células CAR-T.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390.
2. Green MR. Chromatin modifying gene mutations in follicular lymphoma. *Blood* 2018; 131: 595–604.
3. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia* 2015; 29: 668–676.
4. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2426–2433.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1720–1748.
6. Gupta G, Garg V, Mallick S, Gogia A. Current trends in diagnosis and management of follicular lymphoma. *Am J Blood Res* 2022; 12: 105–124.
7. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 984–991.
8. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2395–2404.
9. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 42–51.
10. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2019; 184: 524–535.
11. Martin P, Jung S-H, Pitcher B, Bartlett NL, Blum KA, Shea T et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol* 2017; 28: 2806–2812.
12. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2516–2522.
13. Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 18–28.
14. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, Michenet P, Le Gouill S, Berthou C et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009; 113: 995–1001.
15. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ et al. PI3K inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 1008–1018.
16. Matasar MJ, Capra M, Özcan M, Lv F, Li W, Yañez E et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 678–689.
17. Proudman DG, Gupta D, Nellesen D, Yang J, Kamp BA, Mamlouk K et al. Tazemetostat in relapsed/refractory follicular lymphoma: a propensity score-matched analysis of E7438-G000-101 trial outcomes. *Oncotarget* 2022; 13: 677–683.

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

18. Diefenbach C, Kahl BS, McMillan A, Briones J, Banerjee L, Cordoba R et al. Polatuzumab vedotin plus obinutuzumab and lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a cohort of a multicentre, single-arm, phase 1b/2 study. *Lancet Haematol* 2021; 8: e891–e901.

19. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial - ClinicalKey. <https://www-clinicalkey-es.mhila17.csinet.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S147020452100591X?returnurl=null&referrer=null> (accessed 13 Mar2023).

20. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022; 28: 325–332.

21. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1055–1065.

22. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, Johnson P, Linton KM, Chamuleau MED et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet* 2021; 398: 1157–1169.

23. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, Carlo-Stella C, Offner FC, Sureda A et al. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1959–1970.



LINFOMAS T PERIFERICOS

*Dra. Ana García-Noblejas
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. La Princesa. Madrid*

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de las células T/NK maduras, también conocidas como linfomas T periféricos (LTP), son neoplasias originadas en los linfocitos T maduros postímicos que constituyen un amplio espectro de enfermedades con marcadas diferencias en cuanto a su biología y comportamiento. Pueden agruparse según su presentación clínica: leucémicas, cutáneas, extraganglionares y nodales (Tabla1).

Tabla 1. Tipos de LTP según OMS 2022

Formas ganglionares	Formas leucémicas
Linfoma T periférico (PTCL-NOS) TFH tipo angioinmunoblástico TFH tipo folicular TFH NOS Linfoma anaplásico ALK positivo Linfoma anaplásico ALK negativo Linfoma anaplásico asociado a implantes de mama VEB positivos	Leucemia prolinfocítica T (T-PLL) Leucemia de linfocitos grandes T granulares Leucemia de linfocitos grandes NK granulares Leucemia/ Linfoma T del adulto (ATLL) Síndrome de Sézary (SS) Leucemia de células NK agresiva
Formas extraganglionares	Formas primarias cutáneas
T indolente del tracto gastrointestinal NK indolente del tracto gastrointestinal Asociado a enteropatía Monomórfico epiteliotrópico intestinal Intestinal NOS Hepatoesplénico VEB positivos	Linfoma de células CD4 de pequeño/ mediano tamaño Linfoma cutáneo acral CD8+ Micosis Fungoides (MF) Linfoma T cutáneo CD30+: papulosis linfomatoide Linfoma cutáneo anaplásico (C-ALCL) Linfoma T subcutáneo tipo paniculitis Linfomas T gamma/delta Linfoma de células T citotóxicas CD8+ agresivo Tipo NOS

Su frecuencia es baja, representan aproximadamente el 10-15% de todos los linfomas no hodgkinianos (LNH) en Europa y Norteamérica, pero alcanzan hasta el 24% en Asia. En nuestro medio son las de presentación clínica nodal las más frecuentes¹ por lo que centraré en ellas esta actualización haciendo mención a otras entidades concretas a la hora de hablar de ciertos tratamientos de interés en desarrollo.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

El tratamiento de los LTP parte de las pautas heredadas de los linfomas B: CHOP, CHOEP, TASPE. Su baja incidencia y heterogeneidad dificulta la realización de ensayos clínicos (EECC). Para su mejor conocimiento, en el año 2006 fue diseñado el T-Cell Project, un registro prospectivo internacional que permitió registrar más de 1.500 linfomas T/NK en todo el mundo. En 2018, debido a cambios en la clasificación de la OMS y a la incorporación de la tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluación de respuesta, se da paso al inicio del T-Cell Project 2.0 actualmente vigente.

Como comenté previamente las pautas de tratamiento de los linfomas T son las heredadas de los linfomas B pero con peores resultados, siendo los linfomas anaplásicos (LACG) ALK+ los únicos con una SG superior al 50% a los 5 años², de ahí que se hayan ido diseñando distintas estrategias para intentar mejorar los resultados:

Aumentar la intensidad de dosis:

- Adición de etopósido: la incorporación del etopósido al esquema CHOP no mostró beneficios en SG en estudios randomizados aunque sí en la tasa de RG en pacientes <60 años (Pfreundschuh et al, Blood 2004). Un metanálisis posterior concluye que los pacientes que más se benefician serían los menores de 60 años con LTP anaplásico ALK + <60 años³.
- Esquemas más intensivos (Mega-CHOEP, HyperCVAD): distintos estudios han demostrado que la utilización de esquemas más intensivos no aportan beneficios significativos^{3, 4}.
- Consolidación con auto-trasplante: no existen estudios aleatorizados al respecto pero sí dos meta-análisis que intentan esclarecer su utilidad. En el primero, publicado por Yin et al, en el 2014 no se observan diferencias significativas entre trasplantados y no. En el segundo (J El-Asmar et al, Biol Blood Marrow Transplant 2016), se encuentra una SG del 54% en los estudios prospectivos y del 68% en los retrospectivos, con una mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) que oscila entre el 2% y 6% por lo que los autores concluyen que es una “opción razonable”.
- Consolidación con alo-trasplante: esta estrategia ha sido explorada en pacientes jóvenes exceptuando los LACG ALK+. Existen distintos estudios retrospectivos cuyos resultados apuntan su utilidad en pacientes seleccionados. En 2021 se publicaron los resultados de un estudio fase 3 en el que se randomizaba entre auto y alo-TPH. En este estudio la supervivencia libre de evento y SG a los 3 años fue del 43% vs 38% y 57% vs 70% en alo y auto-TPH respectivamente, sin ser estadísticamente significativas. La mortalidad relacionada con el procedimiento fue de 0 en el auto-TPH y del 38% en el alo-TPH. Sin embargo, ninguno de los pacientes que alcanzaron respuesta tras el alo-TPH recayó a diferencia del 36% de los que la alcanzaron tras el auto-TPH⁵.

Añadir fármacos dianas al esquema CHOP/CHOP like:

Han sido numerosos los fármacos estudiados (alemtuzumab, bortezomib, romidepsina, pralatrexato, etc) sin haber conseguido demostrar ventajas en supervivencia y sí un incremento de la toxicidad hasta la llegada del brentuximab. La combinación de CHP con brentuximab (anti-CD30 conjugado) demostró en un ensayo fase III aleatorizado frente a CHOP en pacientes con LTP CD30+ (mayoritariamente LACG) ventajas tanto en la SLP como en la SG⁶.

Con estos estudios en mente dejo un esquema adaptado de las recomendaciones de las guías NCCN del 2022. Señalar que en la EMA la combinación Br-CHP solo ha sido aprobada para los pacientes con LACG frente a la FDA donde también ha sido aprobado para otros LTP si son CD30+. Dejo en interrogación qué hacer con la variante del LACG ALK- con reordenamiento DUSP22 inicialmente asociada con un pronóstico favorable comparable a los ALK+ dado que los estudios más recientes no han confirmado esta asociación⁷ (Figura 1).

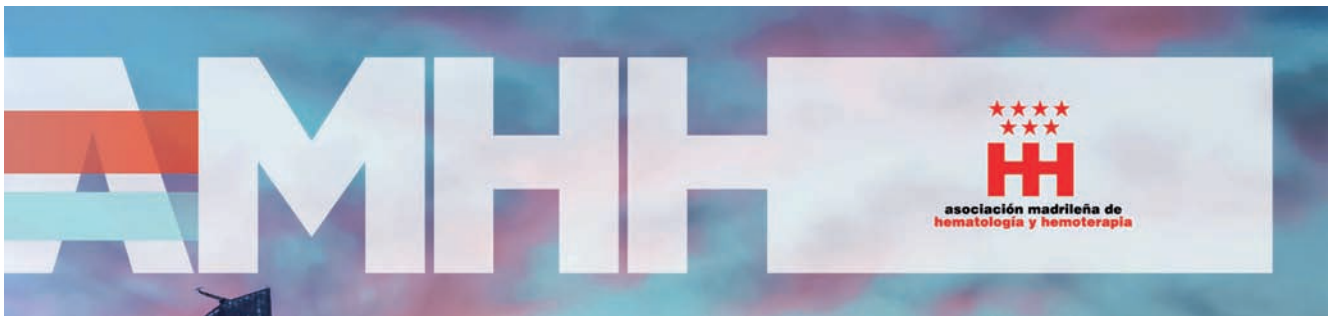
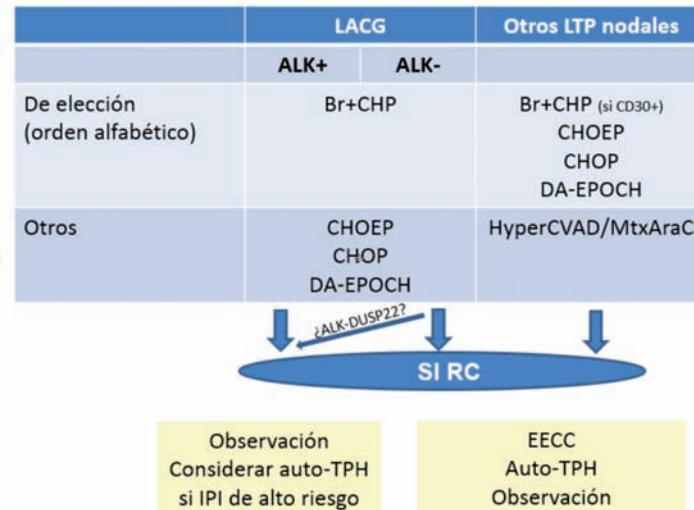


Figura 1. Tratamiento de primera línea de los LTP nodales (adaptado de las guías NCCN 2022).



TRATAMIENTO DE RESCATE

Pese a los avances que se van produciendo, un importante número de pacientes van a recaer o serán refractarios al tratamiento de primera línea. El pronóstico en estos casos es muy desfavorable, con una SG que no llega a los 6 meses siendo el LACG ALK+ la única entidad con un pronóstico menos adverso⁸. En estos casos todas las guías coinciden en que la mejor opción es poder incluir a los pacientes en ensayos clínicos. Si esto no es posible la recomendación de las guías del GELTAMO (2017) es administrar tratamiento de rescate y en los pacientes candidatos a TPH se recomienda consolidación con auto/alo-TPH, siempre que haya quimiosensibilidad y no lo hayan recibido en primera línea. No existe un estándar en rescate ni ensayos que permitan definir cuál es mejor en términos de eficacia y toxicidad a excepción de los LTP CD30+ donde se recomienda brentuximab. En el resto de los casos los clásicos regímenes de poliquimioterapia de rescate (ESHAP, DHAP, GDP, ICE) suelen ser de elección en nuestro medio dado que las monoterapias con nuevos fármacos (pralatrexato, belinostat, romidepsina) no han sido aprobadas. Si se consigue respuesta habrá que consolidarla con auto-TPH en el caso de los LACG ALK+ y habrá que decidir entre el auto o el alo-TPH en el resto de los casos sabiendo que las comparaciones entre ambos procedimientos parten de estudios retrospectivos en los que no se observan diferencias en SG entre ambos procedimientos por la mayor mortalidad del alo-TPH (Smith et al. J Clin Oncol 2013, Kameda et al. Leukemia 2022). En 2021 un meta-análisis en el que se evalúan 30 estudios tampoco observa diferencias en la SG a 3 años (55% para auto-TPH con una MRT del 7% y 50% para alo-TPH con una MRT del 32%) aunque detecta que los pacientes que reciben auto-TPH fueron más frecuentemente quimiosensibles observando ventajas en la SG a favor del alo-TPH cuando no se consigue RC antes del mismo⁹.

A las dudas sin resolver del momento de cara al tratamiento se suma el mayor conocimiento de las rutas celulares de los linfomas T, sus alteraciones moleculares y el desarrollo de nuevos fármacos que resumo en la Tabla 2 (página 20).

Entre estos fármacos nuevos quisiera mencionar:

– Azacitidina: el conocimiento de la importancia de la metilación e hidroximetilación en los LAIT y otros de fenotipo T-helper folicular ha propiciado el estudio de la actividad de los agentes hipometilantes. Así, en el ASH del 2022 en pacientes recaídos o refractarios con estas subentidades se ha comunicado una SLP con azacitidina (CC-486) de 5.6 meses frente a 2.8 en el grupo control (gemcitabina, bendamustina o romidepsina) (p=0.0421),

resultados favorables aunque no consiguieron alcanzar el objetivos primario del estudio ($p=0.025$) (Dupuis et al. Blood ASH 2022).

– Inhibidores de PI3K: los resultados preliminares de duvelisib muestran una tasa de RG del 49% (34% completas) con una duración de 7.7 meses (Jacobsen et al. Blood ASH 2022).

– Inhibidores de ALK: crizotinib, ya aprobado por la EMA para >6 y <18 años, ha conseguido en un estudio fase 2 para pacientes en recaída o refractarios de LACG ALK+ >18 años tasas de RG del 83% (58% completas) con una SLP del 65% a 2 años (Bossi E et al. Am J Hematol 2020).

– Inhibidores de check-point: resultados especialmente prometedores en los linfomas NK/T dado que la infección del VEB con la que necesariamente se relacionan les genera una sobrerregulación de PDL1 (Kwong YL. Blood. 2017).

– Inhibidores de la vía JAK/STAT: alteraciones en esta vía han sido detectadas de forma variable en los LTP. Ruxolitinib ha demostrado beneficio clínico en los pacientes con sobreactivación de esta vía (y nuevos estudios están en desarrollo (Moskowitz A et al. Blood. 2021).

– Mogamulizumab: un anticuerpo monoclonal anti-CCR4 que bloquea la migración celular y angiogénesis mediada por citocinas además de inducir la citotoxicidad celular. CCR4 está fuertemente expresado en los linfomas cutáneos de células T, donde tiene la indicación, y en la leucemia/linfoma T del adulto donde se han comunicado respuestas globales en recaída/refractoriedad del 50% (Ishida T et al. J Clin Oncol. 2012). Los resultados en los LTP nodales parecen poco prometedores posiblemente en relación con su baja expresión de CCR4 (Zinzani et al Haematologica 2016).

Tabla 2. Dianas potenciales y agentes terapéuticos en estudio

Genes	Dianas	Agentes	Tipo LTP	Referencia
TET2, DNMT3A, IDH2	HDAC1	5-azacitidina	LAIT, LTP THF	Dupuis et al. Blood ASH 2022
Ruta PI3K	PI3K $\gamma\delta$	Duvelisib	LTP	Jacobsen et al. Blood ASH 2022
	ALK+	Crizotinib	LACG ALK+	Bossi E et al. Am J Hematol. 2020
	PD-1, PDL-1	AntiPD-1, anti-PDL-1	LTNKEN	Kwong YL et al. Blood 2017
JAK1, JAK2, STAT3	JAK/STAT	Ruxolitinib	LTP	Moscowitz et al. Blood 2018
	CCR4	Mogamulizumab	LLTA	Ishida T et al. J Clin Oncol. 2012
	CD30/CD16	Biespecíficos	LACG	Kerbaux et al. Clin Cancer Res. 2021
	CD7, CD30	CARTs	LTP	Gomes-Silva D et al. Blood 2017. Ramos CA et al. J Clin Invest 2017. Caballero Gonzalez et al. Blood (2022) 140

LAIT: linfoma angioinmunoblástico T, LTP: linfoma T periférico, THF: fenotipo helper folicular, LACG:linfoma anaplásico de célula grande, LTNKEN: linfoma T NK extranodal, LLTA: leucemia linfoma T del adulto.



– Biespecíficos: el desarrollo de estas terapias en los linfomas T se encuentra menos avanzado que en el LDCGB pero existen ya algunos en desarrollo como el dirigido contra CD30/CD16 (Kerbaux et al. Clin Cancer Res. 2021).

– Células CAR-T: es importante recordar que no podemos vivir sin linfocitos T por lo que su desarrollo se ha dirigido hacia poblaciones seleccionadas siendo los más avanzados los dirigidos frente al CD30 (Ramos CA et al. J Clin Invest. 2017) (Caballero Gonzalez et al. Blood ASH 2022).

CONCLUSIONES

Los LTP son entidades poco frecuentes y heterogéneas tanto en su presentación clínica, su grado de agresividad y su patogénesis. En nuestro medio son las de presentación clínica nodal las más frecuentes. El tratamiento de estas entidades se basa en los esquemas aprendidos del LDCGB pero los resultados que se obtienen son inferiores. En primera línea la poliquimioterapia tipo CHOP/CHOEP es de elección y, pese a la ausencia de ensayos randomizados, se recomienda la consolidación con auto-TPH si se consigue respuesta salvo en los LACG ALK+. En los LACG el brentuximab ha demostrado mejorar tanto la SLP como la SG por lo que es el esquema Br-CHP es el de elección en este grupo. Es de esperar que en un futuro otras entidades también puedan beneficiarse de la incorporación de terapias dirigidas.

En recidiva/refractariedad deberemos intentar conseguir respuesta y, en los pacientes candidatos consolidarla con auto/alo-TPH. En refractariedad, si no hay posibilidad de EECC el alo-TPH debe ser valorado en pacientes seleccionados. En la actualidad existen múltiples fármacos en estudio cuyo uso habrá que individualizar en el contexto de cada paciente, cada subentidad y la firma molecular del tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bastos-Oreiro M, Muntañola A, Panizo C et al. RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. Ann Hematol. 2020 Apr;99(4):799-808.
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008 Sep 1;26(25):4124-30.
3. Schmitz N, Trümper 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 Nov 4;116(18):3418-25.
4. Gritti G, Boschini C, Rossi A et al. Primary treatment response rather than front line stem cell transplantation is crucial for long term outcome of peripheral T-cell lymphomas. PloS One 2015 Mar 27;10(3):e0121822
5. Schmitz N, Truemper L, Bouabdallah K et al. A randomized phase 3 trial of autologous vs allogeneic transplantation as part of first-line therapy in poor-risk peripheral T-NHL. Blood 2021 May 13;137(19):2646-2656

LINFOMAS NO HODGKIN B INFANTILES

*Dr. Luis Madero López
Servicio de Oncohematología Pediátrica
Hospital Infantil U. Niño Jesús. Madrid*

DEFINICIÓN

Se denomina linfoma a la proliferación clonal de una célula linfoide alterada que tiene su origen fuera de la médula ósea. Existen dos tipos básicos de linfoma: el linfoma no-Hodgkin (LNH) y el linfoma de Hodgkin (LH). Los LNH incluyen un grupo amplio de neoplasias malignas del tejido linfoide derivadas de progenitores linfoides (T o B) o de células maduras (T o B).

Las características más importantes de los LNH en la edad pediátrica, que los distinguen de los LNH del adulto, son:

- La mayoría son de alto grado de malignidad. Los linfomas indolentes son raros.
- Con frecuencia tienen un origen extra-nodal.
- Con rapidez afectan a la médula ósea (MO) y el sistema nervioso central (SNC).

LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt (LB) es el tipo más frecuente de LNH infantil, suponiendo el 50-60% de todos los LNH de la edad pediátrica. Descrito a mitad del siglo pasado por Denis Burkitt en África, en donde se presenta de forma endémica, en los años siguientes se comprobó su existencia en todo el mundo, con pequeñas diferencias, especialmente en la presentación clínica, ya que las características citohistológicas y citogenéticas son iguales.

El LB es una proliferación de células B maduras de tamaño intermedio con núcleo redondo u oval que contienen múltiples nucléolos de pequeño tamaño. El citoplasma es basófilo, generalmente vacuolado, con vacuolas lipídicas. El índice proliferativo es extremadamente elevado, lo que origina la presencia de abundantes restos celulares que son recogidos por macrófagos. La presencia de macrófagos reactivos dispersos entre las células linfomatosas le da al tumor en la histología un aspecto de “cielo estrellado”, característico, pero no exclusivo, del LB (Fig. 1). Este mismo aspecto se puede observar en otros LNH con gran actividad mitótica. Dentro de este grupo se incluye un subtipo denominado LB atípico, similar al LB, pero con mayor pleomorfismo celular, núcleos irregulares y nucléolos más prominentes, generalmente con menor índice mitótico.

Como proliferación B madura, muestra un inmunofenotipo con expresión de CD19, CD20, CD22, CD10 e Ig de superficie. No suele mostrar niveles significativos de la proteína anti-apoptótica BCL2, lo que ayuda a distinguir el LB del linfoma difuso de células grandes (LDCG), que expresa BCL2 con mayor frecuencia. El elevado índice de proliferación se refleja en una expresión de Ki-67 superior al 90% y, en ocasiones del 99%.

Las características citogenéticas más importantes son las traslocaciones que afectan al oncogén cMYC situado en 8q24. cMYC es un factor de transcripción que promueve la proliferación celular e inhibe la diferenciación. La traslocación más frecuente es t(8;14)(q24;q32), presente en, aproximadamente, el 80% de los casos. En ella, cMYC se yuxtapone al gen que codifica para las cadenas pesadas de Ig (IgH) en el cromosoma 14. Las restantes son t(2;8)(p12;q24) que ocurre en el 15% de los LB y t(8;22)(q24;q11) en el restante 5%. En estos casos, cMYC permanece en el cromosoma 8, pero recibe los genes de las cadenas ligeras de Ig “Σ” o “γ”, respectivamente. Además de las traslocaciones que afectan a cMYC, más de la mitad de los pacientes con LB presentan alteraciones citogenéticas adicionales como delección 13q, duplicación 1q y delección 6q.



El tratamiento del LB ha evolucionado de forma notable en los últimos 40 años gracias a los distintos ensayos clínicos realizados por el grupo francés (estudios LMB de la SFOP), el alemán (estudios BFM) y el americano (estudios del COG) que han determinado la necesidad de una quimioterapia intensiva, corta y discontinua y el escaso papel de la cirugía y la radioterapia en esta enfermedad. El estudio del Children's Cancer Study Group demostró que el régimen COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexato, prednisona) era capaz de permitir una supervivencia a 5 años del 50%. Desde entonces, estas drogas han sido básicas en el tratamiento de los linfomas de células B maduras. Avances posteriores han incluido la escalada de las dosis de metotrexato, desde 0,5 g/m² en infusión corta, hasta, progresivamente 5g/m² y, posteriormente, 8 g/m² en infusión continua de 24 horas. Esta escalada ha permitido seleccionar el tipo de pacientes que necesita cada dosis y forma de infusión, siendo solamente aquellos de muy alto riesgo, con afectación del SNC con presencia de blastos en LCR los que deben recibir las dosis más altas en pauta de perfusión larga. Los pacientes con enfermedad en estadios iniciales pueden no necesitar esta droga. Otra mejora en el tratamiento se ha derivado de la introducción de antraciclinas. Aunque existen pocos estudios aleatorizados que muestren la necesidad de su inclusión y su superioridad sobre otras drogas, desde los años 80 del siglo pasado, la mayoría de los regímenes terapéuticos comportan el uso de estas antraciclinas. Asimismo, el arabinósido de citosina está presente en la mayoría de los esquemas terapéuticos de los estadios avanzados de la enfermedad. La cirugía no tiene prácticamente indicación en el tratamiento de los linfomas B. Su papel se limita a: 1) biopsia-exéresis de un tumor muy localizado que permitirá posteriormente un tratamiento muy poco intensivo; 2) exéresis de una masa residual tras una evaluación para comprobar si se ha alcanzado la remisión completa y poder distinguir entre un resto necrótico y una masa tumoral residual y 3) tratamiento de una complicación quirúrgica abdominal. Por otro lado, el papel de la radioterapia, a pesar de la radiosensibilidad de la enfermedad es completamente marginal.

El estadiaje no es suficiente para determinar la intensidad del tratamiento, por lo que, generalmente, los pacientes son asignados a un grupo de riesgo específico antes de empezar la quimioterapia, en función de la diseminación de la enfermedad y de otras variables biológicas (LDH, presencia de blastos en LCR). De esta forma, la intensidad del tratamiento depende del grupo de riesgo asignado.

Los pacientes reciben desde 2 ciclos de tratamiento (enfermedad en estadios iniciales), a 5 ciclos más intensos (grupos intermedios) o 7-8 ciclos más intensos (grupos avanzados). A lo largo del tratamiento, la medición de la respuesta modula la intensidad de los siguientes ciclos y posibilita cambiar de grupo de riesgo cuando la respuesta inicial no es la correcta, cuando el intervalo entre dos ciclos es excesivo por recuperación lenta o cuando no se ha alcanzado la remisión completa durante la consolidación. La duración del tratamiento oscila entre 2 y 5 meses según el grupo de riesgo asignado.

Este tipo de tratamiento, especialmente en los pacientes con enfermedad avanzada, comporta una elevada toxicidad, existiendo, en algunas series, un riesgo cercano al 3% de muerte tóxica. Los efectos secundarios más frecuentes y graves son la neutropenia y la mucositis gastrointestinal con riesgo de perforación, que predisponen a infecciones graves. La administración de G-CSF no disminuye la mortalidad tóxica.

La adición a la terapia convencional de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 ha mostrado su eficacia en adultos afectados de esta enfermedad. El antígeno CD20 presente, de forma casi exclusiva, en las células B maduras, parece regular el ciclo y la diferenciación celular. El rituximab actúa induciendo la apoptosis, la citotoxicidad dependiente de complemento y de anticuerpo y la fagocitosis de las células que expresan el antígeno.

El ensayo clínico internacional que evidenció la eficacia de rituximab en los linfomas B maduros de alto grado fue publicado en N Engl J Med 2020;323:2207-2219. Este estudio demostró que la adición de rituximab a la quimioterapia era una terapia efectiva en niños y adolescentes con linfoma B maduro de alto grado y los resultados en términos de remisión completa a largo plazo eran del 95% de los pacientes.

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

BIBLIOGRAFÍA

Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead. *J Clin Oncol* 2015;33:2963-2974.

Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. *Leukemia* 2013;27:1174-1177.

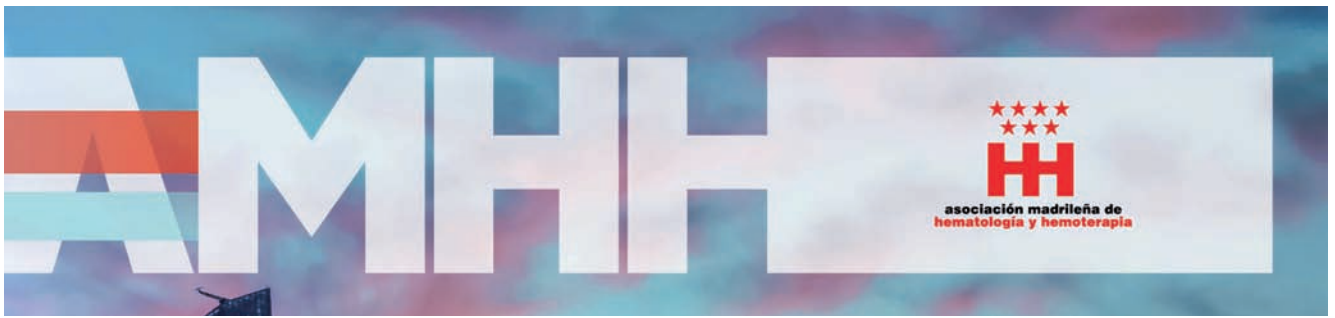
Minard-Colin V, Auperin A, Pillon M, et al. Results of the randomized Intergroup trial Inter-B-NHL ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): evaluation of rituximab (R) efficacy in addition to standard LMB chemotherapy (CT) regimen. *J Clin Oncol* 2016;34:Suppl:10507-10507. abstract.

Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2402-2411.

Fleury I, Chevret S, Pfreundschuh M, et al. Rituximab and risk of second primary malignancies in patients with non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27:390-397.

Barth MJ, Goldman S, Smith L, et al. Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with de novo intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol* 2013;162:678-683.

Ehrhardt MJ, Chen Y, Sandlund JT, et al. Late health outcomes after contemporary Lymphome Malin de Burkitt therapy for mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2019;37:2556-2570.



INMUNOHEMATOLOGÍA / BANCO DE SANGRE

LIMITACIONES ACTUALES DE LA DONACIÓN Y ESTRATEGIAS PARA GESTIÓN EFICIENTE DE STOCKS

*Dr. Juan Diego Rodríguez Gambarte
Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid*

INTRODUCCIÓN

La crisis sanitaria global provocada por la pandemia COVID19 desde inicios de 2020 supuso un gran desafío para las actividades sanitarias, y entre ellas, los campos y áreas específicas de la hemoterapia.

En esta ponencia revisaremos las consecuencias y los cambios en el escenario de la donación, producción y transfusión de componentes sanguíneos, a nivel regional, con comparaciones a escala nacional, y desde una perspectiva de integrada y secuencial de los diferentes procesos y áreas vinculados a la hemodonación y producción de componentes, con una aproximación final a estrategias de gestión de stock en servicios de transfusión hospitalarios.

Finalmente introduciremos conceptos relativos a la necesidad global, europea y nacional, de fomento de la donación de plasma por medio de aféresis junto a su complementariedad y simultaneidad con la donación de sangre total convencional.

DESARROLLO

La reciente pandemia ha generado nuevos retos en el área científica de la hemodonación y abastecimiento de componentes sanguíneos, en un contexto ya existente de reto demográfico por el progresivo envejecimiento de

<p>DEBILIDADES: Envejecimiento poblacional. Porcentaje de exclusiones en donantes. Escaso conocimiento general poblacional sobre la aféresis.</p>	<p>AMENAZAS: Consolidación del cambio de paradigma laboral (teletrabajo). Política de acompañamiento en hospitales. “Re-normalización” donación en maratones hospitalarios.</p>
<p>FORTALEZAS: Líder en donación de órganos. Basado en modelo V-NR. Cultura de la calidad y “transversalidad” asistencial. Intercomparación resultados e indicadores de calidad</p>	<p>OPORTUNIDADES: Proyectos APS en Promoción. Uso de IA Mejoras de las técnicas cribado y procesamiento de CCSS. Establecimiento PBM y DBM. Flexibilización límite edad. Aumento (Modificación/Optimización) de horarios de atención a donantes.</p>

Gráfico 1. Análisis DAFO. Fuente: Elaboración propia.



MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

nuestra población, y por tanto, de menor población diana donante en nuestra sociedad, asimismo ha habido otros cambios en nuestro contexto que describimos en el siguiente análisis DAFO (Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades) y que han supuesto y están suponiendo un cierto desequilibrio a fecha actual entre las donaciones obtenidas y la demanda de componentes sanguíneos (CS), en base a stocks de componentes sanguíneos establecidos en un escenario diferente.

Como punto de partida tras el análisis inicial que se ampliará en la ponencia, consideramos que la medicina transfusional es un campo de actividad con un compromiso ético relevante documentado en las diferentes actualizaciones del código ético avalado por la ISBT, en el cual se revisan las implicaciones desde los principios éticos básicos (autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia) que hemos, como profesionales y administraciones sanitarias, de salvaguardar y garantizar en nuestros donantes y pacientes. Igualmente es un campo de actividad ampliamente legislado –especialmente a nivel europeo y nacional– y normativo.

Los primeros eslabones de la cadena transfusional son la promoción y la donación (extracción-obtención de componentes sanguíneos). El compromiso y entrega de los donantes ha sido ejemplar durante la pandemia, pero es innegable que el cambio en nuestro paradigma social también ha impactado en la donación, por varios motivos: mayor implantación del teletrabajo o modalidades híbridas de trabajo, mayor concienciación con la política de acompañamiento a los hospitales y sus puntos de donación, discontinuidad de proyectos de promoción, captación de donantes, aumento en los índices de exclusión en la atención a donantes por sintomatología infecciosa o contactos de riesgo con casos positivos... Disponemos de numerosas medidas e iniciativas, más clásicas o más actualizadas, que nos permiten mejorar, optimizar y reestablecer indicadores de atención al donante similares a los existentes prepandemia.

De igual forma en el procesamiento de los componentes sanguíneos, la mejora de las tecnológicas (diseño, software, lean...) y compromiso humano con la filosofía de calidad suponen una optimización de rendimientos de CS durante su obtención (estimadores de rendimiento celular en separadores de aféresis p. ej.) y producción (mejora de los sistemas de inactivación viral en plasma y plaquetas) para un mayor aprovechamiento de los productos obtenidos en las donaciones.

Posteriormente, la demanda de CS para uso transfusional se ve reflejada en la distribución de CS desde el Centro de Transfusión de referencia a los Servicios de Transfusión Hospitalarios de su ámbito de actividad geográfica. Entre la distribución y la transfusión a los pacientes que la precisen debiera haber un número muy reducido de CS no empleados debido a incidencias (almacenamiento fuera de rango térmico, roturas en su manipulación, incorrectas distribuciones internas y/o devoluciones...) y por la caducidad inherente a los CS, especialmente para algunos productos de corta caducidad (plaquetas) o de menor compatibilidad (ABO en Concentrados de hematíes –CH-).

Durante la pandemia, y según la criticidad en el impacto asistencial de cada fase de la misma, tuvo que postponerse cirugía electiva programada, con alta vinculación a la “reserva” de CS y consumo de los mismos. Este hecho de “concentración temporal” de actividad quirúrgica, monitorizada en “lista de espera quirúrgica” genera una creciente demanda que, en ocasiones, no es paralela temporalmente a la obtención de donaciones de sangre total. Si analizamos regionalmente esta situación –ver imagen 1– la transfusión de CH en nuestra región sigue un patrón de descenso estable y progresivo, desde el 2015 hasta 2022.

Dentro de los Servicios de Transfusión, el rigor por la correcta prescripción (ni excesiva ni deficitaria) y las estrategias de gestión interna de stock son claves para el adecuado equilibrio local entre solicitud de CS y transfusión de los mismos, monitorizando, si es el caso, de forma constante, el grado de autoabastecimiento en CS (obtención de donaciones / transfusión de CH) de cada centro. En esa línea, disponer de un sistema de gestión de calidad con la certificación CAT permite disponer de una serie de valores competitivos e indicadores de calidad

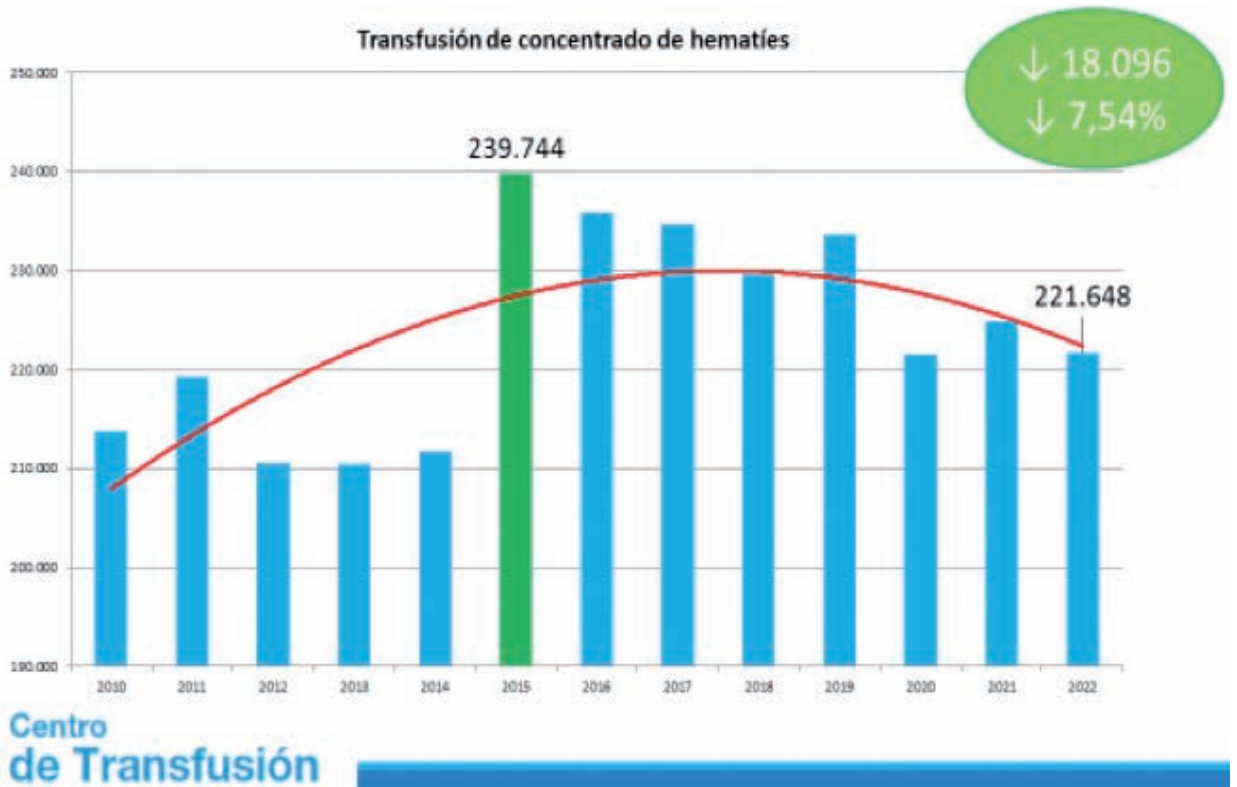
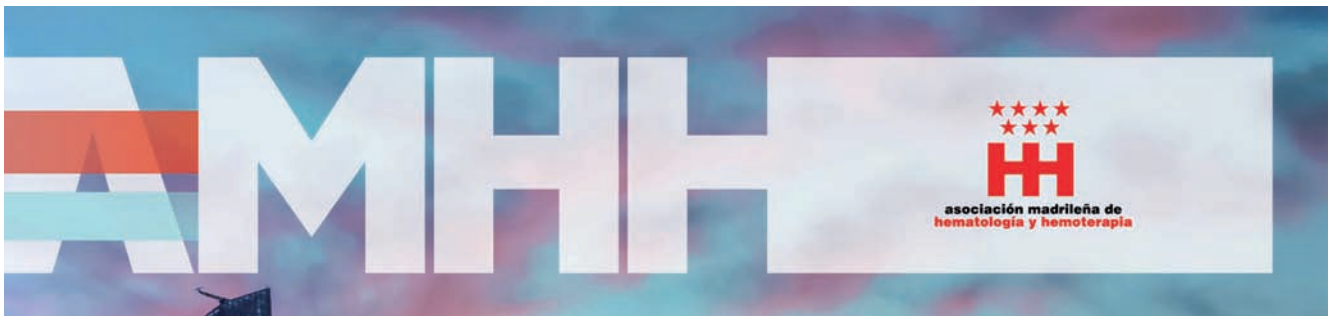


Imagen 1. Evolución anual de la transfusión de concentrados de hematíes en los Servicios de Transfusión de los Hospitales madrileños (cortesía Dra. Ana Arruga).

intercomparables con centros de dimensionamiento y complejidad similar, con el objetivo de la mejora continua del proceso, así como para dinamizar políticas formativas en transfusión, instauración y uso de un programa de “patient blood management”, guías transfusionales hospitalarias actualizadas sobre indicaciones y administración de componentes sanguíneos, en muchos casos dentro del ámbito de trabajo del Comité hospitalario de transfusión (artículo 40, Real Decreto 1088/2005).

Por último, señalar que la donación de componentes sanguíneos por aféresis, especialmente plasma para síntesis de hemoderivados, está llamada a protagonizar un crecimiento amplio con la finalidad de reducir progresivamente la “brecha” de autosuficiencia de plasma para hemoderivados –desequilibrio entre la prescripción de los mismos y la obtención paralela de plasma para su elaboración-. Este objetivo de fomento de la plasmaféresis en donantes está integrado en proyectos en curso, a nivel nacional y europeo, para elevar la actual tasa de donación de plasma (litros de plasma/1000 habitantes), manteniendo el modelo de donación no remunerada, voluntaria y altruista de nuestro país. Además, la crisis por la reciente pandemia puso de actualidad el potencial uso de la “inmunoterapia pasiva” con el uso de plasma convalecientes de donantes curados y generó la oportunidad de disponer de ese stock de donantes, a los que fidelizar, para donar plasma para hemoderivados. Nuestros referentes deberían ser aquellos países con un modelo de donación igual al nuestro y situación sociodemográfica comparable, pero en el cual existe una mayor implantación de la optimización de la transfusión lo que secundariamente ha supuesto una canalización de donaciones de sangre total a donaciones de plasma.

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

CONCLUSIONES

Podríamos considerar que el sumatorio de diferentes estrategias sumadas y complementarias en el campo de la hemodonación y medicina transfusional, y en los diferentes procesos operativos, desde la promoción de la donación hasta la transfusión de CS y prescripción de hemoderivados han de ser analizadas, implementadas y desarrolladas, de forma progresiva, integral y multidisciplinar coordinadas desde la experiencia, conocimiento y liderazgo de los especialistas en hemoterapia, con la finalidad del reto descrito y para garantizar un escenario asistencial en la medicina transfusional actual y futura, viable y sostenible.

BIBLIOGRAFÍA

Estándares en Hemoterapia. Fundación CAT. 5.ª edición. Rev. 2022.

Directrices de Buenas Prácticas. 19ª Edición.

Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión).

Código Ético relativo a la medicina de la transfusión, aprobado en la Asamblea General de Copenhague el 20 de junio de 2017.

Comunicación oral “Resultados de los indicadores de calidad (IC) de Transfusión en la Comunidad de Madrid (CAM) en los años 2019-2021 y comparación con 2017-2018”. LXIV Congreso Anual de la SEHH.

Estrategias de gestión y política sanitaria para el desarrollo del Patient Blood Management en los sistemas de salud en España, *Journal of Healthcare Quality Research*. Volume 35, Issue 5, September–October 2020, Pages 319-327.

Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action. Shander A et al. *Anesth Analg*. 2020 Jul;131(1):74-85.

Maintaining adequate donations and a sustainable blood supply: Lessons learned. Gammon RR et al. *Transfusion*. 2021 Jan;61(1):294-302.

Indications and hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion and iron replacement in adults with gastrointestinal bleeding: An algorithm proposed by gastroenterologists and patient blood management experts *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 903739.



ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES Y PLAQUETAS

*Dra. María Teresa Calderón López
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid*

La búsqueda de alternativas a la transfusión de hemoderivados es motivo de investigación desde hace varias décadas. Los motivos son variados: los hemoderivados son un recurso limitado, la transfusión no está exenta de posibles efectos secundarios, pacientes a los que es muy difícil encontrar unidades compatibles. Los lugares remotos o mal comunicados también podrían beneficiarse de sustitutos de larga caducidad que no precisen conservación en condiciones especiales.

Las alternativas a los hemoderivados clásicos podrían solucionar el problema del suministro insuficiente de sangre, el del riesgo de infecciones provocadas por las transfusiones, serían esenciales en escenarios de catástrofes naturales o conflictos bélicos y también serían la alternativa para ciertas religiones que no admiten la transfusión de sangre y sí permiten el uso de sustitutos artificiales.

Hay en marcha proyectos de investigación para encontrar un sustituto eficaz y universal de la sangre, que pueda producirse de forma rentable y que permita solventar la necesidad médica de transfusiones sanguíneas seguras. En esta línea trabaja el proyecto europeo SynEry (Synthetic Erythrocyte), en el que España participa, y que tiene previsto finalizar en 2026. En él se busca la síntesis de células sanguíneas artificiales. Estos sustitutos sanguíneos son sustancias que imitan y cumplen algunas funciones de la sangre biológica. La aplicabilidad a largo plazo de esta sangre artificial va más allá de las transfusiones, ya que los eritrocitos sintéticos podrían ser una plataforma para administrar fármacos.

Los transportadores artificiales de oxígeno son uno de estos tipos de sustitutos de los hematíes. Los basados en perfluorocarbonos han resultado demasiado tóxicos aunque tienen la posible ventaja en el traumatismo cerebral, de disminuir la isquemia cerebral por mayor aporte de oxígeno. El Perftoran o Vidaphor fue aprobado para su uso en Rusia, Ucrania, Kazajistán y México durante algún tiempo.

Los derivados de la hemoglobina, como el HBOC-201 (Hemopure) están disponibles en Estados Unidos sólo para uso compasivo (también en Sudáfrica) y se utilizan en circunstancias críticas en las que no hay alternativa, como ocurre en los testigos de Jehová. En estos casos han demostrado disminuir la mortalidad. También se está investigando su uso para la preservación de órganos previo al trasplante.

La tecnología de nanopartículas cargadas de hemoglobina permite eliminar los efectos tóxicos secundarios de los transportadores de oxígeno basados en proteínas, a la vez que incorpora gran cantidad de hemoglobina sin alterar la viscosidad ni la presión oncótica y sin liberar metabolitos tóxicos¹.

La transfusión de plaquetas supone en ocasiones un reto por la limitación de recursos, difícil almacenaje y transporte, alto riesgo de contaminación bacteriana y corta vida media. El diseño de plaquetas artificiales está en investigación, usando partículas biosintéticas que funcionalmente puedan imitar los mecanismos hemostáticos de las plaquetas². La ventaja añadida de estas plaquetas artificiales es que no tienen riesgo de inmunogenicidad y por tanto pueden ser útiles en pacientes con anticuerpos antiplaquetarios (“plaquetas HLA universales”) pero están aún en fase experimental. En cuanto a los productos derivados de plaquetas de donantes, también en investigación se encuentran las plaquetas liofilizadas, obtenidas a partir de aféresis de grupo O.

Lo que sí está ya disponible en muchos centros son las plaquetas congeladas, que son funcionales durante 2-4 años. Parecen tener un rendimiento numérico ligeramente inferior y por tanto no ser tan útiles en la transfusión profiláctica de plaquetas pero han demostrado reducir el tiempo de formación del coágulo, por mayor actividad



MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

procoagulante y por activación previa, lo que es muy útil en situaciones de hemorragia mayor, cirugías³.

Las plaquetas de donante refrigeradas (1-6°C) son otro nuevo recurso terapéutico. En ellas el riesgo de contaminación se reduce por la baja temperatura y además se observa un mayor efecto en la agregación plaquetar y estabilidad del coágulo⁴. Una ventaja muy importante de estas plaquetas es la extensión de su caducidad, almacenadas hasta 20 días.

La sangre total es el producto obtenido del donante, leucodepleccionada pero sin fraccionar. Es un recurso cada vez más utilizado, especialmente en los traumatismos severos, hemorragia masiva y en emergencias extrahospitalarias. La sangre total se utiliza desde 1916 y especialmente en la Segunda Guerra Mundial fue un importante recurso para el tratamiento del shock hemorrágico. La búsqueda de un almacenaje más duradero, la mejora de su envasado con materiales plásticos y la necesidad de ciertas indicaciones de transfusión de un solo hemocomponente, llevaron a su fraccionamiento. Pero cada vez hay más interés por la sangre total debido a la lógica reposición del mismo fluido que el paciente pierde, en la proporción exacta fisiológica de hematíes, plaquetas y plasma. Las ventajas que ofrece la sangre total son varias: menor volumen; procedencia de un solo donante y por tanto menos riesgo de transmisión de enfermedades; menor cantidad de solución aditiva y así menor riesgo de hipocalcemia, que ya suele ser habitual en los paciente politraumatizados. También tiene mayor poder hemostático por contener plaquetas refrigeradas y éstas son aportadas sin necesitar agitación. El interés por la sangre total se ha extendido tras el éxito de los estudios publicados realizados en población militar especialmente en los conflictos bélicos de Afganistán e Iraq^{5,6}. Diversos autores han hecho revisión de estas publicaciones, encontrando la mayoría, un efecto positivo de la sangre total respecto a la transfusión de hemocomponentes, en reducción de la mortalidad de los pacientes, también en politraumatizados transfundidos con sangre total en urgencias hospitalarias⁷.

Uno de los supuestos inconvenientes de la sangre total es que contiene plasma que puede ser incompatible con el receptor. Existen estudios que muestran que la capacidad de hemólisis del plasma incompatible, en situaciones de transfusión masiva, no comporta mayor riesgo⁸.

Otra de las situaciones derivadas del plasma contenido en la sangre total es la posibilidad del TRALI. Por este motivo deben seleccionarse donantes varones preferiblemente o mujeres sin embarazos previos o sin anti-HLA, igual que se hace con la donación del plasma.

En situaciones de hemorragia severa el tiempo es vital y la transfusión en ambulancia, previa a la llegada al hospital, especialmente en lugares remotos puede ser clave para la supervivencia del paciente. La sangre total de donante de grupo O con título bajo de anticuerpos anti-A y anti-B puede ser el recurso ideal (“producto universal”) para estas situaciones por su fácil transporte y su uso sin prueba cruzada, aportando plaquetas y plasma también, lo que sería imposible de conseguir en esas condiciones. El estudio británico SWIFT es uno de los que está analizando el uso de sangre total en la transfusión del politraumatizado, durante el transporte del paciente hasta el hospital (ambulancia, helicóptero sanitario...). El grupo de trabajo de la AABB llamado THOR (Trauma, Hemostasis and Oxygenation Research network) ha hecho varias publicaciones al respecto.

La sangre total es también cada vez más usada en sangrado masivo intrahospitalario, hemorragia postparto y en traumatismo severo.

El tiempo de conservación de la sangre total es de 21 días y tiene unos estándares establecidos que debe cumplir. La sangre total se dará isogrupo si el ABO del receptor es identificado o será sangre total grupo O con bajo título de anticuerpos si el grupo del receptor no es posible de obtener. El título de anticuerpos que se considera suficientemente bajo no está establecido, pero parece que hay mayor riesgo de hemólisis a partir de un título de 1/64, 1/128. Cada centro de transfusión debe determinar su método de titulación y su criterio⁹.

Se especula si después de los 21 días de conservación se podría fraccionar la sangre total para mantener la viabilidad de los hematíes o si tendrían éstos uso en otras indicaciones.



Uno de los principales objetivos del Patient Blood Management (PBM) es gestionar los recursos limitados de los hemoderivados en la transfusión. Las alternativas a los hemocomponentes clásicos vendrían a solucionar la escasez de recursos principalmente, además de tener otras muchas utilidades ya mencionadas. La investigación debe continuar en esta línea para poder disponer ampliamente de estos recursos en un futuro próximo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jonathan S Jahr et al. Blood substitutes and oxygen therapeutics: A review. *Anesth Analg* 2021 Jan;132(1):119-129. doi: 10.1213/ANE.0000000000003957.
2. Norman F Luc et al. Bioinspired artificial platelets: past, present and future. *Platelets* 2022 Jan;33(1): 35-47. Doi:10.1080/09537104.2021.1967916
3. Marks DC, et al. Assays for phenotypic and functional characterization of cryopreserved platelets. *Platelets* 2019; 30 (1):48-55.
4. Díaz-Valdés JR et al. In vitro evaluation of the efficacy of fresh, cold and frozen platelets. Possible use in the military environment. *Transfusion* 2022 Suppl;62: 32A-33A P-BB-6. Doi 10.1111/trf.17058
5. Kronstedt S, Lee J, Millner D, et al. The role of whole blood transfusions in civilian trauma: a review of literature in military and civilian trauma. *Cureus* 2022; 14 (4): e24263. DOI 10.7759/cureus.24263
6. Gurney JM et al. Whole blood at the tip of the spear: a retrospective cohort analysis of warm fresh whole blood resuscitation versus component therapy in severely injured combat casualties. *Surgery* 2022,171:518-25. 10.1016/j.surg.2021.05.051
7. Torres CM et al. Association of whole blood with survival among patients presenting with severe hemorrhage in US and Canadian adult civilian trauma centers. *JAMA Surg.* 2023 Jan 18; e226978. doi: 10.1001/jamasurg.2022.6978.
8. Yazer MH, Díaz-Valdés JR et al. Wider perspectives: It's a changing world-The use of ABO-incompatible plasma for resuscitating massive bleeding patients. *Br J Haematol* 2022; 00:1-6. DOI 10.1111/bjh.18460
9. Yazer MH, Spinella PC. An international survey of the use of low titer group O whole blood for resuscitation of the civilian trauma patients in 2020. *Transfusion* 2020 June; 60 Suppl 3: S176-S179. doi: 10.1111/trf.15601

EL CLUB DE CITOLOGÍA DE MADRID

CLASIFICANDO LO “INCLASIFICABLE”

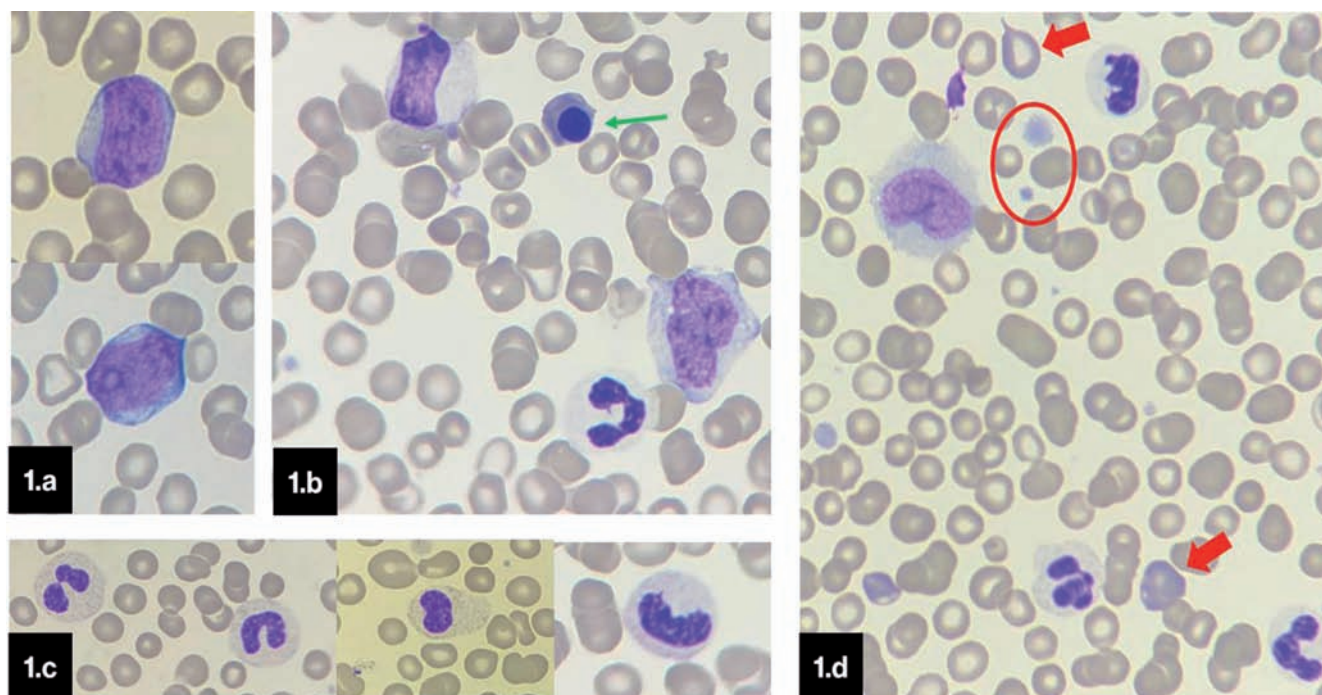
Dra. Sanchez-Paz, L¹; Dr. Muñoz-Novas, C¹; Dr. Landete, E¹; Dr. Alonso García, SR²; Hernández-Rivas, JA¹; González-Gascón y Marín, I¹

¹. Servicio de Hematología y Hemoterapia y ². Departamento de Anatomía Patológica. Hospital U. Infanta Leonor. Madrid.

Se presenta el caso de una mujer de 76 años sin antecedentes de interés, en seguimiento por atención primaria por una trombocitopenia leve (125.000/uL) de larga evolución, en situación estable desde 2014.

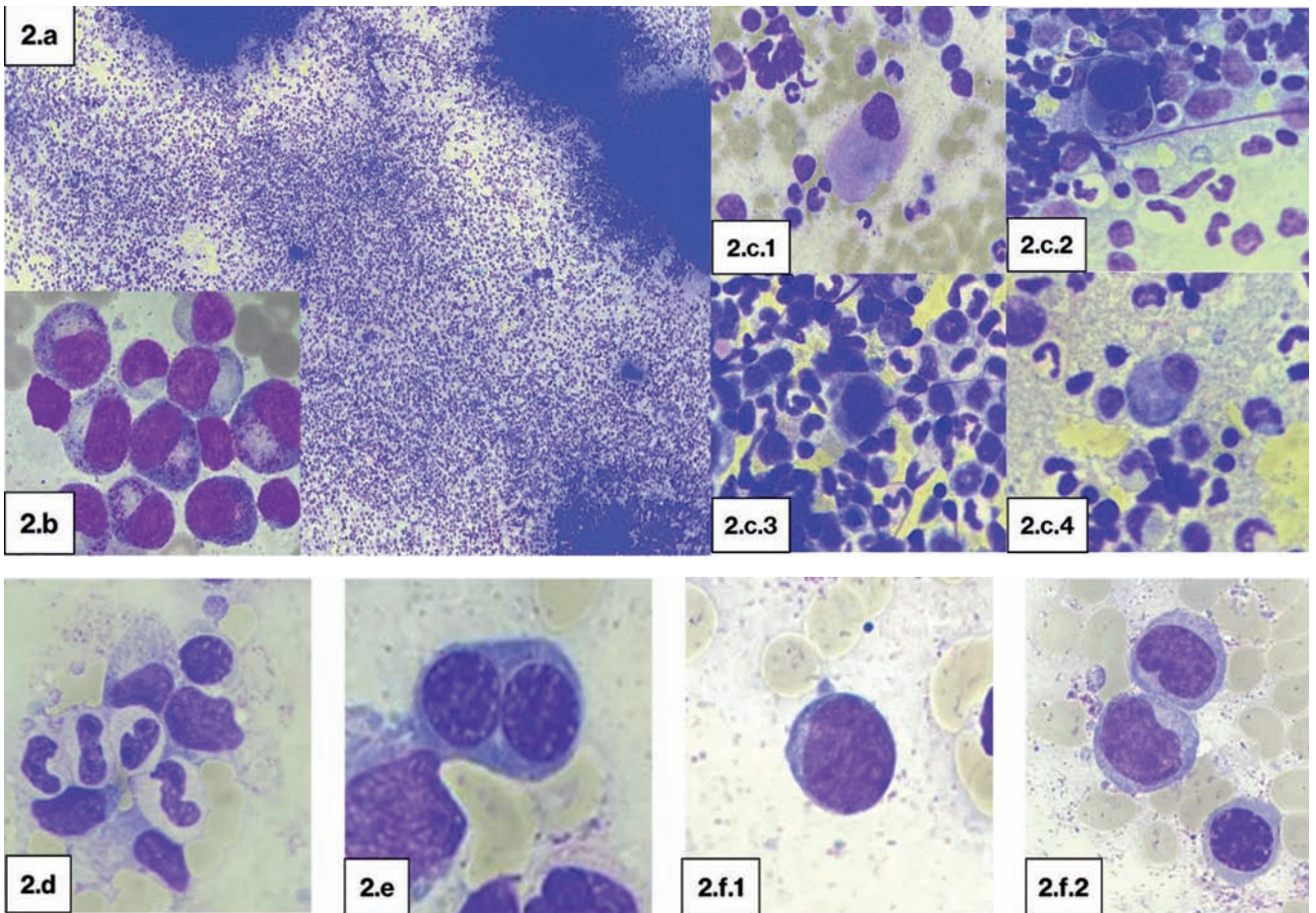
En noviembre de 2019, en una analítica de rutina se detectó leucocitosis (84 x 10⁹/L) con monocitosis (8,7 x 10⁹/L, 10,2%) y LDH elevada (925 U/L), sin otras alteraciones analíticas, por lo que fue remitida a nuestras consultas de hematología. En la anamnesis, la paciente refería anorexia y pérdida de peso de 3 kg en 3 meses y en la exploración física destacaba una hepatoesplenomegalia de 2-3 cm por debajo del reborde costal.

Se solicitó un frotis de sangre periférica, en el que se observó la presencia de un 9% de blastos (figura 1.a) con cromatina laxa y nucléolo a veces visible, acompañado de cuadro leucoeritroblástico (figura 1.b: flecha verde) y marcados signos de displasia trilinea [figura 1.c: presencia de hiposegmentación e hipogranulación de los polimorfonucleares, figura 1.d: serie roja con presencia de macroovales (flechas rojas) y plaquetas con anisotrombia (círculo rojo)].



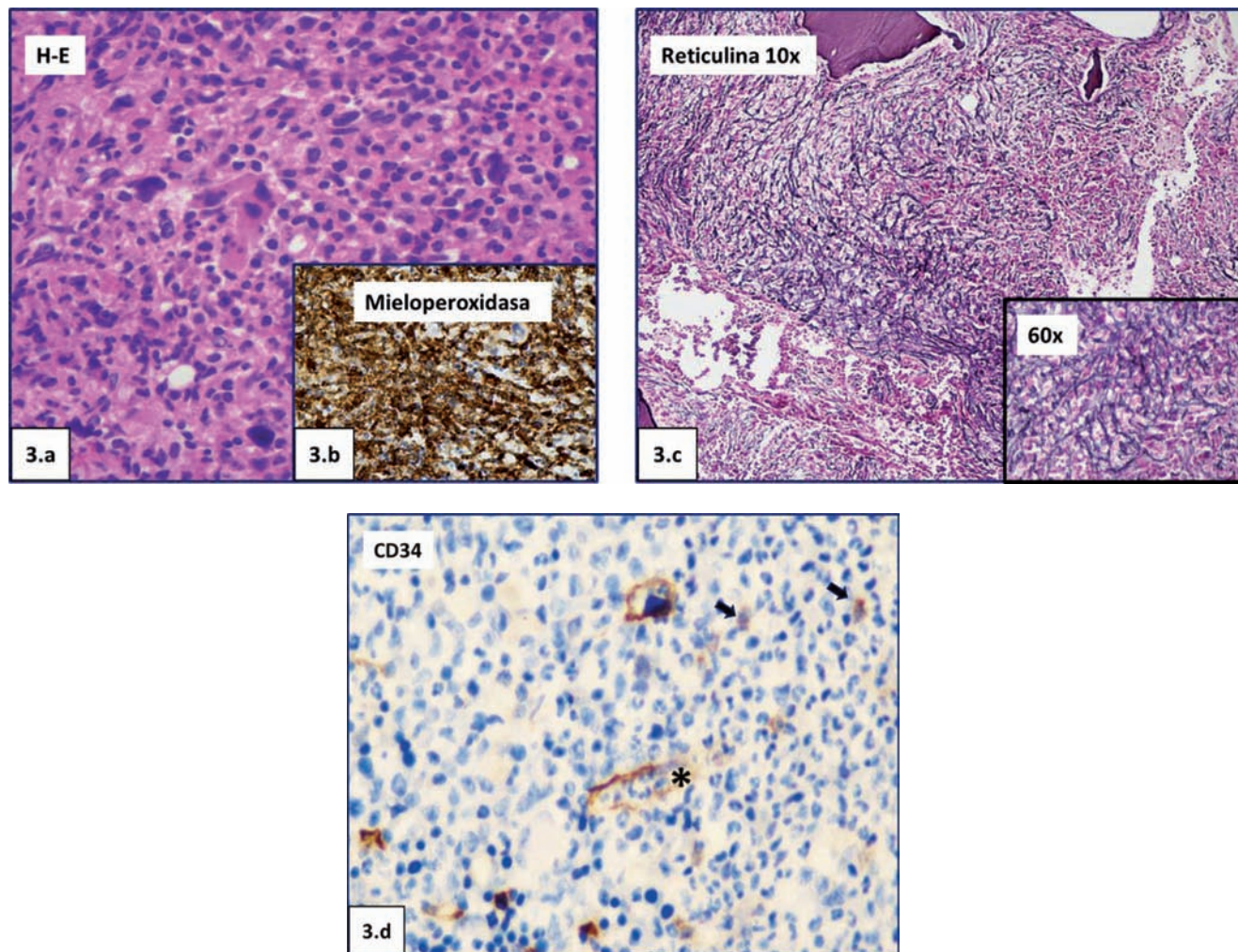
Dados los hallazgos, se realizó un estudio medular, que reveló una médula hiper celular, con una celularidad de 3,5-4/5 (figura 2.a), con hiperplasia granulocítica y escasa representación de los elementos maduros (figura 2.b)

además de signos de dismegacariopoyesis con megacariocitos pequeños, monolobulados (figuras 2.c.1-2.c.4), e incluso algún micromegacariocito (figura 2.c.4). También se observó disgranulopoyesis (figura 2.d: hipogranulación de los segmentados) y diseritropoyesis (figura 2.e: eritroblastos binucleados), aunque menos evidentes que en el frotis. Por otra parte, se observó una infiltración por 11% de blastos, en la que se distinguían dos poblaciones, la primera (figura 2.f.1), de blastos no específicos, de tamaño pequeño, con cromatina laxa, alta relación núcleo/citoplasma y nucléolo a veces visible, y una segunda población de blastos (figura 2.f.2) de tipo monoblasto-promonocito de talla más grande, con núcleo monocitoide, citoplasma algo basófilo y discreta granulación fina.



La biopsia de médula ósea confirmó la presencia de una médula hiper celular con datos de dismegacariopoyesis (figura 3.a) y aumento de la serie mieloide (figura 3.b: positividad de mieloperoxidasa). Por otra parte, reveló una fibrosis reticulínica intensa de grado 3 (figura 3.c), sin observar incremento de blastos por técnicas de inmunohistoquímica (figura 3.d: flechas negras: <5% células inmaduras CD34+, (*): Control interno de paredes vasculares).

El cariotipo fue normal (46XX), no se detectaron reordenamientos de los genes tirosín-quinasa mediante FISH y no se observó positividad del transcrito BCR::ABL. La citometría de flujo (CMF) reveló un 2,7% de precursores y rasgos displásicos y por otra parte se detectó la mutación V617F del *JAK2* por PCR cuantitativa con una frecuencia alélica del 100%. Se solicitó además un panel de las principales mutaciones mieloides mediante secuenciación masiva de última generación (NGS) que hasta entonces estaba pendiente.

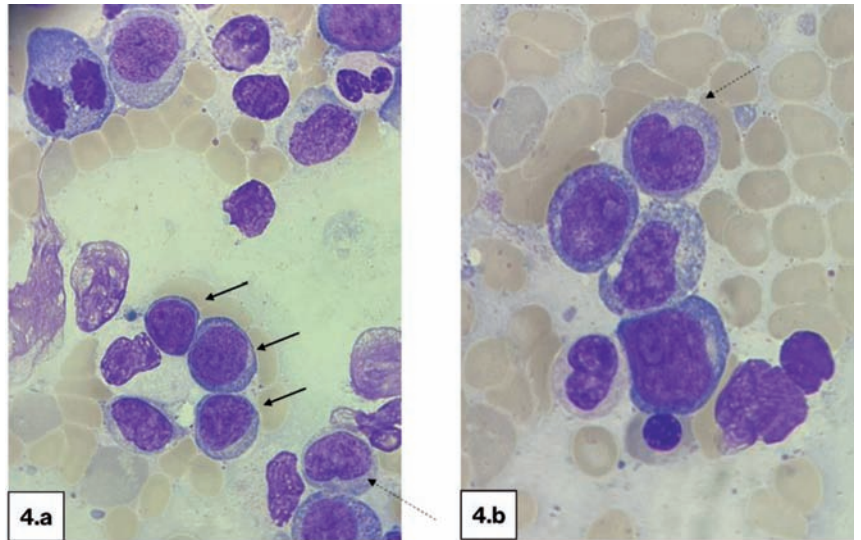


Con la información disponible, existían varias posibilidades diagnósticas. La médula hiper celular con hiperplasia mielóide, la displasia y la presencia de blastos en un porcentaje menor al 20% sugerían el diagnóstico de síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa crónica (SMD/NMPc). Como primera posibilidad diagnóstica y considerando la hiperplasia granulocítica junto a la displasia y la negatividad del BCR::ABL, se podría plantear el diagnóstico de leucemia mielóide crónica atípica (LMCa) (SMD/NMPc con neutrofilia, OMS 2022)¹. Por otra parte, la paciente presentaba una monocitosis absoluta y relativa, que, aun siendo leve, alcanzaba el umbral establecido ($\geq 0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ y $\geq 10\%$, respectivamente) por la nueva clasificación OMS 2022 para el diagnóstico de leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)¹. Otra opción, debido a la intensa fibrosis encontrada en la biopsia y la presencia del *JAK2* mutado, sería la posibilidad de que se tratara de una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) de tipo mielofibrosis primaria¹. Como última opción y considerando estar ante una entidad intermedia, se podría encuadrar dentro de los SMD/NMPc inclasificables (SMD/NMPc “Not Otherwise Specified”, OMS 2022)¹.

Ante esta situación se decidió iniciar tratamiento citorreductor con hidroxurea, con muy buena respuesta inicial. Entre tanto se obtuvieron los resultados del panel molecular, que reveló mutaciones de mal pronóstico en los genes *ASXL1* y *RUNX1* con una frecuencia alélica (VAF) del 15% y del 40%, respectivamente. También se confirmó la mutación V617F de *JAK2* con una VAF del 43%

Debido a la presencia de mutaciones de mal pronóstico, a pesar del buen control con hidroxurea, se añadió tra-

tamiento hipometilante con azacitidina, completando un solo ciclo hasta que irrumpió la pandemia COVID-19 en marzo del 2020 y se decidió suspender la azacitidina, manteniendo tan sólo la hidroxiurea. La paciente mantuvo buen control hasta un año después, durante el cual se objetivó un aumento de blastos, con leucocitosis y reaparición de la esplenomegalia, por lo que se solicitó un segundo estudio medular que reveló una infiltración blástica del 23% (un 9% por CMF con rasgos displásicos), observando una doble población blástica de blastos inespecíficos (figura 4.a: flechas negras) y monocitoides (figura 4.b: flecha negra punteada) ya presentes en la médula al diagnóstico.



Una vez confirmada la transformación a leucemia mieloide aguda se inició tratamiento con decitabina y se mantuvo el tratamiento con hidroxiurea entre los ciclos. Con este tratamiento la paciente estuvo más de un año en independencia transfusional y sin signos proliferativos. Desgraciadamente 15 meses después progresó a expensas de una médula fibrosada, con aspirados secos y citopenias severas, y falleció a pesar del tratamiento.

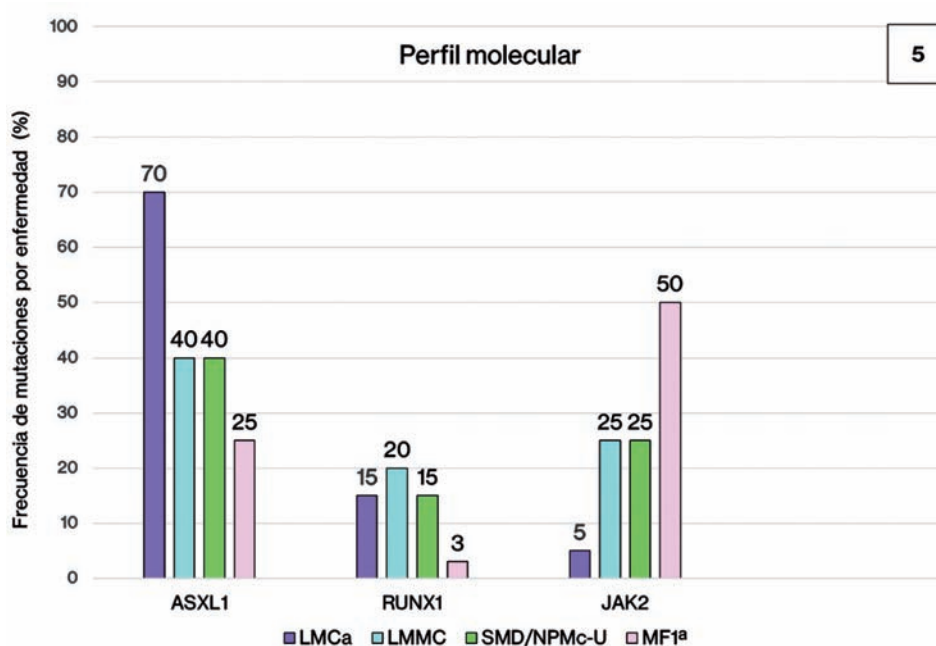
El caso que se presenta supone un reto diagnóstico por la dificultad del mismo: La hiperplasia granulocítica con displasia y la negatividad del BCR::ABL nos orientan hacia una LMCa (SMD/NMPc con neutrofilia, OMS 2022)¹. El diagnóstico de esta entidad se basa en criterios morfológicos, sin embargo, su diagnóstico es complejo ya que se produce un solapamiento de características morfológicas con otros SMD/NMPc². Si bien la LMCa puede cursar con monocitosis leve reactiva, ésta debe estar siempre por debajo del 10%^{1,3,4}. La paciente descrita tenía monocitosis relativa superior a este porcentaje en el momento del diagnóstico y en analíticas previas de años atrás, dato que, sumado a la presencia de fibrosis grado 3, más característica de NPMc, nos alejan del diagnóstico de la entidad.

En contraposición, una monocitosis absoluta $\geq 0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ y relativa $\geq 10\%$, con displasia en más de una línea y presencia de alteraciones moleculares son criterios diagnósticos de LMMC^{1,3}, por lo que es una entidad que considerar en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, al igual que sucede en la LMCa, no iría a favor la fibrosis tan intensa encontrada en la biopsia medular, que correspondería más a una NPMc, ni la proliferación granulocítica con intensa desviación izquierda.

Si se considera la leucocitosis con elevación de LDH, el cuadro leucoeritoblástico del frotis de sangre periférica, la mutación de *JAK2* y la hiper celularidad medular, junto a la fibrosis reticulínica de grado 3 nos podríamos encontrar ante una NPMc del tipo mielofibrosis primaria^{1,3}, aunque por la hiper celularidad podría tener características del estadio pre fibrótico, la fibrosis severa y la presencia de cuadro leucoeritoblástico confirman el estadio fibrótico de la enfermedad^{1,3}.

En contra de este diagnóstico hay que tener en cuenta la displasia tan llamativa, sobre todo en la línea megacariocítica, dato que, aunque puede estar presente en esta entidad, no es característico que se presente de forma tan intensa. Por otra parte, la disposición encontrada de los mismos en la biopsia de médula ósea tampoco es característica de la entidad.

Desde el punto de vista de las alteraciones moleculares observadas, se sabe que *ASXL1* y *RUNX1* son mutaciones de mal pronóstico. *ASXL1* es un regulador epigenético cuya mutación es de las más frecuentemente encontradas en la LMCa y LMMC, sin embargo, dada la baja carga mutacional de la paciente, es difícil que ésta sea la “driver” de la enfermedad, y por tanto no apoyaría estas dos posibilidades diagnósticas^{2,5,6}. Por otra parte, las mutaciones en *JAK2* tienden a excluir el diagnóstico de LMCa¹, y, por el contrario, son más frecuentes en la mielofibrosis primaria, pudiéndose encontrar también en las LMMC (figura 5)



Si se aplican estrictamente los criterios de la nueva clasificación de la OMS 2022, la paciente debe clasificarse en el grupo de SMD/NMPc inclasificable (SMD/NMPc “Not Otherwise Specified”, OMS 2022) ya que se trata de una neoplasia mielóide con características mielodisplásicas y mieloproliferativas al diagnóstico, que no cumple criterios de otros SMD/NMPc, SMD o NMPc, y que presenta menos del 20% de blastos en sangre periférica y médula ósea. Además, se descartó el uso reciente de citotóxicos o factores estimulantes de colonias que expliquen los rasgos mielodisplásicos/mieloproliferativos, además de la ausencia de reordenamiento de los genes tirosín-quinasa¹.

Hoy en día siguen existiendo síndromes cuyas características morfológicas y clínicas se solapan. Si bien realizar estudios de mutaciones genéticas en ocasiones ayuda a esclarecer el diagnóstico, orientar el curso clínico de la enfermedad, y valorar su pronóstico, en nuestro caso no fue tan relevante para clasificar la entidad. Por otro lado, el uso de herramientas diagnósticas como la citología fueron imprescindibles en este caso para orientar el diagnóstico. De hecho, la morfología celular debe ser el medio inicial fundamental en hematología para el diagnóstico de muchas entidades.

Por último, y a pesar de las nuevas actualizaciones, existen entidades intermedias con características compartidas que suponen un reto diagnóstico para el hematólogo, de ahí que los criterios precisen de una constante revisión a lo largo de los años para orientar enfermedades cuya identificación es imprescindible no sólo por sus implicaciones terapéuticas para la implantación de tratamientos dirigidos sino también para orientar el pronóstico y promover el manejo individualizado de cada paciente.



BIBLIOGRAFÍA

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719.
2. Palomo L, Acha P, Solé F. Genetic Aspects of Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 27;13(9):2120.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228.
4. Crisà E, Nicolosi M, Ferri V, Favini C, Gaidano G, Patriarca A. Atypical Chronic Myeloid Leukemia: Where Are We Now? *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21, 6862
5. Smith BN, Savona M, Komrokji RS. Challenges in Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms (MDS/MPN). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Jan;19(1):1-8.
6. Palomo L, Meggendorfer M, Hutter S, Twardziok S, Ademà V, Fuhrmann I et al. Molecular landscape and clonal architecture of adult myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020 Oct 15;136(16):1851-1862.

COMPOSITE LYMPHOMA

Dra. Marta Liébana Villela

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

Paciente varón de 60 años que consulta por dolor costal y omalgia derecha, de un mes de evolución, a pesar de analgesia pautada. No presenta antecedentes personales de interés. En la anamnesis dirigida refiere astenia, pérdida de 1 Kg en el último mes y abundante sudoración nocturna. La exploración física resultó anodina.

Se solicita RMN de pared torácica, donde se evidencia la presencia de adenopatías. Se realiza, también, analítica completa con hemograma donde destaca leve linfopenia ($1.1 \times 10^9/L$), con resto de cifras en rango de normalidad. Se revisa frotis de sangre periférica, sin encontrar hallazgos patológicos. La coagulación presenta tiempos normales con fibrinógeno de 673 mg/dl (VN 200-400 mg/dl). Dentro de la bioquímica destaca una LDH de 504 U/L (VN 120.0-246.0), resto anodino. Se solicita proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas y serologías habituales, siendo todo normal. Se decide ampliar el estudio con un TC-Body que describe adenopatías supra e infradiaphragmáticas, bazo de 13 cm sin LOES, lesiones líticas óseas con tejido blando asociado que sugieren síndrome linfoproliferativo como primera posibilidad diagnóstica. Posteriormente se amplía PET oncológico que se informa como sugestivo de afectación tumoral ósea y ganglionar infra y supradiaphragmática, con captación patológica (SUV max en torno a 8). Además, describe leve incremento de la captación esplénica.

Con todos estos resultados, se realiza una biopsia excisional de un ganglio axilar derecho. Se obtiene el informe microscópico por parte de Anatomía Patológica: Ganglio linfático con distorsión parcial de la arquitectura por una proliferación de morfología folicular/nodular de tamaño homogéneo en el que no se identifica preservación de macrófagos con cuerpos tingibles ni de la polaridad centrocítico-centroblástico (ver imagen 1). La proliferación es en su mayor parte folicular en todo el ganglio muestreado (P90%) con un residual componente de crecimiento difuso. (ver imagen 2). Citológicamente en las áreas nodulares se identifican hasta 6 centroblastos por campo de gran aumento y se observa conservación de los centrocitos (Grado 2). El inmunofenotipo de la proliferación es el de un linfoma folicular: Positivo para: CD20, CD19, CD79a, PAX5, CD10, BCL2, BCL6 y CD23 con un índice proliferativo Ki67 del 10%. Negativo para: CD3, CDS, ciclina D1, SOX11, CD21, MNDA, HIS EBERS, CD138, MUM1, p53. Se observan aisladas células plasmáticas politípicas para cadenas ligeras Kappa/Lambda, de forma aislada con expresión de CD56. Se concluye que se trata de un linfoma folicular de patrón predominantemente folicular y de grado 2.

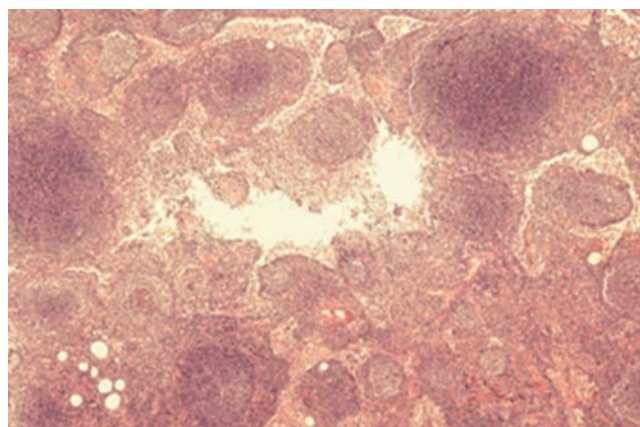


Imagen 1

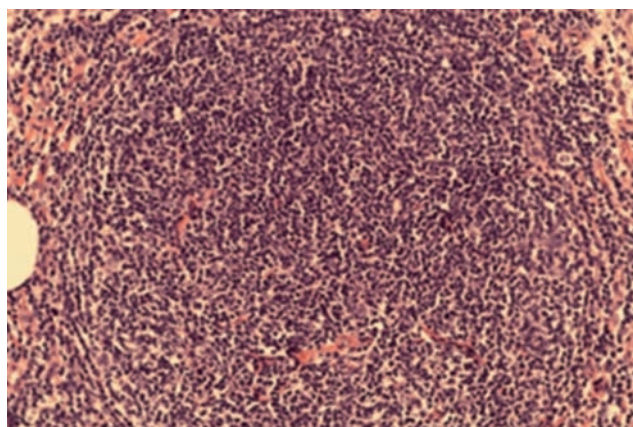


Imagen 2

Con este resultado, se solicita al laboratorio de Citomorfología la realización de un aspirado y biopsia de médula ósea como parte del estudio de extensión. En el aspirado se observa una médula normocelular (ver imagen 3), con presencia de megacariocitos, sin signos de displasia, pero disminuidos en número. A su vez, se observa una hipoplasia mieloide, que representa el 23% de la celularidad total medular, sin datos de displasia, y una marcada hipoplasia eritroide que representa un 4% de la celularidad total medular.

La médula ósea está infiltrada por células de aspecto linfoide, identificándose, desde el punto de vista citomorfológico, dos tipos. La población que más llama la atención es de gran tamaño, de aspecto blástico, con núcleos redondos con uno o dos nucléolos visibles y cromatina laxa, presentan escaso citoplasma débilmente basófilo sin presencia de grano. Representa 30.5% de la celularidad total de la médula (ver imagen 4 e imagen 5) Por otro lado, existe una segunda población de estirpe linfoide, con linfocitos de pequeño tamaño, núcleo de morfología irregular, algunos indentada o hendidos, sin nucléolos visibles, con cromatina en *grumelé*, con escaso citoplasma. Representa el 41.5% de la celularidad total (ver imagen 5 e imagen 6)

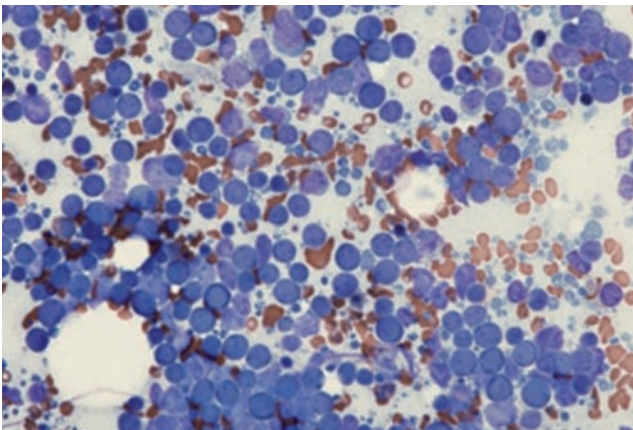


Imagen 3

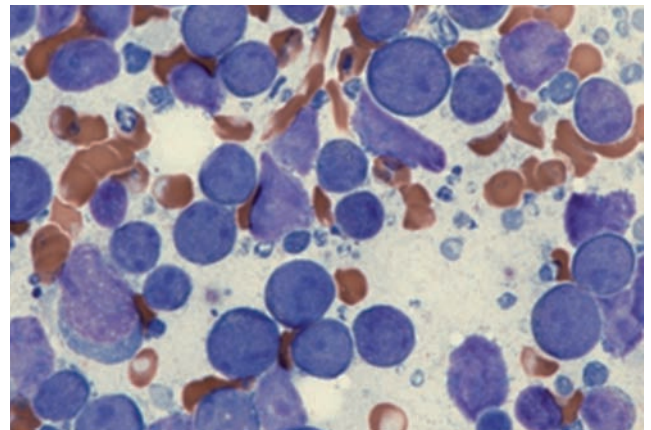


Imagen 4

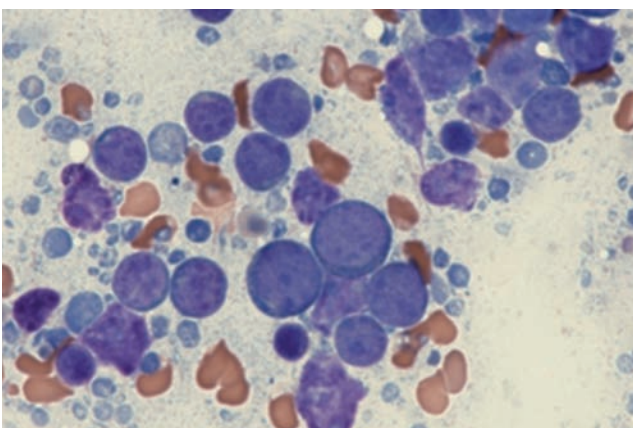


Imagen 5

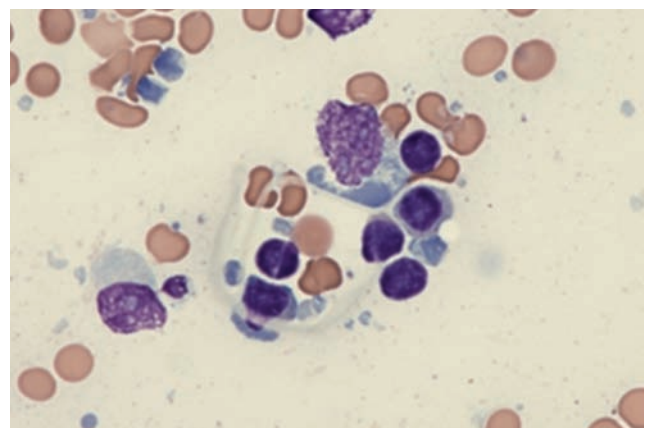


Imagen 6

El estudio citomorfológico se completó con el inmunofenotipo de médula ósea que confirmaba la doble población hallada en el aspirado. Se observan dos poblaciones, una constituida por células de gran tamaño y complejidad que parece corresponder a un linfoma agresivo B kappa CD56+. Y otra población de linfocitos pequeños B lambda, fenotípicamente distinta, compatible con un linfoma centrofolicular (CD10+, CD43-). La disparidad en

el tipo de cadenas ligeras en superficie sugiere que se trata de dos linfomas diferentes concomitantes en la médula ósea, situación denominada como “Composite lymphoma” (ver imagen 7 y tabla 1).

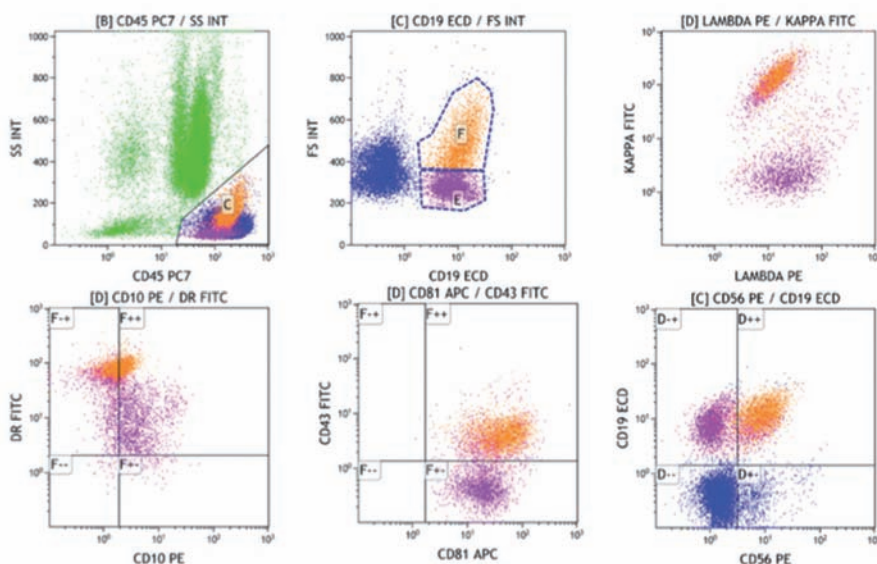
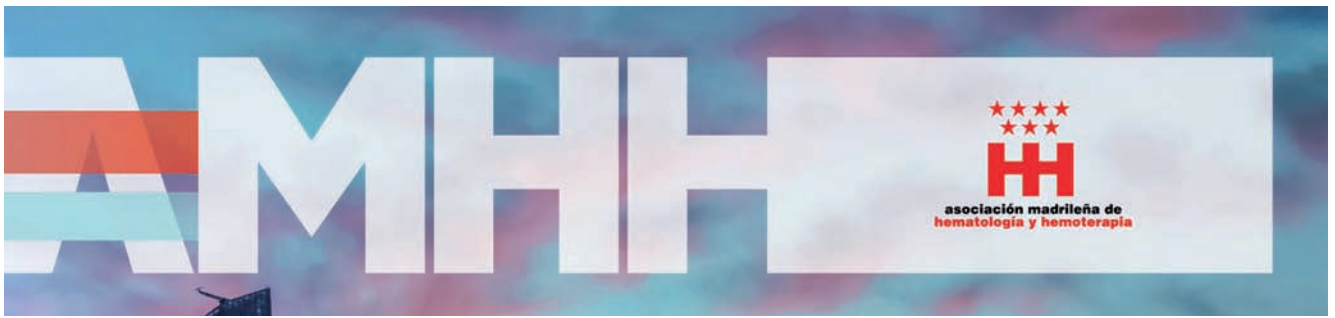


Imagen 7

Análisis sobre linfocitos FSC++/CD19+	Análisis sobre linfocitos FSC+/CD19+
Kappa + Lambda neg CD5 neg CD20 + FMC7 neg CD200 + CD23 neg DR ++ CD10 neg CD49d neg ROR1 neg CD43 + CD79b + CD81 + CD38 + CD22 + CD103 neg CD11c neg CD123 neg. CD25 neg. CD56 +	Kappa neg Lambda + CD5 neg CD20 ++ FMC7 + CD200 + CD23 + DR ++ CD10 + CD49d + ROR1 neg CD43 neg CD79b + CD81 + CD38 +d CD22 + CD103 neg CD11c neg CD123 neg. CD25 <u>neg.</u> CD56 neg



En el informe de la biopsia de médula ósea se describe una médula hematopoyética con hasta 11 espacios intertrabeculares valorables. Se observa presencia de las tres series hematopoyéticas si bien están ligeramente desplazadas por la presencia de una población linfóide que infiltra predominantemente de forma paratrabecular en hasta 7 espacios. Citomorfológicamente corresponde a una población centrocitaria y centroblástica que muestra un fenotipo CD20, CD10, CD23, BCL2, BCL6. En uno de los espacios intertrabeculares se identifica dicha población linfóide B con discreto mayor pleomorfismo y tamaño celular igualmente CD20+, que pierde CD10 y BCL2; y expresa con mayor intensidad tanto BCL6 como MUM1 *sugiriendo un componente de transformación* (el índice proliferativo Ki67 a dicho nivel es cercano al 70% y diferente al de las zonas de infiltración paratrabecular). Toda la población es TdT-. Con todo ello, el informe histológico concluye que se trata de una médula ósea hematopoyética con infiltración predominantemente paratrabecular y focalmente en agregados intertrabeculares por LINFOMA FOLICULAR CD20+, CD10+, BCL6+, CD23+, BCL2+. Donde se observa de forma minoritaria (un único espacio intertrabecular) una población linfóide B de mayor tamaño con fenotipo CD20+, BCL6+ MUM1+, CD10-, BCL2-.

Nuestra conclusión es que nos encontramos ante una médula infiltrada por un linfoma B CD56+ kappa+ de célula grande con morfología blástica junto con un linfoma B lambda+ folicular con morfología y fenotipo característico. El estudio por CMF ha permitido filiar ambas poblaciones neoplásicas de origen clonal independiente catalogando el proceso como “*Composite Lymphoma*”

BIBLIOGRAFÍA

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC; 2017.

Niino D, My Hanh LT, Miura S, Nakashima M, Iwanaga M. Incidence Patterns of Sequential or Composite Lymphoma: A Population-Based Cancer Registry Study. *Tohoku J Exp Med.* 2021 Jun;254(2):123-127. doi: 10.1620/tjem.254.123. PMID: 34193763.

James Weisberger, MD,* Wojciech Gorczyca, MD, PhD,w and Marsha C. Kinney, MDz. CD56-Positive Large B-cell Lymphoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* Volume 14, Number 4, December 2006

Yanquan Liu , Jianzhen Shen, M. Awal Issah, Tingbo Liu, Huarong Zhou and Haiying Fu. CD56-positive diffuse large B-cell lymphoma/leukemia with BCL6/MYC double-hit and multiple gene mutations: an indicator of poor prognosis? *Journal of International Medical Research* 48(5) 1–9. The Author(s) 2020 Article reuse guidelines: sagepub.com/journals-permissions DOI: 10.1177/0300060520918087 journals.sagepub.com/home/immr

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

CITOPENIAS Y ESPEJO DE MANGO

*Dra. Lucía Castilla García y Dra. Montserrat López Rubio
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid*

CASO CLÍNICO

Mujer de 76 años sin antecedentes médicos de interés que es referida a nuestro servicio como interconsulta, en enero de 2022, por anemia (hemoglobina de 98 g/L, Volumen corpuscular medio de 102×10^{-5} L) y trombopenia (30.000×10^6 plaquetas por litro), sin leucopenia ni leucocitosis ($5,7 \times 10^9$ /L) con fórmula leucocitaria normal. En el estudio de anemias no presentaba valores disminuidos de vitamina B12, ácido fólico o ferritina. Función renal normal y perfil básico de autoinmunidad negativo.

Dada la edad de la paciente se realiza un frotis de sangre periférica (FSP) y un aspirado medular (AMO).

FSP: Refuerzo de granulación. Hiposegmentación nuclear con aumento del nº de cayados. Anisotrombia con trombopenia confirmada. Anisocitosis y anisocromía con tendencia a la hipocromía. Acantocitos y algún dianocito.

AMO: Médula ósea hiper celular, de características reactivas. Trombopenia de mecanismo periférico.

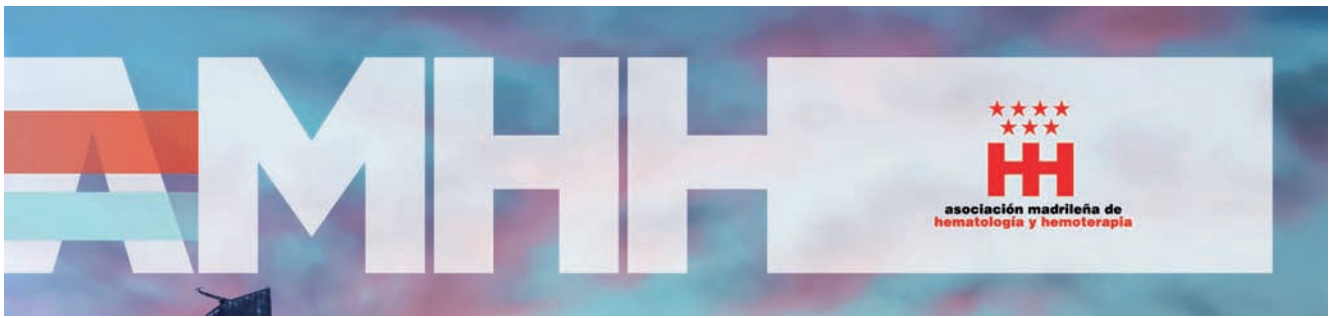
La paciente ingresa en otro centro por endocarditis con afectación valvular precisando intervención quirúrgica. Durante dicho ingreso se realiza nuevo estudio medular en el que se emite el diagnóstico de leucemia de células dendríticas.

Dado el diagnóstico la paciente decide volver a nuestro centro para completar el estudio.

Se realiza un PET-TC que refleja una captación aumentada a nivel de médula ósea y una lesión en polo renal derecha con captación patológica.

Vuelve a realizarse estudio medular en nuestro centro con los siguientes resultados:

- **AMO:** Celularidad aumentada. Megacariocitos pequeños e hipolobulados. Leve displasia eritrocitaria. Destaca una infiltración de un 10-25% de células de hábito plasmocitoide, de núcleo redondeado, excéntrico, cromatina laxa con nucléolo marcado (1-2), citoplasma débilmente basófilo, en la gran mayoría de los casos con una prolongación llamativa en espejo de mango, sin granulación. Resto del mielograma normal.
- **Biopsia de médula ósea (BMO):** Celularidad aumentada. Megacariocitos de aspecto dismórficos, de talla pequeña e hipolobulados. Infiltración en agregados nodulares intertrabeculares y focalmente intersticial por células de talla intermedia, núcleos irregulares, elongados, con uno o varios nucléolos. Mediante estudio IHQ positiva para CD45, CD68, CD123 y CD4, con expresión positiva para granzima B. Resultan negativas para CD56, MPO, TdT, Bcl2, MuM1, CD20, CD3, P53, CD34, CD117, CD2 y CD7. El índice proliferativo celular (Ki67) es bajo.
- **Inmunofenotipo (IMF):** Se detectan un 7% de células de mediano tamaño que expresan CD45d, CD123+, CD38+, HLADR+, CD4+, CD22d, CD38+ y CD43+; y estas células son negativas para marcadores citoplásmicos (TdT), marcadores de línea B madura (CD19), marcadores de línea T (CD7), marcadores mieloides-monocitos (CD13, CD11b, CD10, CD15, CD64, CD14, CD35, CD300) así como marcadores inmaduros (CD34/CD117) y CD56.
- **Cariotipo:** 46 XX
- **Panel Next Generation Sequencing (NGS) mieloide:** identifica mutaciones en los genes CBL, TET2, NF1 y SRSF2



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El principal diagnóstico diferencial se planteó entre una neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides (NBCDP) y la, por entonces no reconocida por la clasificación de la OMS como entidad definitiva, proliferación de células dendríticas plasmocitoides asociada a neoplasia mielóide. La decisión fue consensuada de manera interdepartamental con el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro y dada la morfología sin datos clásicos de agresividad como serían los nucléolos evidentes o la granulación citoplasmática, más evidente en la NBCDP, así como la ausencia de datos clínicos de afectación cutánea u ósea; el perfil inmunofenotípico e inmunohistoquímico junto con el mutacional objetivado en el panel NGS, y la evidencia de, aunque leve, displasia en 2 líneas celulares finalmente se emitió el diagnóstico de proliferación de células dendríticas plasmocitoides asociada a neoplasia mielóide.

Se ofrece inicio de tratamiento como síndrome mielodisplásico (en ese momento SMD con displasia multilineal según la OMS 2017) con azacitidina, que la paciente rechaza y abandona el seguimiento.

En 2022 la paciente ingresa en Medicina interna por cuadro de insuficiencia cardíaca y se ofrece reestablecer el seguimiento, aceptando.

En ese momento presenta leucocitosis de hasta $25 \times 10^9/L$ 105 g/L de Hb y $44 \times 10^6/L$ plaquetas.

Se realiza un nuevo estudio medular que muestra una displasia más evidente que en el previo y persistencia de las células dendríticas plasmocitoides, aunque en menor número (4-5%) que previamente.

En la BMO destaca un componente fibrótico, no evidenciado previamente, que mediante la tinción de reticulina establece un grado de mielofibrosis de 2-3. A nivel de inmunofenotipo las células dendríticas plasmocitoides (CDp) presentan positividad para CD38.

Tras ello la paciente inicia tratamiento con azacitidina previa citoreducción con hidrea. Presenta diferentes complicaciones hemorrágicas a nivel del sistema nervioso central, lo que hacen que finalmente, tras dos ciclos se suspenda el tratamiento y se mantenga una actitud conservadora con tratamiento transfusional y soporte paliativo; falleciendo finalmente la paciente en 11/2022 a causa de una hemorragia del sistema nervioso central.

DISCUSIÓN

Este caso es un ejemplo de una entidad recientemente recogida en la clasificación de la OMS como proliferación de células dendríticas plasmocitoides relacionadas con neoplasias mieloides¹.

Las células dendríticas son un grupo celular heterogéneo, derivadas tanto de progenitores mieloides como linfoides y en su desarrollo juega un papel clave la vía de FLT3. Están relacionadas tanto con la inmunidad innata como con la adaptativa y se identifican dos tipos principales². Las células dendríticas convencionales, que se encuentran en tejido linfóide periférico y su función principal es la de presentación antigénica y las células dendríticas plasmocitoides (CDp)³.

Las CDp además de servir como células presentadoras de antígenos tienen otra función esencial que es la producción de interferón alfa y I como respuesta a las infecciones virales. Estas células, bautizadas en 1999 por Cella et al⁴ deben su nombre a su citoplasma monocitoide y su aspecto plasmocítico. Recientemente se ha descrito su valor en los procesos de supresión y proliferación tumoral^{5,6}.

Las CDp se han relacionado en numerosas publicaciones con la patología mielóide⁷ y más concretamente con la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), la leucemia mielóide aguda (LMA) y los síndromes mielodisplásicos (SMD). La relación de las CDp y las patologías mieloides mencionadas no es sólo meramente morfológica si no que el perfil mutacional, así como las variantes alélicas de frecuencia son similares entre los clones de las CDp y el clon mielóide maligno en cuestión, lo que ha llevado a proponer un origen común. En el caso de la LMMC

las mutaciones más relacionadas con la proliferación concomitante de CDp son en la vía RAS y en caso de la LMA es más frecuente la mutación del gen RUNX1^{8,9,10}.

En cuanto al pronóstico que otorga esta entidad en su relación con las neoplasias mieloides, los estudios en LMMC y LMA parecen indicar que su asociación implica un peor desenlace, el cual, no obstante, puede estar relacionado con la base mutacional expresadas en estas correspondencias (RAS y RUNX1). Sin embargo, en los SMD a juzgar por los datos publicados en EHA por Wang et al¹¹ la cantidad de CDp era menor en los SMD de mayor riesgo y en su cohorte los SMD clasificados como de bajo riesgo según la clasificación IPSS que contaban con un menor número de CDp en médula ósea, mostraban una peor supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

El diagnóstico diferencial fundamental de esta nueva entidad ha de realizarse con la NBCDP. La NBCDP es un tumor de baja incidencia y de carácter muy agresivo, que típicamente afecta a la piel y al sistema nervioso central. A nivel morfológico las células son similares a las de la PCDPANM sin embargo es más frecuente la granulación citoplasmática, así como los nucleolos evidentes. El perfil inmunofenotípico puede ayudarnos en la diferenciación mediante la expresividad de CD38, CD123 y CD303; que muestran un perfil de inmunofluorescencia diferente, así como la presencia de marcadores linfoides o mieloides aberrantes en la NBCDP.

Cabe destacar que recientemente se ha publicado un caso de proliferación de CDp relacionada con neoplasia linfoides, más concretamente con leucemia linfoblástica T¹² hecho que no debe sorprendernos dado el origen de esta línea celular.

A nivel terapéutico contamos con un fármaco en investigación probado tanto en NBCDP¹³ como en casos de LMA con CDp asociada, dirigido contra CD123 con resultados prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul 22;
- Gardner A, de Mingo Pulido Á, Ruffell B. Dendritic Cells and Their Role in Immunotherapy. *Front Immunol*. 2020;11:924.
- Salah A, Wang H, Li Y, Ji M, Ou W-B, Qi N, et al. Insights Into Dendritic Cells in Cancer Immunotherapy: From Bench to Clinical Applications. *Front Cell Dev Biol [Internet]*. 2021;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.686544>
- Cella M, Jarrossay D, Facchetti F, Alebardi O, Nakajima H, Lanzavecchia A, et al. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat Med*. 1999 Aug;5(8):919–23.
- Xiao W, Goldberg AD, Famulare CA, Devlin SM, Nguyen NT, Sim S, et al. Loss of plasmacytoid dendritic cell differentiation is highly predictive for post-induction measurable residual disease and inferior outcomes in acute myeloid leukemia. *Hematologica*. 2019 Jul;104(7):1378–87.
- Sisirak V, Faget J, Gobert M, Goutagny N, Vey N, Treilleux I, et al. Impaired IFN- α production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T-cell expansion that may contribute to breast cancer progression. *Cancer Res*. 2012 Oct; 72(20):5188–97.
- Wang M, Chen Y-J, Wang L-R, Wang Y-Z, Lu J. Plasmacytoid Dendritic Cells Proliferation Coexisted with Acute Myeloid Leukemia. Vol. 131, *Chinese medical journal*. China; 2018. p. 1866–7.
- Panoskaltzis N. Dendritic cells in MDS and AML - Cause, effect or solution to the immune pathogenesis of disease? *Leukemia*. 2005;19(3):354–7.
- Lucas N, Duchmann M, Rameau P, Noël F, Michea P, Saada V, et al. Biology and prognostic impact of clonal plasmacytoid dendritic cells in chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia [Internet]*. 2019;33(10):2466–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-019-0447-3>
- Xiao W, Chan A, Waarts MR, Mishra T, Liu Y, Cai SF, et al. Plasmacytoid dendritic cell expansion defines a distinct subset of RUNX1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood [Internet]*. 2021 Mar 11;137(10):1377–91. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007897>
- Chan A, Liu Y, Devlin S, Gao Q, Baik J, Sigler A, et al. Reduced Plasmacytoid Dendritic Cell Output Is Associated with High Risk in Low-grade Myelodysplastic Syndrome. *HemaSphere*. 2022;6(2):E685.



12. Fei F, Liedtke M, Silva O. Case Report: Mature Plasmacytoid Dendritic Cell Proliferation Associated With a Lymphoid Neoplasm. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jul 6.

13. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Apr 25.

LEUCEMIA AGUDA CON CAMBIOS RELACIONADOS CON MIELODISPLASIA Y FENOTIPO MIXTO: UNA ENTIDAD DE DIFÍCIL CLASIFICACIÓN

Dr. Manuel Jorge Fernández Villalobos
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid

Varón de 78 años con antecedentes personales de sordera hereditaria, adenocarcinoma de próstata tratado con cirugía y tratamiento hormonal, pancreatitis aguda y trastorno delirante crónico.

HISTORIA ACTUAL

El paciente es valorado en urgencias ante la presencia de blastos en un hemograma control solicitado por Urología. En la analítica destaca:

Hemograma: Hb 13gr/dl, Plaquetas 168.000/mm³, Leucocitos 14300/mm³

Estudio de coagulación: Fibrinógeno de 487mg/dl con tiempos normales.

Bioquímica: Úrico 11mg/dl, LDH 834 U/L y Cr 1.45 mg/dl (FG 46 mL/h). Fórmula (%): PMN 60, monocitos 13, linfocitos 6, metamielocitos 6, mielocitos 1, blastos 14.

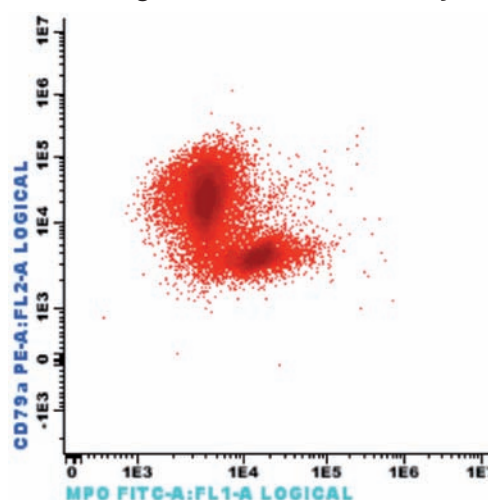
En el frotis de sangre periférica se observan rasgos displásicos, mielema, monocitosis y un 14% de células de hábito blástico, con granulación tenue o incipiente. Fórmula: Se plantean en un primer momento como opciones una Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase acelerada, una Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) tipo 2 o una Leucemia Mieloide aguda (LMA).

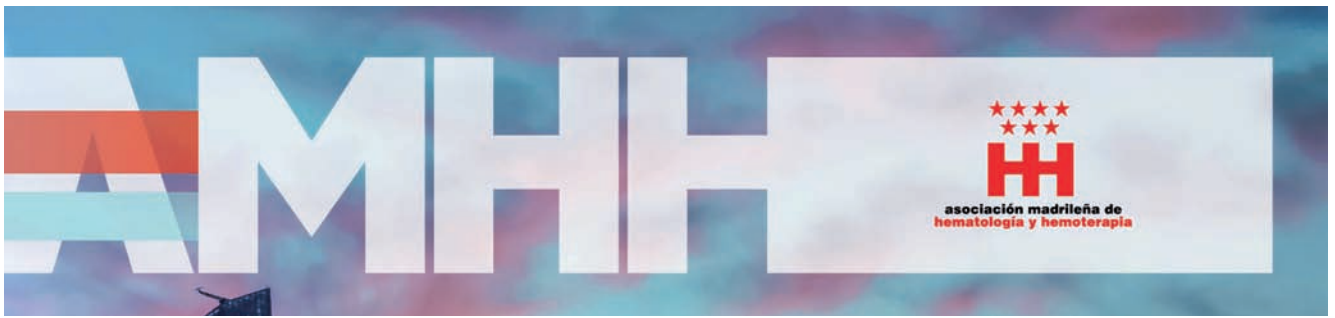
Se realiza un aspirado de médula ósea observándose una celularidad medular 3/5. La serie megacariocítica se encontraba porcentualmente preservada. Las 3 series presentaron rasgos displásicos en más del 50% de los elementos. Se identificaron un 32% de blastos mieloides que destacan por su heterogeneidad, con granulación poco evidente, tamaño intermedio, núcleos de cromatina laxa e irregular y clasmatosis. Las pruebas citoquímicas revelaron positividad para la Mieloperoxidasa en el 35% de los blastos y un 2% de positividad débil para la tinción de las esterasas inespecíficas (α -N-acetato-esterasa y α -N-butirato-Esterasa). Se concluyó el diagnóstico morfológico de Leucemia Mieloide Aguda con Cambios Relacionados con Mielodisplasia (LMA-CRMD).

EN EL ESTUDIO DE INMUNFENOTIPO

Se identificaba una población patológica, homogénea en la dispersión lateral de la luz y dentro de la región mononucleada, con expresión positiva débil del CD 45 que representaba un 33.4% del recuento leucocitario total. El estudio pormenorizado de esta población blástica mostraba positividad para marcadores blásticos CD34+(78%), CD117+(30%), HLA-DR+(79%) y marcadores típicamente mieloides MPO+(31%), CD13+(82%), CD 33++. Asimismo, se expresaba con intensidad CD10++(51%), CD19+(100%), CD22 cito+, CD79acito+(66%), IgM cito+(42%), marcadores típicos de serie B. Por otra parte, presentaba Tdt+ y negatividad para el panT CD3cito. Estos datos, confrontados con las clasificaciones de la

Figura 1. Citometría de flujo.





OMS y de EGIL, resultaban en un inmunofenotipo compatible con leucemia aguda de fenotipo mixto B/mieloide (Fig 1).

En el cariotipo se detectó en todas las metafases el reordenamiento 9:22 (que implicaría la fusión de BCR-Abl) y en 12/20 metafases analizadas se observó una monosomía del cromosoma 7: 46 XY, t (9;22)(q34;q11.2)/ 46, XY, -7, t (9;22) (q34;q11.2)/, + mar[12].

En el estudio molecular se detectó sobreexpresión de WT1 (25.7%) y positividad para BCR-Abl1 (34%). El FISH fue negativo para los reordenamientos estudiados: t(11;var), del17p(13.1); MECOM break-apart; t(6;9); NUP98. No se encontraron alteraciones en NPM1, FLT3 ni en el estudio de microdeleciones de leucemia linfoblástica (LAL) que incluyó IKAROS, PAX5, ETV6, RB1, EBF1, BTG1 y Xp22.33. La NGS no encontró otras alteraciones sobreañadidas.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

“Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia de fenotipo mixto B/mieloide”.

Evolución:

Debido a la presencia de BCR/abl1 y la edad del paciente se decidió tratamiento según protocolo PETHEMA LAL 070-PH para LAL Ph+ en pacientes frágiles que inició en noviembre 2022. Se descartó infiltración del sistema nervioso central. En enero 2023 se sustituyó imatinib por dasatinib por toxicidad cutánea probablemente relacionada. Las evaluaciones cuantitativas del transcrito BCR-Abl1 han sido favorables, con descenso del transcrito de BCR-Abl1 del 26% al diagnóstico hasta 0.13% en la última reevaluación en febrero de 2023.

Discusión:

Las leucemias agudas de linaje ambiguo (LALA) o fenotipo mixto (LAFM) representan el 2-5% de todas las leucemias agudas. Pueden ser bifenotípicas, cuando los blastos expresan marcadores de ambas líneas, o bilineales cuando coexisten dos líneas de blastos de linaje distinto¹.

Parece ser que el origen de esta enfermedad tiene lugar en la alteración de la *stem-cell* a nivel muy inicial por lo que aún retiene potencial de diferenciación multilínea y esto le confiere su gran plasticidad fenotípica. Esta entidad frecuentemente asocia una gran diversidad de alteraciones citogenéticas, tan sólo un 20% de ellas presentan cariotipo normal. Algunos reordenamientos de genes definen entidades específicas dentro de las LALA, como es el caso de nuestro paciente, con fusión del BCR-Abl^{2,3}.

Debido al éxito relativo que han tenido los esquemas de tratamiento de LAL pediátricos, a día de hoy se prefiere usar esquemas de este tipo también en adultos. No obstante, el beneficio terapéutico de este abordaje es significativamente menor en adultos, donde los esquemas de quimioterapia de LAL son menos intensivos y se requiere del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos para equiparar los resultados a los pediátricos¹.

Por otra parte, las LMA-CRMD son mucho más frecuentes asociando, por lo general, respuestas pobres a los regímenes terapéuticos habituales. En la última clasificación de la OMS (2022) desaparece el criterio morfológico para establecer el diagnóstico de esta entidad, realizándose bien en base a los antecedentes de síndrome mielodisplásico (SMD) o síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa (SMD/SMP) previos, bien en base a las alteraciones genéticas demostradas. A la espera del texto completo de las nuevas clasificaciones, no está claro cómo clasificar los casos infrecuentes en los que coexisten características de LALA/LAFM y LMA-CRMD. Según la revisión de la 4ª edición de la OMS (2017), las LALA/LAFM que presentan cambios relacionados con mielodisplasia deben clasificarse como tal añadiendo la caracterización inmunofenotípica al final. Datos de estudios retrospectivos demuestran que existe una tendencia a clasificar erróneamente las LALA/LAFM como tales pese a que presenten alteraciones citogenéticas diagnósticas de LMA-CRMD. Este fenómeno pudiera estar en relación con la rareza de esta entidad, así como al escaso énfasis sobre esta cuestión realizado en las clasificaciones³.



MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

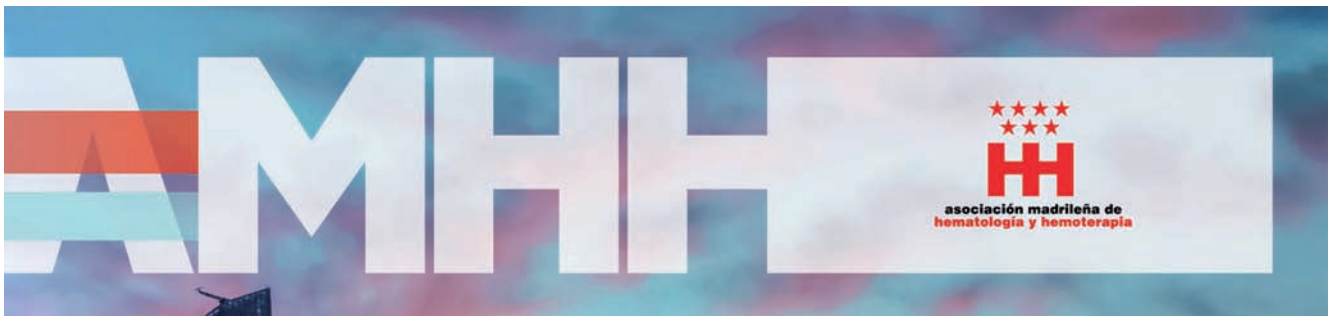
XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

El mayor conocimiento sobre las bases moleculares de estas entidades está permitiendo atestiguar las diferencias biológicas de ambas entidades. Mientras que las LMA-CRMD tienden a acumular mutaciones en genes concretos como en TP53, ASLX y SRSF2, entre otros, las LALA/LAFM parecen tener perfiles genómicos mucho más heterogéneos y completamente diferentes a las LMA-CRMD. A medida que la capacidad de realizar estudios moleculares masivos se vaya universalizando, éstos permitirán diferenciar las diversas entidades biológicas y escoger los tratamientos más adecuados para este subgrupo de pacientes^{4,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander, T. B., & Orgel, E. (2021). Mixed Phenotype Acute Leukemia: Current Approaches to Diagnosis and Treatment. *Current oncology reports*, 23(2), 22.
2. Alexander, T. B., et al. (2018). The genetic basis and cell of origin of mixed phenotype acute leukaemia. *Nature*, 562(7727), 373–379.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 201
4. Wang, Q. et al.(2023). Integrative genomic and transcriptomic profiling reveals distinct molecular subsets in adult mixed phenotype acute leukemia. *American journal of hematology*, 98(1), 66–78.
5. Kang, D et al. (2022). Genetic Characteristics According to Subgroup of Acute Myeloid Leukemia with Myelodysplasia-Related Changes. *Journal of clinical medicine*, 11(9), 2378.



ERITROPATOLOGÍA

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS. NUEVOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Dra. María Argüello Marina¹, Dra. Lucía Castilla García²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, ²Servicio de Hematología y Hemoterapia

¹Hospital U. de Guadalajara / ² Hospital U. Príncipe de Asturias

Las anemias hemolíticas congénitas (AHC) son un conjunto de trastornos de base genética caracterizados por una destrucción precoz de los hematíes, con características clínicas y analíticas similares.

Pueden deberse a anomalías de la membrana, a déficits enzimáticos, o a alteraciones de la hemoglobina (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las Anemias Hemolíticas Congénitas

MEMBRANOPATÍAS
Defectos estructurales de la membrana <ul style="list-style-type: none"> ● Esferocitosis hereditaria ● Eliptocitosis congénita ● Ovalocitosis congénita ● Acantocitosis congénita
Defectos de permeabilidad de la membrana <ul style="list-style-type: none"> ● Estomatocitosis congénita ● Xerocitosis congénita
ENZIMOPATÍAS
<ul style="list-style-type: none"> ● Déficit de glucosa-6-fosfato-DH ● Déficit de piruvato Kinasa ● Otras enzimopatías
HEMOGLOBINOPATÍAS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobinopatías estructurales 2. Talasemias

Su diagnóstico se basa en los antecedentes familiares, la historia clínica y los hallazgos de laboratorio, aunque el diagnóstico definitivo suele requerir estudios especializados. La exposición de hoy versa sobre los distintos métodos de laboratorio disponibles hoy en día, y para ello, utilizaremos como hilo conductor el siguiente caso clínico.

Se trata de un hombre de 63 años derivado a la consulta de hematología para estudio de hemólisis sin anemia,

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

de larga evolución. Como únicos antecedentes, presentó una colelitiasis que requirió colecistectomía a la edad de 60 años, y una hiperferritinemia con una mutación H63D en heterocigosis.

HEMOGRAMA

ANEMIA

No siempre está presente y el grado es variable.

Puede ser normocítica y normocroma, como en el caso de las enzimopatías o hemoglobinopatías estructurales.

Por otro lado, en equipos capaces de medir directamente la concentración de hemoglobina (además de calcularla), se puede observar un incremento del porcentaje de hiperchromos (cuando hay esferocitos).

En cualquier caso, se trata siempre de una anemia regenerativa, con un incremento en el recuento de la fracción de reticulocitos inmaduros en sangre periférica. Esta reticulocitosis, puede dar lugar, en algunos casos, a una falsa macrocitosis en el hemograma.

FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

En las extensiones de sangre periférica puede hacerse una primera aproximación diagnóstica bastante precisa. La visualización cuidadosa de la serie roja, haciendo especial hincapié en la búsqueda de formas características de cada entidad (esferocitos, eliptocitos, acantocitos, estomatocitos...) son de vital importancia para encaminar el diagnóstico de la entidad. Además, la policromatofilia suele ser un hallazgo prácticamente constante.

En el caso de nuestro paciente, el hemograma mostró macrocitosis con marcada reticulocitosis, sin anemia, con incremento de la CHCM, así como un descenso de la haptoglobina e incremento de bilirrubina a expensas de bilirrubina indirecta como signos bioquímicos de hemólisis. El test de Coombs fue negativo. El FSP mostró aislados estomatocitos y excentrocitos.

Llegados a este punto, y sin datos analíticos sugerentes de MAT ni antecedentes que pudieran justificar una hemólisis mecánica, se solicitaron una CMF para descartar HPN, un test de resistencia globular osmótica para filiar una posible membranopatía, y un HPLC para descartar hemoglobinopatía estructural.

HPLC

Cromatografía líquida de alta eficiencia que permite la clasificación en fracciones de Hb obteniendo subfracciones y variantes de la misma. Se trata de un método de separación de proteínas mediante la hemólisis de la muestra y separación de sus distintos componentes en una columna de resinas de intercambio iónico. Las distintas proteínas se liberan a una presión determinada y se mide el tiempo de elución o migración, que va a depender de las distintas propiedades físicas de la hemoglobina, como la carga de la superficie y el grupo hidrófilo. Nos permite detectar hemoglobinopatías.

RESISTENCIA GLOBULAR OSMÓTICA (RGO)

Consiste en enfrentar los eritrocitos del paciente a un medio hipotónico, midiendo la capacidad de los mismos para incorporar una cierta cantidad de agua antes de lisarse. De este modo se mide de forma indirecta la razón volumen/superficie.

Se realiza mediante espectrofotometría midiendo la cantidad de Hb liberada por los eritrocitos suspendidos en distintas soluciones de NaCl hipotónicas.

Típicamente, la RGO está disminuida en esferocitosis hereditaria, y aumentada en talasemias y anemia drepanocítica.

Pese a haber sido históricamente considerada el gold standard para el diagnóstico de esferocitosis hereditaria,



la sensibilidad de la prueba de RGO es de aproximadamente un 70%, aumentando al 80% en muestras incubadas a 37°C durante 24h. La incubación pone de manifiesto esferocitosis leves que pueden dar una lectura inmediata normal, mientras que después de 24 horas ya tienen menos ATP y son más frágiles.

Además, la prueba de fragilidad osmótica es normal a menos que los esferocitos constituyan de un 1 a un 2% de la población de eritrocitos, con lo que es frecuente que los pacientes con esferocitosis hereditaria leve tengan un resultado de RGO normal (sensibilidad reducida hasta aproximadamente un 65%).

Volviendo al caso de nuestro paciente, tanto el test citométrico de HPN como la RGO o la HPLC fueron negativas, con lo que se prosiguió el proceso diagnóstico mediante la medición de eosina 5'-maleimida mediante citometría de flujo (CMF).

EOSINA 5'-MALEIMIDA

El test de unión de eosina 5'-maleimida (EMA) es una prueba de citometría de flujo que mide la fluorescencia emitida por el reactivo al unirse al complejo proteico Banda 3 de la membrana del eritrocito, más concretamente a la lisina 430 del dominio extracelular de la proteína Banda 3. Una disminución de la intensidad de la fluorescencia emitida por EMA inferior al 75-80 % del valor normal (eritrocitos de control) indica disminución del contenido de esta proteína en los eritrocitos. Esto no implica necesariamente una mutación en un gen codificante para la proteína Banda 3 como causa desencadenante de la enfermedad diagnóstica, puesto que, al tratarse de la proteína estructural más abundante en la membrana del glóbulo rojo, cualquier mecanismo que suponga una pérdida de membrana conllevará una menor expresión de Banda 3 en la membrana, y, por tanto, una menor fluorescencia en la prueba de citometría de flujo.

La sensibilidad de esta prueba en el caso concreto de la esferocitosis congénita asciende a 93%, con una especificidad del 98%, independientemente del tipo y la cantidad de defecto molecular y del fenotipo clínico.

El resultado del análisis mediante 5'EMA por CMF fue normal, con lo que, finalmente, se envió una muestra para estudio genético y estudio mediante ectacitometría.

ESTUDIO GENÉTICO

La secuenciación de genes que codifican proteínas de membrana de los glóbulos rojos es un método de diagnóstico imprescindible en muchos casos y con una altísima sensibilidad y especificidad para detectar mutaciones en pacientes afectados por diversos trastornos de la membrana eritrocitaria. Algunos autores defienden que el estudio molecular debería integrarse como criterio diagnóstico de las membranopatías, ya que puede vencer las limitaciones de otros métodos diagnósticos en determinados contextos, como pueden ser los pacientes transfundidos, esplenectomizados, neonatos con alta concentración de HbF, pacientes con ferropenia, anemia hemolítica adquirida o incremento de reticulocitos tras una crisis aplásica.

Actualmente se realiza mediante NGS utilizando paneles que cubren el estudio de la mayoría de los genes implicados en las AHC.

Se trata de una opción atractiva con un coste razonable, un tiempo de espera aceptable, una menor complejidad del análisis de datos comparado con la secuenciación masiva, y una mejor cobertura de las regiones de interés con menor incidencia de hallazgos incidentales. Aun así, no siempre se detectan mutaciones patogénicas o benignas. Se puede dar la situación en la que encontremos una mutación probablemente patogénica o de significado incierto.

En el caso de nuestro paciente, se identificó en el panel de genes una mutación de significado incierto en heterocigosis en PIEZO1, descrita en la literatura como causa de xerocitosis hereditaria. Para buscar más datos que apoyasen el diagnóstico y tratar de confirmar la sospecha diagnóstica tras los resultados de la biología molecular, se llevó a cabo un análisis por ectacitometría de una nueva muestra del paciente.

ECTACITOMETRÍA

La ectacitometría es una técnica que mide el potencial de deformación de una población de eritrocitos en un gradiente osmótico. En condiciones fisiológicas, los glóbulos rojos se deforman hasta adoptar una forma elipsoide para poder atravesar los capilares más pequeños o los microporos de los cordones de Bioroth en el bazo. La ectacitometría trata de imitar este proceso sometiendo al eritrocito a un gradiente osmótico creciente. El ectacitómetro actúa como un difractor láser, midiendo la dispersión de la luz a medida que la célula se va sometiendo a las diferentes fuerzas de corte. El resultado se refleja en un gráfico que muestra la cantidad de deformabilidad en el eje y, y la osmolalidad en el eje x. Así, la curva que se dibuja refleja en su conjunto las propiedades biomecánicas de los glóbulos rojos, incluida la fragilidad osmótica, la relación superficie-volumen, la flexibilidad del citoesqueleto y la viscosidad citoplasmática. De este modo, se han empezado a caracterizar distintas gráficas, siendo cada tipo característica de una afección concreta.

En nuestro caso, la gráfica obtenida en la ectacitometría ayudó a apoyar el diagnóstico de xerocitosis hereditaria, junto con el resultado del estudio molecular y los resultados previamente publicados en la literatura. Así mismo, se trata de un método diagnóstico que es capaz de diferenciar entre una esferocitosis hereditaria y una anemia hemolítica adquirida, y del mismo modo puede ayudar a enfocar el siguiente paso diagnóstico si se realiza de manera más precoz, puesto que una ectacitometría normal puede orientar hacia un panel de genes de defecto enzimático, mientras que una ectacitometría alterada indicaría la realización de un panel de genes diseñado para el diagnóstico de membranopatías.

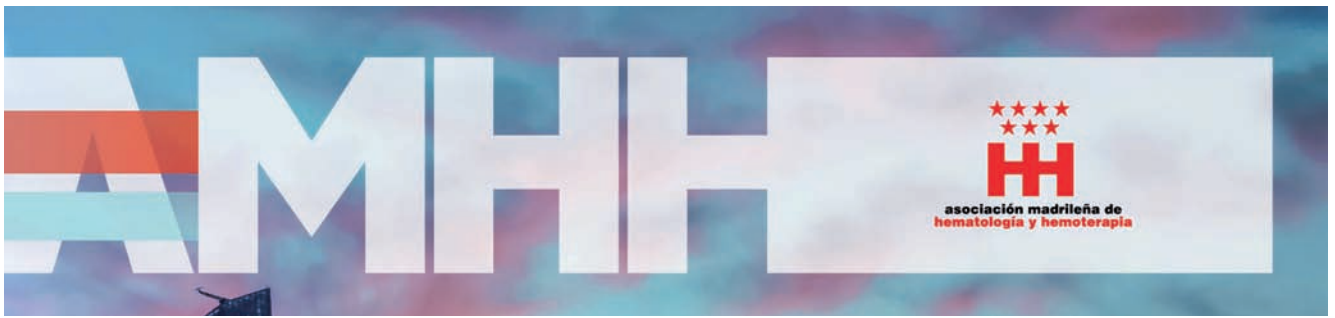
En resumen, las anemias hemolíticas congénitas pueden ser relativamente asequibles al diagnóstico morfológico en los casos de expresión florida. Además, muchos de los pacientes afectados tienen antecedentes familiares positivos que pueden ayudarnos a enforcar el diagnóstico. Sin embargo, existen las mutaciones de novo, y los fenotipos clínicos son extremadamente variables, yendo desde pacientes asintomáticos a otros gravemente afectados.

Además, el propio cuadro clínico es común a distintos tipos de anemias hemolíticas congénitas, pero el diagnóstico específico es crucial para poder implementar un manejo adecuado. Claro ejemplo de ello es el paciente caso, finalmente diagnosticado de xerocitosis congénita, entidad donde la esplenectomía está claramente contraindicada por el alto riesgo de trombosis que conlleva en este tipo concreto de paciente.

Por lo tanto, hay que destacar la importancia de un proceso diagnóstico integrado y ordenado, combinando las distintas pruebas diagnósticas de las que disponemos hoy en día, hasta alcanzar el diagnóstico con el mayor grado de certeza antes de implementar un manejo clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Picard V, Guitton C, et al. Clinical and biological features in PIEZO1-hereditary xerocytosis and Gardos channelopathy: a retrospective series of 126 patients. *Haematologica*. 2019 Aug;104(8):1554-1564. doi: 10.3324/haematol.2018.205328. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30655378; PMCID: PMC6669138.
2. Lazarte Sandra Stella, Leri de Nofal Mónica, Jiménez Cecilia, Haro Ana Cecilia, Burgos Mariana, Issé Blanca. Resistencia osmótica eritrocitaria en el diagnóstico de anemias hereditarias en Tucumán, Argentina. *Acta bioquím. clín. latinoam*. [Internet]. 2012 Dic [citado 2023 Mar 10]; 46(4). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572012000400007&lng=es.
3. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortelezzi A, Barcellini W, Zanella A. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica*. 2012 Apr;97(4):516-23. doi: 10.3324/haematol.2011.052845. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22058213; PMCID: PMC3347664.
4. King MJ, Telfer P, MacKinnon H, et al. Using the eosin-5-maleimide binding test in the differential diagnosis of hereditary spherocytosis and hereditary pyropoikilocytosis. *Cytometry B Clin Cytom*. 2008 Jul;74(4):244-50. doi: 10.1002/cyto.b.20413. PMID: 18454487.



5. Kim Y, Park J, et al. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. *Blood Res.* 2017 Jun;52(2):84-94. doi: 10.5045/br.2017.52.2.84. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28698843; PMCID: PMC5503903.
6. Crisp RL, Solari L, et al. A prospective study to assess the predictive value for hereditary spherocytosis using five laboratory tests (cryohemolysis test, eosin-5'-maleimide flow cytometry, osmotic fragility test, autohemolysis test, and SDS-PAGE) on 50 hereditary spherocytosis families in Argentina. *Ann Hematol.* 2011 Jun;90(6):625-34. doi: 10.1007/s00277-010-1112-0. Epub 2010 Nov 16. PMID: 21080168.
7. Fermo E, Vercellati C, Bianchi P. Screening tools for hereditary hemolytic anemia: new concepts and strategies. *Expert Rev Hematol.* 2021;14(3):281-92.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
9. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica.* 2016;101(11):1284-94.
10. Parrow NL, Violet PC, Tu H, Nichols J, Pittman CA, Fitzhugh C, Fleming RE, Mohandas N, Tisdale JF, Levine M. Measuring Deformability and Red Cell Heterogeneity in Blood by Ektacytometry. *J Vis Exp.* 2018 Jan 12;(131):56910. doi: 10.3791/56910. PMID: 29364234; PMCID: PMC5908551.

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

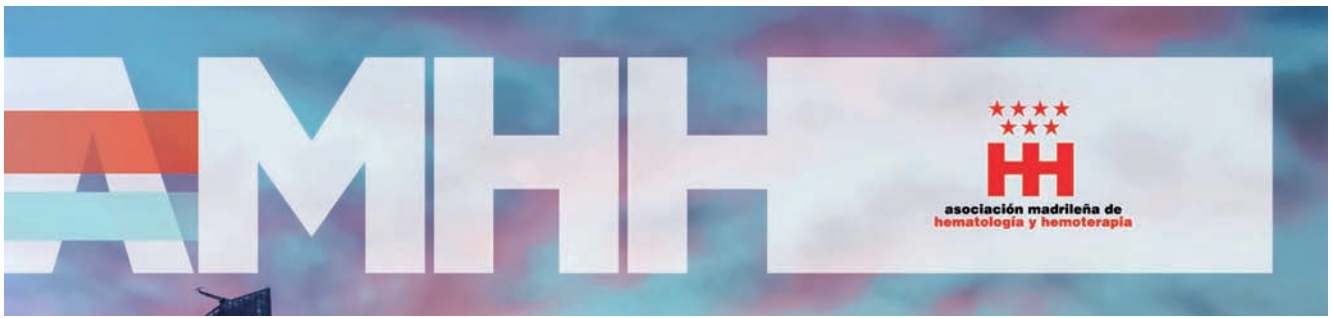
Dra. Marta Morado Arias
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario La Paz, Madrid

Entendemos por enfermedad de células falciformes (ECF), un conjunto de entidades clínicas que tiene un genotipo común: el cambio de adenina por timina en el nucleótido 20 del gen *HBB* que codifica para la cadena beta-globina en al menos uno de los alelos. Las formas clínicas más graves son aquellas homocigotas para dicho cambio, mientras que formas de clínica más moderada se observan en los casos en que dicha variante se asocia en heterocigosis compuesta con otras variantes de hemoglobinas (HbC, HbE, β^0 o β^+ talasemia, etc). El cambio de aminoácido glutámico por valina hace que la HbS polimerice en situaciones de baja presión de oxígeno, dependiendo de la concentración de Hb Fetal y de la hidratación celular. Esta polimerización desencadena por un lado, hemólisis con depleción de óxido nítrico y vasoconstricción, y por otro, adhesión/agregación celular por adhesión de los hematíes falciformes y los leucocitos activados al endotelio celular, a lo que se añaden las plaquetas activadas. Esta agregación produce obstrucción vascular en la microcirculación e isquemia distal, sobre fondo inflamatorio. Cuando la obstrucción se resuelve, la reperusión posterior contribuye al daño tisular al difundir distalmente las sustancias inflamatorias y los radicales libres de oxígeno.

La ECF es una enfermedad cuya clínica, aunque depende del genotipo, afecta de forma aguda y crónica a todos los órganos y sistemas, afectando de forma evidente a la cantidad y calidad de vida de los pacientes. Las crisis de dolor agudo o crisis vaso-oclusivas (CVO) son la principal causa de ingreso y/o de consulta médica de los pacientes y deben ser tratadas de forma precoz (en 30 min.) y efectiva (con opiáceos) desde los servicios de urgencias. Otras complicaciones agudas pueden ser potencialmente letales (síndrome torácico agudo, secuestro esplénico o hepático, síndrome hiperhemolítico, etc.) por lo que deben ser conocidas y correctamente tratadas. Más allá de las complicaciones agudas, los ciclos continuos de obstrucción y reperusión producen inflamación lesión tisular y estrés oxidativo, que lesiona de forma permanente la función de todos los órganos. Las complicaciones crónicas más frecuentes afectan la función renal (microalbuminuria, proteinuria, fracaso renal), pulmonar (hipertensión), cardíaca (HTA, hemosiderosis cardíaca), neurológica (infartos cerebrales silentes, dolor crónico neuropático), hepática (sobrecarga férrica), ocular (retinopatía), genitourinaria (priapismo crónico, infertilidad) u ósea (necrosis avascular). Esto implica que el manejo de estos pacientes deba ser sistemático, completo y multidisciplinar. El grupo español de Eritropatología ha editado en 2021 una guía para el manejo de la enfermedad falciforme que recoge los aspectos principales del seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

En el momento actual, el único tratamiento curativo de la enfermedad de células falciformes es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y, posiblemente, la terapia génica podrá serlo en un futuro no muy lejano. Estas terapias no están disponibles para la mayoría de los pacientes por lo que son necesarios otros tratamientos que prevengan o mejoren el daño orgánico asociado a esta enfermedad y eviten o reduzcan las CVO. Durante años, la hidroxiurea (HU) ha sido el único fármaco disponible. Su eficacia ha sido ampliamente demostrada y debería ser el tratamiento de elección de todos los pacientes con ECF independientemente del número de CVO. Sin embargo, en torno a un 20-25% de pacientes no consiguen control clínico a pesar de la toma correcta a dosis máximas toleradas. Por ello, se están investigando múltiples moléculas, dirigidas frente a los distintos mecanismos fisiopatogénicos implicados.

Estos nuevos fármacos ejercen su acción a través de inhibición de la polimerización de la HbS (inductores de



HbF, modificadores de la hidratación y/o de la afinidad por el oxígeno) o de la interacción celular (inhibidores de selectinas, heparinas de bajo peso molecular, inmunoglobulinas, betabloqueantes, etc), o mediante efectos antiinflamatorios (inhibidores de células NK o de prostaglandinas/leucotrienos, anti IL-1, estatinas, ácidos grasos omega 3, inhibidores del complemento, etc), vasodilatadores (L-arginina, activadores de la guanilato ciclasa, inhibidores de las fosfodiesterasas, antagonistas del receptor A de la endotelina), antioxidantes (L-glutamina, N-acetil cisteína) y anticoagulantes/antiagregantes.

Crizanlizumab (Adakveo®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe de forma selectiva la P-selectina. El ensayo SUSTAIN fase II evaluó la eficacia de dos dosis de este fármaco (2,5mg/kg ó 5mg/kg) administradas mensualmente por vía intravenosa en 198 pacientes con varios fenotipos falciformes, frente a placebo. Crizanlizumab a dosis altas redujo de forma significativa la tasa anual de CVO un 45% (63% si no eran complicadas) duplicando el tiempo hasta tener una segunda y una tercera crisis. Este fármaco ha sido autorizado en 2019 por la FDA para la reducción de CVO en pacientes con ECF mayores de 16 años. En Europa, la EMA lo ha autorizado en 2020 y desde diciembre de 2022 puede ser utilizado en España.

Voxelotor (Oxbryta®) es una molécula capaz de estabilizar la Hb en fase oxigenada formando un enlace covalente con la valina amino-terminal de la cadena α -globina, lo que impide la polimerización. Los resultados del ensayo HOPE (fase III, aleatorizado con dos dosis frente a placebo) en 274 pacientes, demostraron que administrado oral a dosis altas (1500mg/d) era capaz de incrementar un mínimo de 1,1g/dL la Hb en el 51% de los pacientes, frente al 7% del grupo placebo. A pesar de la mejoría de la anemia, las tasas de CVO fueron similares al grupo placebo. Este fármaco ha sido autorizado en 2019 por la FDA y en 2022 por la EMA para el tratamiento de pacientes con ECF mayores de 12 años.

El avance en la búsqueda de tratamientos cuyos efectos mejoren la cantidad y calidad de la vida de los pacientes con ACF es exponencial. Aunque actualmente sean pocos los aprobados, la cantidad ingente de ensayos clínicos, posibilitará que ésta disponibilidad sea mayor en los próximos años. La elección del fármaco a utilizar en cada paciente dependerá de su fenotipo clínico (vaso-oclusivo versus hemolítico), teniendo en cuenta los posibles efectos adversos de los nuevos medicamentos. En el momento actual se carece de recomendaciones definitivas aceptadas internacionalmente, debido en parte a la distinta disponibilidad de estos nuevos medicamentos en las diferentes partes del mundo. Como conceptos generales, y suponiendo que estuvieran disponibles todos los medicamentos, los pacientes con predominio de las complicaciones vaso-oclusivas podrían beneficiarse del uso de HU, crizanlizumab (o L-glutamina en USA), mientras que aquellos con complicaciones derivadas de la hemólisis (incluyendo la vasculopatía), podrían beneficiarse de HU y voxelotor. Es probable que la combinación de varios fármacos con distintos mecanismos de acción pueda ofrecer mayores ventajas. Queda por demostrar que los nuevos fármacos, aparte de mejorar la clínica, tengan efecto sobre el daño orgánico a largo plazo. A pesar de todas las limitaciones, se abre un amplio y variado abanico de terapias farmacológicas cuya finalidad última será mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes con ECF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de enfermedad de células falciformes. 2021. Ed: Medea. Coordinación: López Rubio M, Morado Arias M, Ricard Andrés MP, Villegas Martínez A.
2. Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle cell disease. A review. JAMA 2022; 328: 57-68.
3. Rai P, Desai PC, Ataga KI. The evolving landscape of drug therapies for sickle cell disease. Hematol Oncol Clin N Am 2022; 36: 1285-1312.
4. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. J Hemato Oncol 2022; 15:20.
5. Lee MT, Ogu UO. Sickle cell disease in the new era: advances in drug treatment. Transfus Apher Sci 2022; 61: 103555.



MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

6. Pace BS, Starland-Davenport A, Kutlar A. Sickle cell disease: progress towards combination drug therapy. *Br J Haematol.* 2021; 194: 240-251.

7. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(5):429-39.

8. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2019; 381(6):509-19.



INCORPORANDO LAS NUEVAS CLASIFICACIONES OMS 2022

PATOLOGÍA MIELOIDE AGUDA

Dr. Juan Manuel Alonso-Domínguez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

En esta ponencia abordaremos las nuevas clasificaciones diagnósticas de la leucemia mieloide aguda (LMA). Como todos sabemos, la clasificación diagnóstica de la LMA, como la de otras neoplasias mieloides y linfoides, se hacía siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (WHO, por las siglas en inglés de World Health Organization). En 2022 la WHO publicó una nueva actualización de sus guías de diagnóstico de neoplasias hematológicas. Lamentablemente, en la actualidad no son las únicas guías de consenso internacional de las que disponemos ya que de manera concomitante fueron publicadas las guías de la clasificación de consenso internacional (ICC, por las siglas en inglés de International Consensus Classification). Algunos expertos decidieron realizar estas otras guías de consenso internacional sin el amparo de la WHO al no ser posible la colaboración de un comité clínico asesor externo como venía siendo habitual en las anteriores actualizaciones de las clasificaciones diagnósticas.

En los últimos años con la introducción de la secuencia masiva en la práctica asistencial tenemos un conocimiento cada vez más profundo de la base molecular de la LMA. Esto ha llevado a que ambas clasificaciones diagnósticas concedan un mayor peso a estas alteraciones genético-moleculares. La tabla 1 (pág 58) puede resultar de mucha utilidad para valorar las similitudes y diferencias entre ambas clasificaciones.

El cambio más importante que han realizado ambas clasificaciones es disminuir el dintel de blastos requerido para el diagnóstico de una LMA que habitualmente era del 20% (previamente no se requería dintel únicamente para los reordenamientos *PML::RARA*, *RUNX1::RUNX1T1* o *CBFB::MYH11*). La ICC en el caso de LMA con alteraciones genéticas recurrentes (AGR) ahora requiere de un 10% de blastos salvo en la LMA *BCR::ABL1* (por no confundirla con una leucemia mieloide crónica). Para el resto de LMA que no se engloban en las LMA con AGR sigue estableciendo un dintel del 20%. No obstante aquellos casos con blastos entre el 10-20% recomienda denominarlos como SMD-LMA y que los pacientes se puedan beneficiar de tratamientos de ambas patologías. Por su parte la WHO especifica que en el caso de las LMA con AGR no será necesario un dintel específico de blastos. Es decir con cualquier cifra de blastos mieloides se podrá diagnosticar de LMA en caso de detectar las AGR. Sin embargo, requiere de un 20% de blastos en el caso de las LMA *BCR::ABL1* y de la LMA con mutación de *CEBPA* así como el resto de las LMA sin AGR. La evidencia que ha motivado la reducción del dintel de blastos ha sido el similar comportamiento clínico con una reducida expectativa de vida que presentan pacientes de LMA o SMD con las mismas AGR.

Tanto la WHO como la ICC describen una serie de categorías diagnósticas definidas por la presencia de AGR, ya sean citogenéticas o moleculares. Por tanto, la presencia de estas AGR condiciona la clasificación de la LMA en estas categorías. Estas alteraciones son *driver*, es decir condicionan el desarrollo de la LMA y son mutuamente excluyentes, es decir, cada LMA presenta de manera habitual sólo una de ellas. No obstante, sí será posible encontrarlas conjuntamente con alteraciones que condicionan otros diagnósticos no englobados en estas AGR. Es decir no encontraremos de manera habitual por ejemplo un reordenamiento *RUNX1::RUNX1T1* junto a una mutación de *NPM1* sin embargo sí que podríamos encontrar cualquiera de estas alteraciones con las mutaciones

Tabla 1

WHO ^a	ICC ^a
LMA con alteraciones genéticas recurrentes (no dintel de blastos mínimo requerido excepto para las entidades indicadas)	LMA con alteraciones genéticas recurrentes (requiere un 10% de blastos para ser diagnosticada)
LPA con reordenamiento PML::RARA	LPA con t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA ^b
LMA con reordenamiento RUNX1::RUNX1T1	LMA con t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1
LMA con reordenamiento CBFβ::MYH11	LMA con inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFβ::MYH11
LMA con reordenamiento DEK::NUP214	LMA con t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214
LMA con reordenamientos de KMT2A	LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A ^c
LMA con reordenamientos de MECOM	LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11) ^d
LMA con reordenamientos de BCR::ABL1 (≥20% blastos) ^e	LMA con t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 ^e (≥20% de blastos) ^e
LMA con mutación de NPM1	LMA con NPM1 mutado
LMA con mutación de CEBPA (≥20% blastos) ^f	LMA con mutación <i>in-frame</i> de bZIP en CEBPA
LMA con reordenamientos de NUP98	
LMA con reordenamiento RBM15::MRTFA	
LMA con otras alteraciones genéticas ^g	LMA con otras traslocaciones recurrentes raras ^g
	Categorías consideradas LMA (>20% blastos) o SMD/LMA (blastos 10-19%)
	LMA con TP53 mutado
LMA relacionada con mielodisplasia (≥20% blastos) ^h	LMA con mutaciones génicas asociadas con mielodisplasia ⁱ
	LMA con alteraciones citogenéticas asociadas con mielodisplasia ⁱ
LMA definida por la diferenciación ^k	LMA no caracterizada de otro modo (NOS)

^a Las categorías diagnósticas indicadas en la parte superior tienen preferencia sobre aquellas situadas más abajo en la clasificación.

^b Otras traslocaciones recurrentes que afecten a *RARA* deben ser especificadas incluyendo: *IRF2BP2::RARA*, *NPM1::RARA*, *ZBTB16::RARA*, *STAT5B::RARA*, *STAT3::RARA*; Otros genes raramente reordenados con *RARA*: *TBL1XR1*, *FIP1L1*, *BCOR*.

^c Otras traslocaciones recurrentes que afecten a *KMT2A* deben ser especificadas incluyendo *AFF1::KMT2A#*; *AFDN::KMT2A*; *MLLT10::KMT2A*; *TET1::KMT2A*, *KMT2A::ELL*; *KMT2A::MLLT1#* (# ocurren predominantemente en niños).

^d Otras traslocaciones recurrentes que afecten a *MECOM* deben ser especificadas incluyendo *MECOM::?*; *MECOM::MYC*, *ETV6::MECOM*; *MECOM::RUNX1*.

^e Ambas clasificaciones requieren de un 20% de blastos para diferenciarlo adecuadamente de la leucemia mieloide crónica.

^f Incluye tanto la mutación *in-frame* de bZIP en CEBPA como mutaciones bialélicas y requiere de un 20% de blastos para el diagnóstico.

^g Representa entidades raras pero recurrentes en la LMA. Incluye la LMA con fusiones génicas raras.

^h Se puede definir por mutaciones génicas o alteraciones citogenéticas. Las mutaciones génicas son: *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, o *ZRSR2*. Las alteraciones citogenéticas son: cariotipo complejo (≥3 alteraciones), deleción 5q o pérdida de 5q debido a translocaciones no balanceadas, monosomía 7, deleción 7q o pérdida de 7q debido a translocaciones no balanceadas, deleción 11q, deleción 12p o pérdida de 12p debido a translocaciones no balanceadas, monosomía 13, deleción 13q, deleción 17p o pérdida de 17p debido a translocaciones no balanceadas, isocromosoma 17q, isodiccéntrico(X)(q13).

ⁱ Se define por la presencia de mutaciones en los genes *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, o *ZRSR2*. Es de remarcar que son las mismas mutaciones recogidas por la WHO añadiendo la mutación de *RUNX1*.

^j Las alteraciones citogenéticas definitorias de esta entidad son el cariotipo complejo (≥3 alteraciones sin la presencia de otras alteraciones genéticas recurrentes recogidas en la clasificación y excluye cariotipos hiperdiploides con 3 o más trisomías o polisomías sin alteraciones estructurales) y diferentes alteraciones no balanceadas: del(5q)/t(5q)/add(5q); -7/del(7q); +8; del(12p)/t(12p)/(add(12p)); i(17q), -17/add(17p) or del(17p); del(20q); and/oridic(X)(q13).

^k Incluye los casos de LMA sin alteraciones genéticas específicas.

génicas o las alteraciones citogenéticas asociadas con mielodisplasia. En estos casos el diagnóstico estaría condicionado por la AGR que presente la LMA. Como cambios más relevantes dentro de estas LMA con AGR tendríamos la eliminación de la LMA con mutación de *RUNX1*, recogida en la WHO 2017, y el cambio de la categoría LMA con mutación de *CEBPA*. Previamente para la clasificación de las LMA en esta categoría se necesitaban dos eventos mutacionales en este gen. Recientemente se ha demostrado que los pacientes con mutación *in-frame* (inserciones de 3 o múltiplos de 3 nucleótidos que no cambia la traducción proteica a continuación del evento mutacional) en el dominio bZIP del gen *CEBPA* son los que presentan buen pronóstico independiente-



mente de que esta mutación se presente de manera aislada o asociada a otra mutación en *CEBPA*. Por ello la ICC engloba en este apartado sólo las LMA con mutación *in-frame* de *bZIP*. Por su parte, la WHO sigue englobando en esta categoría las LMA con dobles eventos mutacionales en *CEBPA* junto a los que tienen una única mutación *in-frame* de *bZIP*.

Otro cambio muy relevante es la inclusión de una nueva categoría diagnóstica por parte de la ICC, en concreto la LMA con mutación de *TP53*. En otras neoplasias hematológicas parece que es necesaria la presencia de un doble evento que afecte a ambos alelos de *TP53* para conferir un mal pronóstico. En el caso de las LMA y los SMD-LMA con mutación de *TP53* parece que un único evento es suficiente para conferir mal pronóstico por lo que únicamente se requiere la presencia de una mutación en este gen para ser clasificada en esta categoría.

En la clasificación WHO 2017 la LMA con cambios asociados con displasia englobaba las LMA que procedían de un SMD o SMD/SMPc previo junto a los que tenían alguna de las alteraciones citogenéticas consideradas como asociadas con displasia o los que presentaban displasia morfológica (en más de un 50% de los elementos de 2 series). Varios estudios han mostrado que las LMA englobadas en esta categoría únicamente por presentar displasia morfológica no tenían el mal pronóstico que tenían los que presentaban alteraciones citogenéticas asociadas con displasia o que venían de un SMD o SMD/SMPc previo. Esto ha hecho que ambas clasificaciones ahora no consideren la displasia morfológica como un criterio para englobar las LMA en esta categoría. Por otra parte ambas clasificaciones ahora establecen la presencia de mutaciones en una serie de genes (*SRSF2*, *ZRSR2*, *SF3B1*, *BCOR*, *EZH2*, *U2AF1*, *STAG2* +/- *RUNX1* recogido sólo por la ICC) como criterio diagnóstico de LMA asociada con mielodisplasia. Estos genes derivan de un interesante artículo publicado por Lindsley que mostraba que las mutaciones en los genes recogidos por la WHO eran altamente específicas de LMA progresada desde SMD o LMMC. Asimismo vieron que la presencia de mutaciones de estos genes en LMA definidas clínicamente como secundarias a terapia o *de novo* confería también un mal pronóstico.

Por otra parte, según la ICC si la LMA deriva de un SMD o SMD-SMPc habría que indicarlo como un cualificador diagnóstico (establecer el diagnóstico según las alteraciones genético-moleculares de la LMA e indicar a continuación que viene de un SMD o SMD-SMPc previo). Por su parte la WHO sigue considerando este supuesto como uno de los criterios para que la LMA sea clasificada como relacionada con mielodisplasia.

En caso de no poder realizarse el diagnóstico conforme a las alteraciones genético-moleculares de la enfermedad la LMA se clasificaría como LMA definida por la diferenciación, según la WHO, o LMA no especificada de otro modo (NOS, por las siglas en inglés de not otherwise specified) según la ICC. Estas LMA se clasificarían siguiendo el clásico criterio morfológico de M0 a M7.

Por último, como cualificadores diagnósticos también tendríamos el haber recibido quimioterapia, radioterapia o inmunosupresión previa que se indicaría como "relacionada con terapia" según la ICC o "post-terapia citotóxica" según la WHO. Esta sutil diferencia de terminología deriva de la controversia sobre si la terapia previa condiciona la aparición de la segunda neoplasia o sólo realiza una selección clonal. Por otra parte la WHO ha excluido el metotrexato e incluido los inhibidores de PARP1 como inmunosupresores con potencial para inducir neoplasias hematológicas. En el caso de tratarse de una LMA causada por una predisposición germinal ambas clasificaciones indican que se debería indicar el diagnóstico genético preciso y a continuación indicar esta característica como cualificador diagnóstico.

Así vemos como las nuevas clasificaciones de la LMA dan un peso casi absoluto a las alteraciones genético-moleculares lo que según los autores permite establecer categorías más sólidas y reproducibles. Pese a las grandes similitudes entre ambas clasificaciones existen pequeñas diferencias que dificultan la práctica asistencial. Esperemos que en futuras actualizaciones esta situación se subsane y dispongamos de nuevo de una única guía de diagnóstico para la LMA.



MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

BIBLIOGRAFÍA

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2022015850>

2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>



PATOLOGÍA MIELOIDE CRÓNICA

*Dr. Santiago Osorio Prendes
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid*

La clasificación WHO de las neoplasias hematológicas empieza a gestarse en 1995, impulsada por la European Association of Pathologists (EAHP) y la Society for Hematopathology (SH) incluyendo patología linfoide, mieloide, histiocítica y mastocitaria. El grupo de trabajo inicial incluyó a 10 comités de patólogos, y un Clinical Advisory Committee (CAC) de hematólogos y oncólogos clínicos que analizaban las propuestas de la clasificación para ver si eran útiles clínicamente. Se adoptó la clasificación REAL para patología linfoide, utilizando sus principios para la clasificación de patología mieloide e histiocitaria: para la definición de patologías se usaban criterios morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos y clínicos y la identificación de la contrapartida fisiológica de la celularidad tumoral. Finalmente se concluye este esfuerzo con la publicación en 2001 del primer libro azul de *Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues*¹.

Se han ido publicando distintas revisiones de estos libros azules, habiéndose publicado la 4ª edición (y última hasta ahora) en 2008. Iniciar una 5ª edición no era posible hasta que la edición de todos los libros azules de los distintos grupos de tumores se completara, pero en 2016 tras 8 años desde la publicación de la 4ª edición, se decidió que dado los múltiples cambios y avances experimentados en esos años era necesario realizar una 4ª edición revisada que finalmente fue publicada en un nuevo libro azul en 2017².

Recientemente en el 2022 se han publicado las propuestas de 5ª edición de la clasificación WHO de tumores hematológicos con dos artículos dedicados a patología linfoide³, y lo que compete a la presente revisión, patología mieloide⁴. De momento el libro azul de esta 5ª edición esta solo disponible en una *preview on line* en la IARC de la WHO.

Sorprendentemente, de forma paralela a estas publicaciones surge una nueva propuesta de clasificación⁵, la llamada International Consensus Classification (ICC), redactada por muchos de los expertos que redactaron la parte mieloide de la última clasificación WHO.

En el presente texto repasaremos los cambios producidos entre la 4ª edición WHO revisada de 2017 y lo publicado hasta ahora de la 5ª edición actual, así como las discrepancias ente la clasificación WHO y la ICC, en lo que respecta a patología mieloide crónica, donde incluiremos síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo (los de alto riesgo y leucemias, se discuten en otro capítulo), Neoplasias mieloproliferativas crónicas Ph+ y negativas, mastocitosis e histiocitosis.

Antes de entrar en los grupos de patologías concretas, en la parte inicial del artículo, se describe la nueva categoría de hematopoyesis clonal (CH), caracterizada por la presencia de células derivadas de células progenitoras mutadas, con ventaja proliferativa, en ausencia de citopenias inexplicadas o enfermedad hematológica. Esta entidad claramente aumenta con la edad, y se describe su asociación con aumento de la mortalidad, eventos cardiovasculares y tendencia a desarrollar neoplasias mieloides.

También se definen la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP), como la presencia de mutaciones somáticas en genes asociados a neoplasias mieloides malignas, con VAF $\geq 2\%$ ($\geq 4\%$ para mutaciones ligadas a X en varones), sin asociación con citopenias o enfermedad hematológica. Igualmente se definen las citopenias clonales de significado indeterminado (CCUS), como un CHIP que se asocia a una/s citopenia/s no explicadas, y que no cumplen criterios de enfermedades hematológicas definidas (la definición de citopenias sería Hb <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres, neutrófilos $<1.8 \times 10^9/L$ y plaquetas $<150 \times 10^9/L$).

1 SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

En los síndromes mielodisplásicos el primer cambio relevante de la 5ª clasificación WHO es la propuesta de cambio de nombre pasando a llamarse neoplasias mielodisplásicas, aunque se propone que se mantengan las iniciales clásicas de MDS. El objeto es enfatizar su naturaleza neoplásica y armonizar la terminología respecto a las neoplasias mieloproliferativas crónicas.

Dentro de los SMD se describen 3 entidades definidas por alteraciones moleculares, dos de ellas pertenecientes a categorías de bajo riesgo: una es el SMD con delección aislada de 5q y bajos blastos que básicamente es superponible a la previa con la única diferencia de que el criterio de blastos en sp es $<2\%$ ($<1\%$ en la previa) (tabla 1). En segundo lugar, se define una nueva entidad con mutación SF3B1 y pocos blastos, sin mencionarse los sideroblastos en anillo, que sustituye a la categoría previa de SMD con sideroblastos en anillo (en esta nueva categoría caerán más del 90% de los pacientes con $>5\%$ de sideroblastos en anillo). Sin embargo, se mantiene el término de SMD con sideroblastos en anillo en casos de $\geq 15\%$ de sideroblastos en anillo y SF3B1 wild type.

Se describe un tercer grupo molecular de SMD con inactivación bialélica de p53, pero estos suelen ser pacientes de alto riesgo y se describen en otro capítulo.

Tras este primer bloque de SMD definido molecularmente hay un segundo gran bloque de SMD definido morfológicamente. Dentro de este grupo se incluye por primera vez como una categoría independiente el SMD hipoplásico (con frecuente base autoinmune y posible respuesta a inmunosupresores. También existen casos asociados a mutaciones germinales), y SMD con fibrosis (ambos se mencionaban en la 4ª edición revisada, pero no se incluían como categoría independiente).

En este bloque también se define un grupo de bajo riesgo que es el SMD con pocos blastos ($<5\%$ en MO y $<2\%$ en sp).

En esta clasificación también deja de ser necesario distinguir entre SMD con displasia unilínea o multilínea, ya que se considera un concepto dinámico y no definitorio de entidades concretas, y desaparece el SMD inclasificable. La clasificación de los SMD según la WHO 2022 se transcribe en la tabla 1.

Por su parte la ICC retiene el término de síndromes mielodisplásicos. Incluye la categoría CCUS, y las tres categorías moleculares de del 5q, mutación SF3B1, y con mutaciones de p 53. Sin embargo, también incluye categorías de SMD not otherwise specified (NOS) sin displasia, con displasia unilínea o con displasia multilínea.

2 LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

El cambio más relevante es que desaparece la fase acelerada: los argumentos son la reducción de progresiones, la pérdida de valor pronóstico de esta fase, y las dificultades en su definición. Por tanto, solo persisten la FC y la CB cuyos criterios incluyen: $\geq 20\%$ de blastos mieloides en sp o MO, presencia de clomas, o la presencia de linfoblastos. Sin embargo, el cutoff óptimo de linfoblastos para definir crisis blástica no se establece y queda pendiente de información adicional.

Por su parte, la clasificación de la ICC mantiene la fase acelerada. Establece el límite de 5% de linfoblastos como el que "puede" ser definitorio o poner en alerta de crisis blástica linfoide.

Las dos clasificaciones aceptan la CB con $> 20\%$ de blastos, pero recuerdan que otros grupos/clasificaciones requieren $> 30\%$

3 NMPC PH NEGATIVAS

En este campo la WHO 2022 incluye pocos cambios. La TE y la MF permanecen básicamente inalteradas. En la PV se retira el criterio diagnóstico de la masa eritrocitaria por falta de uso. Curiosamente al contrario que en LMC aquí sigue definiendo la fase acelerada, como la presencia de 10-19% de blastos.



Si se introducen cambios en los criterios de la Leucemia eosinofílica:

- El tiempo para definir eosinofilia sostenida baja de 6m a 4 sem
- Requerimiento de clonalidad y alteraciones morfológicas como displasia megacariocítica o eritroide.
- Desaparición del criterio de blastos (>2% en MO, o 5-19% en MO) como alternativa a clonalidad.

Estos cambios facilitan la distinción de esta entidad del síndrome eosinófilo idiopático o la hipereosinofilia de significado incierto, y desaparece el término NOS

Por último, la clasificación WHO 2022 incorpora a la leucemia mielomonocítica crónica juvenil (LMMC juvenil) dentro de las NMPC de la infancia, en al menos el 90% de los casos con activación de la vía RAS. En la clasificación de 2017 estaba incluida dentro de los SMD/NMP intermedias. En la clasificación de la ICC se incluye dentro de la categoría de alteraciones pediátricas y/o asociadas a mutaciones germinales.

La ICC en la clasificación de la PV, TE o MF, o de la MF post-PV o post TE, no introduce cambios relevantes respecto a la WHO 2017. Por tanto, la única diferencia con la WHO 2022 es que mantiene el criterio de aumento de hematocrito por masa eritocitaria

Respecto a la leucemia eosinofílica crónica al igual que la clasificación de 2017, mantiene el término de leucemia eosinofílica crónica NOS sin los cambios reseñados para esta entidad en WHO 2022 (mantiene el requerimiento de 6 meses para la eosinofilia persistente) y la presencia de blastos como criterio alternativo a la clonalidad. Además, incluye la presencia de displasia y/o fibrosis como criterio diagnóstico alternativo a la demostración de clonalidad: este criterio no estaba incluido en la WHO 2017, y si lo está en la WHO 2022, pero en esta última no es una alternativa a la clonalidad: se exigen ambas.

En la definición del Síndrome hipereosinofílico idiopático, como cambios respecto a la clasificación de 2017, se incluye el criterio de que la morfología de la médula ósea sea normal salvo la presencia de eosinofilia.

Respecto a la leucemia neutrofílica crónica la ICC sugiere como cambio respecto a la clasificación WHO 2017, reducir el criterio mínimo de número de leucocitos desde ≥ 25 a $\geq 13 \times 10^9/L$ en pacientes con mutaciones CSF3R T618I o otras mutaciones activadoras de CSF3R: por lo demás los criterios no se modifican.

Por último, mantiene la categoría de neoplasia mieloproliferativa inclasificable, básicamente como enfermos que tienen características clínicas o hematológicas mieloproliferativas, presencia de algún marcador molecular o clonal típico, pero que no cumplen criterios de ninguno de los tipos de NMP, SMD o NMP/SMD intermedios. Este concepto es similar al de la clasificación 2017 y también al de la de 2022.

4 NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS/MIELOPROLIFERATIVAS

Categoría donde se solapan características de ambos grupos: SMD y NMPC con frecuencia asociando citopenias y citosis. En esta categoría, en la WHO 2022, se introducen cambios relevantes en la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y en otras categorías.

Dentro de este grupo la WHO 2017 incluía 5 categorías: la LMMC, la LMC atípica bcr-abl negativa, LMMC juvenil, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas con sideroblastos en anillo y trombocitosis y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas inclasificables.

En la clasificación de 2022 se proponen varios cambios:

Se reducen estas categorías a 4: Desaparece la LMMC juvenil que pasa a las NMPC. La LMMC y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas inclasificables son la únicas dos que se mantienen con el mismo nombre. Las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas con sideroblastos en anillo y trombocitosis pasan a llamarse neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas con mutaciones de SF3B1 y trombocitosis. La LMC atípica bcr-abl negativa se sustituye por la categoría de neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas con neutrofilia.

Leucemia mielomonocítica crónica: La WHO 2022 propone modificaciones en los criterios diagnósticos in-

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

cluyendo prerequisites y criterios de apoyo. El primer prerequisite es la monocitosis absoluta $> 500 \times 10^9/L$ (previamente necesariamente >1000) y relativa $> 10\%$. Para mejorar la certeza diagnóstica en casos con $> 500 \times 10^9/L$ monocitos, pero < 1000 , se requiere la presencia de displasia y alguna alteración citogenética o molecular. Además, como novedad, se incluye como criterio de apoyo la distribución anormal de subtipos de monocitos (basado en inmunofenotipo), definida como la presencia de $> 94\%$ de monocitos clásicos en ausencia de enfermedad autoinmune o proceso inflamatorio.

Se define 2 grupos de LMMC en función de la cifra de leucocitos: LMMC mielodisplásica (Leucocitos $< 13 \times 10^9/L$) y LMMC mieloproliferativa (Leucocitos $< 13 \times 10^9/L$). Esta última se suele asociar a activación de la vía RAS y peor pronóstico. Estos subgrupos ya se mencionaban en la clasificación de 2017 pero quedan ahora más claramente reconocidos.

Por último, el subtipo de LMMC-0 (definido por $<2\%$ blastos en sangre y $<5\%$ blastos en médula ósea) presente en la clasificación de 2017 se elimina, dado que no parece aportar valor pronóstico importante, quedando solo las categorías de LMMC-1 ($<5\%$ de blastos en sp y 10% en MO) y LMMC-2 ($5-19\%$ blastos en sp y $10-19\%$ blastos en MO o presencia de astillas de Auer).

Por su parte la clasificación ICC está de acuerdo en eliminar la categoría LMMC-0, y mantiene la misma definición de subtipos 1 y 2. También incluye el criterio de monocitos $>500 \times 10^9/L$, acompañado de monocitosis relativa $>10\%$, así como las categorías mielodisplásicas y mieloproliferativas

Como peculiaridades distintas a la WHO 2017 y 2022 incluye el requerimiento de citopenias, y el de clonalidad, aunque en ausencia de clonalidad se puede diagnosticar LMMC si se documenta aumento de blastos y/o displasia y/o alteraciones inmunofenotípicas características. Además, se incluye como criterio la presencia de alteraciones típicas en la médula ósea.

Tanto en la ICC, como en la WHO 2022, desaparece la posibilidad de diagnosticar LMMC en caso de monocitosis mantenida más de 3 meses si todas las causas de monocitosis se han excluido, que si se contemplaba en la WHO 2017.

También en la ICC se destaca la posibilidad de que en la LMMC aparezcan mutaciones de NPM1 sin ser diagnósticas de LMA, aunque si se suelen asociar a peor pronóstico. La comparación de criterios WHO 2022 e ICC para LMMC se detalla en la tabla 2

Por último, la clasificación de la ICC incluye una categoría llamada **monocitosis clonal de significado incierto**: En pacientes con CCUS, una monocitosis $>500 \times 10^9/L$ y $>10\%$ casi siempre se asocia con eventual progresión a cuadros mielodisplásicos/mieloproliferativos. En base a esto, esta categoría se define como monocitosis $>500 \times 10^9/L$ y $>10\%$ (sin causa de monocitosis reactiva), presencia de mutaciones asociadas a neoplasias mieloides, pero MO sin alteraciones compatibles con LMMC: si hay citopenias se propone llamarlo citopenia clonal y monocitosis de significado incierto (CCMUS)

Neoplasia MDS/MP con neutrofilia: esta entidad sustituye a la leucemia mieloides crónica atípica de la WHO 2017: este cambio pretende destacar la naturaleza mixta de esta entidad y evitar confusiones con la LMC.

La categoría de la WHO 2017 de neoplasia MDS/MP con sideroblastos en anillo y trombocitosis cambia su nombre al de **neoplasia MDS/MP con mutación SF3B1 y trombocitosis** de forma análoga a lo hecho en SMD. El término antiguo puede seguir aplicándose a casos con SF3B1 wild type y $\geq 15\%$ de sideroblastos en anillo.

Por último, la categoría de la WHO 2017 **neoplasia MDS/MP inclasificable** se cambia por la de **neoplasia MDS/MP NOS**, en la línea de intentar evitar el término inclasificable que resulta en opinión de los autores confuso y paradójico

La clasificación ICC si mantiene el término de LMC atípica, aunque elimina la “coletilla” de bcr-abl negativa, que les parece redundante e innecesaria. Los criterios son parecidos a los de la WHO 2017, aunque en esta se



incluía el criterio de basofilia <2% en sp lo que ya no se incluye en la ICC, mientras que si se incluye una cifra de eosinófilos < 10%.

La definición de la ICC de la neoplasia MDS/MP con mutación SF3B1 (o wild type con sideroblastos en anillo) y trombocitosis es superponible a la de la WHO 2022, al igual que lo es el de Neoplasia MDS/MP NOS.

Por último la clasificación ICC incluye una nueva categoría provisional : neoplasia MDS/MP con isocromosoma 17q aislado

5 NEOPLASIAS MIELOIDES/LINFÓIDES, CON EOSINOFILIA Y FUSIONES DE GENES TIROSIN QUINASA

Se trata de neoplasias mieloides o linfoides producidas por reordenamientos de genes que codifican para tirosin quinasa específicas, y que llevan a productos de fusión con dominios quinasa constitutivamente activados favoreciendo proliferación y supervivencia celular. Respecto a la clasificación de 2017 se ha modificado ligeramente el nombre (previamente conocidas como Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamientos genéticos). Además se van incluyendo categorías adicionales con nuevos reordenamientos de Jak2, reordenamientos de FLT3, y fusiones ETV6::ABL1

En estas categorías la ICC incorpora categorías similares a las de la WHO 2022

6 MASTOCITOSIS

Se trata de neoplasias caracterizadas por depósitos de mastocitos anormales en distintos tejidos, típicamente favorecidos por mutaciones activadores del receptor KIT.

En la clasificación WHO 2022 continúan reconociéndose 3 categorías principales: **mastocitosis sistémica, mastocitosis cutánea y el sarcoma de mastocitos**. Sin embargo, se modifican los criterios diagnósticos. La expresión de CD30 y la presencia de cualquier mutación de KIT causando activación independiente de ligando, se aceptan como criterios menores.

Se incorpora también un subtipo de mastocitosis sistémica denominado “ **bone marrow mastocytosis**” que se caracteriza por ausencia de lesiones cutáneas y de hallazgos-B y niveles de triptasa < 125 ng/ ml.

Dentro de la definición de hallazgos B (burden disease) y hallazgos C (cytoreduction-requiring), el principal cambio es que la mutación de KIT D816V con VAF \geq 10% en MO o sp se califica como hallazgo B

Por último, la clasificación acepta una categoría de mastocitosis bien diferenciada con un patrón morfológico característico que puede ocurrir en cualquier tipo de mastocitosis sistémica, la mayoría de las veces con mutaciones de KIT negativas y con células mastocitarias usualmente negativas para CD25 y CD2, pero positivas para CD30

Por su parte la ICC propone el cambio del nombre de la categoría de mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada, por el de mastocitosis sistémica con neoplasia mielóide asociada.

Al igual que la WHO 2022 acepta la categoría de “bone marrow mastocytosis” y propone los mismos cambios en los criterios diagnósticos. La clasificación ICC hace hincapié en que, en los casos de supuesta mastocitosis con eosinofilia, la presencia de algunas de las fusiones de genes con actividad tirosin quinasa definidos en la categoría de neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia, descartaría el diagnóstico de mastocitosis y lo trasladaría a su categoría específica.

7 HISTIOCITOSIS

En esta edición (al contrario que en la 4ª edición), se incluyen dentro de las neoplasias mieloides dado que proceden de progenitores mieloides comunes de los que derivan líneas monocíticas, histiocíticas y dendríticas. Los cambios más relevantes en esta categoría incluidos en la WHO 2022 son:

– **Inclusión de la enfermedad por células dendríticas plasmocitoides clonales:**

Se diferencian dos grupos:

- La proliferación de estas células dendríticas plasmocitoides clonales maduras puede producirse en el seno de una patología mielóide como LMMC o LMA
- Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas: se afinan más los criterios inmunofenotípicos para su diagnóstico

– **Mover el sarcoma de células foliculares dendríticas y el tumor de células fibroblásticas reticulares a una categoría separada:** neoplasias derivadas del estroma de tejidos linfoides

– **Añadir la enfermedad de Rosai-Dorfman y la histiocitosis ALK-positiva como entidades propias.**

- **Rosai-Dorfman(RD):** caracterizada por la acumulación de histiocitos grandes, S-100 + con emperipolesis, y frecuente presencia de mutaciones con ganancia de fusión de genes de la vía MAPK. Estas características permiten establecerla como una categoría independiente y especular con la posible utilización de terapias dirigidas.
- **Histiocitosis ALK+:** caracterizada por traslocaciones de ALK, la más común la traslocación KIF5B::ALK. Puede presentar excelentes respuestas a inhibidores de ALK. Tiene un espectro clínico-patológico muy amplio. La histología no es completamente característica y puede solaparse con la del Xantogranuloma juvenil, y más rara vez con R

Tabla 1. Clasificación de SMD, WHO 2022

	Blasts	Cytogenetics	Mutations
MDS with defining genetic abnormalities			
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
MDS with low blasts and <i>SF3B1</i> mutation ^a (MDS- <i>SF3B1</i>)		Absence of 5q deletion, monosomy 7, or complex karyotype	<i>SF3B1</i>
MDS with biallelic <i>TP53</i> inactivation (MDS-bi <i>TP53</i>)	<20% BM and PB	Usually complex	Two or more <i>TP53</i> mutations, or 1 mutation with evidence of <i>TP53</i> copy number loss or cnLOH
MDS, morphologically defined			
MDS with low blasts (MDS-LB)	<5% BM and <2% PB		
MDS, hypoplastic ^b (MDS-h)			
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
MDS-IB1	5–9% BM or 2–4% PB		
MDS-IB2	10–19% BM or 5–19% PB or Auer rods		
MDS with fibrosis (MDS-f)	5–19% BM; 2–19% PB		

^aDetection of ≥15% ring sideroblasts may substitute for *SF3B1* mutation. Acceptable related terminology: MDS with low blasts and ring sideroblasts.

^bBy definition, ≤25% bone marrow cellularity, age adjusted.

BM bone marrow, PB peripheral blood, cnLOH copy neutral loss of heterozygosity.

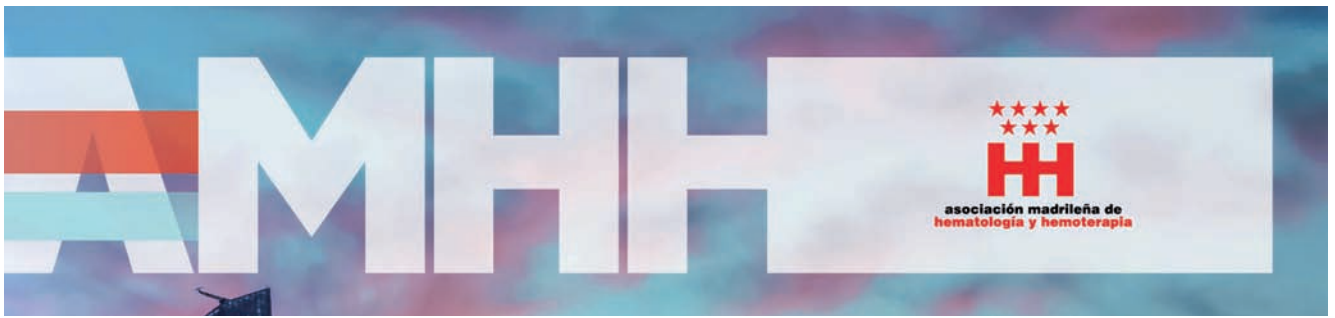


Tabla 2. Comparación de Criterios WHO 2022 e ICC para dg de LMMC

WHO 2022

ICC

Table 6. Diagnostic criteria of chronic myelomonocytic leukaemia.

Prerequisite criteria
1. Persistent absolute ($\geq 0.5 \times 10^9/L$) and relative ($\geq 10\%$) peripheral blood monocytosis.
2. Blasts constitute $< 20\%$ of the cells in the peripheral blood and bone marrow. ^a
3. Not meeting diagnostic criteria of chronic myeloid leukaemia or other myeloproliferative neoplasms. ^b
4. Not meeting diagnostic criteria of myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase fusions. ^c
Supporting criteria
1. Dysplasia involving ≥ 1 myeloid lineages. ^d
2. Acquired clonal cytogenetic or molecular abnormality.
3. Abnormal partitioning of peripheral blood monocyte subsets. ^e
Requirements for diagnosis
- Pre-requisite criteria must be present in all cases.
- If monocytosis is $\geq 1 \times 10^9/L$: one or more supporting criteria must be met.
- If monocytosis is ≥ 0.5 and $< 1 \times 10^9/L$: supporting criteria 1 and 2 must be met.
Subtyping criteria
- Myelodysplastic CMML (MD-CMML): $WBC < 13 \times 10^9/L$
- Myeloproliferative CMML (MP-CMML): $WBC \geq 13 \times 10^9/L$
Subgrouping criteria (based on percentage of blasts and promonocytes)
CMML-1: $< 5\%$ in peripheral blood and $< 10\%$ in bone marrow
CMML-2: 5–19% in peripheral blood and 10–19% in bone marrow

Monocytosis defined as monocytes $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and $\geq 10\%$ of the WBC
Cytopenia (thresholds same as MDS)*
Blasts (including promonocytes) $< 20\%$ of the cells in blood and bone marrow
Presence of clonality: abnormal cytogenetics and/or presence of at least one myeloid neoplasm associated mutation of at least 10% allele frequency†
In cases without evidence of clonality, monocytes $\geq 1.0 \times 10^9/L$ and $> 10\%$ of the WBC, and increased blasts (including promonocytes),‡ or morphologic dysplasia, or an abnormal immunophenotype consistent with CMML would be required for its diagnosis.
Bone marrow examination with morphologic findings consistent with CMML (hypercellularity due to a myeloid proliferation often with increased monocytes), and lacking diagnostic features of acute myeloid leukemia, MPN or other conditions associated with monocytosis§
No BCR::ABL1 or genetic abnormalities of myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions

BIBLIOGRAFÍA

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues, WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2001; 1–351.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES. WHO Classification of Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues (revised 4th edition). Lyon: IARC. 2017.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. julio de 2022;36(7):1720-48.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. julio de 2022;36(7):1703-19.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 15 de septiembre de 2022;140(11):1200-28.

TRASPLANTE: RECONSTITUCIÓN INMUNE Y ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN

RECONSTITUCIÓN INMUNE POST-TRASPLANTE

Dra. Eva Catalá Bardisa
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es el procedimiento terapéutico de elección para la potencial curación de múltiples enfermedades hematológicas, benignas o malignas, así como determinadas inmunodeficiencias congénitas. A pesar de los continuos avances en la terapia de soporte, mejoría en la profilaxis y tratamiento de las complicaciones y de la enfermedad injerto contra receptor (EICR) y el empleo de fuentes y donantes alternativos, las infecciones siguen suponiendo la causa principal de mortalidad no relacionada con la recaída, con incidencias de hasta un 5%-17% en el primer año post-TPH¹. Además de los factores de riesgo ya conocidos para infección, destaca una incidencia particularmente elevada de infecciones atípicas durante el seguimiento a medio plazo, que se encuentran relacionadas directamente con el complejo proceso de reconstitución inmune que surge debido al propio proceso de trasplante de un sistema inmunológico diferente, y que se verá influido por múltiples características del trasplante, como es el grado de disparidad HLA, la manipulación del inóculo, la plataforma de acondicionamiento, la profilaxis y el desarrollo de EICR.

LA RECONSTITUCION INMUNE EN EL PACIENTE TRASPLANTADO.

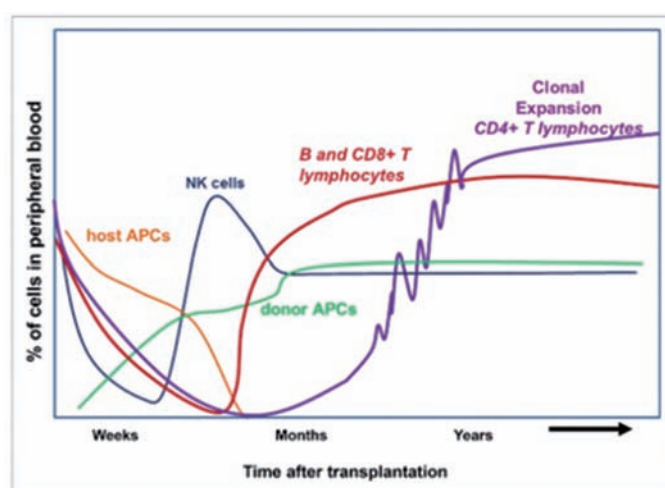
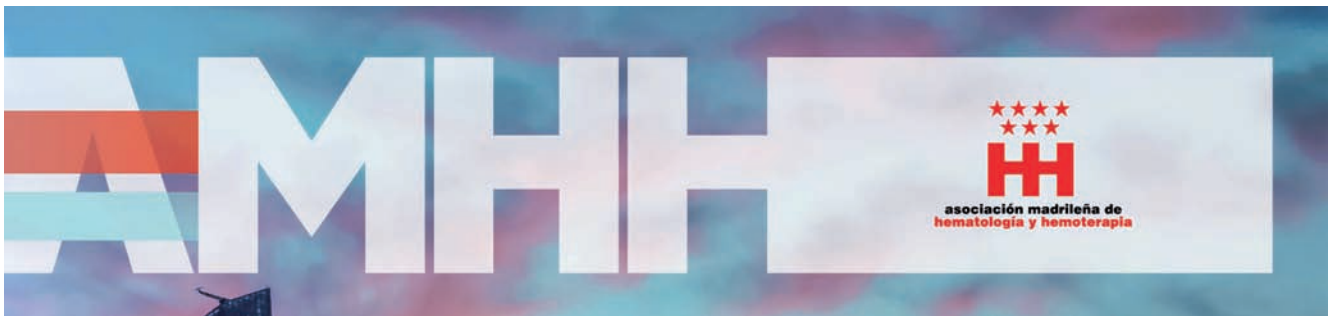


Imagen obtenida de RS Mehta, K Rezvani. Virulence 20162. Esta imagen muestra de forma gráfica los órdenes y periodos de reconstitución inmune post-alo-TPH.

La reconstitución inmune post-TPH supone un proceso multidimensional único y variable entre pacientes, que si bien remeda a la ontogenia inmune clásica en la que la consencuencia final es una población robusta de linfocitos



T naive con un amplio repertorio de receptores de células T (TCR), se verá dificultada por la presencia de un timo dañado e hipofuncional por efecto de la edad y del acondicionamiento, órganos secundarios igualmente afectados y una exposición prolongada a tratamientos inmunosupresores y exposición a múltiples antígenos endo y exógenos³.

INMUNIDAD INNATA

Cronológicamente, el primer subgrupo leucocitario en recuperarse tras un trasplante alogénico, independientemente de la fuente de progenitores empleada, corresponde a la del compartimento fagocítico: los neutrófilos presentan una primera recuperación entre los días +14 y +21 (dependiendo de si se trata de sangre periférica, médula ósea), o más tarde incluso si se emplea sangre de cordón umbilical.

Reconstitución NK

Tras la reconstitución de neutrófilos y monocitos, serán los linfocitos NK (CD3-CD56+) las siguientes células en alcanzar valores numéricamente normales en el trasplante. Esta normalización cuantitativa suele producirse de forma muy precoz, habitualmente en torno al día +30, y suele producirse de forma independiente a la fuente de progenitores y por ende a la dosis previamente infundida de células NK⁴. No obstante, a pesar de estos valores numéricamente normalizados, la funcionalidad de las células NK suele encontrarse alterada: la reconstitución inicial suele realizarse a expensas de células NK de fenotipo inmaduro CD56^{bright} (50% vs 5% donantes sanos), mientras que la recuperación de poblaciones maduras CD56^{dim} se demora varios meses y se asocia a una normalización de los recuentos. No obstante, parece que la dosis de células NK del inóculo parece jugar un papel en esta recuperación funcional al aumentar el porcentaje de NK CD56^{dim} transferidas in vivo⁵.

Además de caracterizarse por la expresión de CD56^{bright}, estas células NK inmaduras se caracterizan por la expresión de altos niveles de los receptores inhibidores NKG2A, y aunque en los donantes sanos su función fundamental sea la expresión de citoquinas (IFN γ , TNF α), esta se ve llamativamente alterada en el post-TPH. En el proceso de maduración a CD56^{dim} perderán esta expresión que sustituirán por el receptor activador NKG2C, receptores KIR y CD57, y ganarán capacidad citotóxica⁴. Finalmente, para desarrollar su potencial citotóxico a NK deberá ser educada (“licensed”) mediante el reconocimiento de ligandos inhibidores en HLA clase I (fundamentalmente HLA-B y HLA-C) para los receptores KIR, mientras que las NK que en este proceso (que ocurre en MO) no reconozcan estos ligandos se volverán hiporresponsivas (“unlicensed”), aunque pueden ser “re-educadas” en la periferia por ambientes proinflamatorios adecuados (como la infección por CMV). Este fenómeno es de vital importancia en trasplantes con disparidad HLA, especialmente haploidénticos con depleción T, por el fenómeno de alorreactividad *missing self*: células NK educadas a través del KIR-HLA del haplotipo no compartido con un potente efecto injerto-contra-leucemia, ya que esta carece del citado HLA inhibitorio⁶, no obstante, este efecto no está del todo claro en plataformas de TPH convencionales.

Inmunidad adquirida

Linfocitos T

Los linfocitos T CD4+ y CD8+ son fundamentales para el mantenimiento de la inmunidad antiviral y el GvL.

Los linfocitos CD8 suelen ser el primer compartimento en recuperarse: en torno al día +100 se produce una normalización de los recuentos periféricos, mientras la inmunidad CD4 sigue deprimida, lo que conlleva una inversión del cociente CD4/CD8. Esta primera recuperación se produce a partir de la expansión homeostática de los linfocitos T memoria (T_{CM} y T_{SCM}) presentes en el inóculo y su diferenciación a formas efectoras (CD8+ CD28-), con un repertorio TCR limitado, que puede prolongarse hasta pasados los dos años⁷.

El proceso de reconstitución T CD4 es más complejo. La linfopenia T CD4+ es más profunda y prolongada que la

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

CD8+, y al igual que esta última, suele asociar una marcada reducción del repertorio TCR debido al fenotipo memoria. Su normalización no suele producirse hasta pasados 2 años, que habitualmente suele ir asociado a la recuperación definitiva de la timopoyesis, con recuperación de los recuentos a expensas de poblaciones nuevamente generadas de linfocitos T CD4+ (y CD8+) naive (CD4+CD45RA+), junto a una significativa ampliación del repertorio TCR (.como demuestra el incremento de TRECs –*TCR excision circles*-) y recuperación definitiva de la inmunidad T^B.

Linfocitos T reguladores

Los linfocitos T_{reg} son un subtipo específico linfocitos encargados del mantenimiento de la homeostasis y tolerancia inmune inhibiendo la función y proliferación de diversos subtipos celulares, y son identificados por su fenotipo CD4+CD25+FoxP3+. Se identifican dos subtipos: T_{reg} derivados tímicos e inducidos por TGFβ (iT_{reg}) a partir de linfocitos T CD4+ naive. Su reconstitución precoz y su presencia en sangre y tejidos se ha asociado a una menor incidencia o mejor control del mismo.

Linfocitos T virus específicos

El desarrollo de la inmunidad específica contra CMV es el paradigma de la reconstitución de linfocitos T antígeno específicos al tratarse del principal agente infeccioso en el TPH alogénico. De forma similar a la reconstitución T, la recuperación de la inmunidad anti-CMV está mediada inicialmente por la expansión de las células T CMV- específicas presentes en el inóculo, a expensas de linfocitos T CD8+ citotóxicos, si bien su funcionalidad se verá afectada inicialmente a pesar de recuentos normalizados y precisaran de una recuperación también de linfocitos T CD4+ específicos para su estimulación, activación y persistencia a largo plazo. En este sentido, además de los factores clásicos implicados en la reconstitución (fuente progenitores, depleción T, disparidad HLA), será de vital importancia la seroconcordancia CMV donante-receptor: los pacientes CMV positivos trasplantados con donantes CMV seronegativos tendrán una mayor incidencia de infecciones CMV recurrentes debido a la demora en la reconstitución T dada la ausencia de linfocitos T de memoria en el inóculo y precisando desarrollar desde 0 una inmunidad completa (50 vs 150d)⁸.

Los linfocitos NK y su maduración también se han relacionado con el control inmune de la infección por CMV. Modelos animales han mostrado que la infección precoz por CMV activa las NK educadas y no educadas, y precisamente en este contexto las NK no educadas (rotura de tolerancia) proliferan más robustamente y logran un control inmune del CMV más potente que su contraparte educada (fenómeno de re-educación)⁴. No obstante, la presencia de mayores recuentos de NK maduras precozmente (ratio CD16-/CD16+ disminuido) se ha asociado a una menor incidencia de reactivaciones CMV en el TPH haploidentico⁹.

Linfocitos B e inmunoglobulinas

Generalmente, la normalización de los recuentos CD19+ se produce en torno al año post-TPH (habitualmente en niveles superiores a la normalidad), con una recuperación funcional que puede demorarse más de 2 años. En los primeros 3 meses, el recuento periférico de linfocitos B es generalmente muy bajo, hasta la detección en sangre de las primeras células B transicionales, T1 (CD19+CD21^{lo}CD38^{hi}), que migrarán a los ganglios, para diferenciarse en linfocitos B T2 (caracterizados por CD21+) y que serán sustituidos por linfocitos B naive (CD19+CD21^{hi}CD27-) en tejidos y sangre sobre los 6 meses, con valores supranormales sobre los 2 años. Finalmente, y gracias a la colaboración de los linfocitos T CD4+, se diferenciarán en linfocitos T memoria (CD19+CD27+) tras los estímulos antigénicos ambientales y vacunales, aunque pueden necesitarse hasta 5 años para la completa recuperación del repertorio de inmunoglobulinas (Ig)¹⁰. Además, durante estos dos primeros años, a pesar de recuentos normales, la funcionalidad de estos linfocitos B se ve afectada: la presencia de linfocitos con fenotipos intermedios con menor capacidad de respuesta a la estimulación BCR, menor hipermutación somática (a pesar de recuentos CD4+ normales), retraso en el cambio de clase (*class switch*) de IgM a IgG/IgA así como limitaciones en el repertorio IgH con restricción oligoclonal de las células B de memoria.



FACTORES IMPLICADOS EN LA RECONSTITUCIÓN INMUNE

Múltiples factores del TPH se relacionan con diferencias en la reconstitución inmune, aunque globalmente, los más relevantes corresponden a la profilaxis de la EICR empleada, la disparidad HLA entre donante y receptor y el desarrollo de EICR aguda o crónica durante el seguimiento. Existen otros factores, como pueden ser la edad del receptor (y el grado de involución tímica) y la del donante así como el tipo e intensidad de acondicionamiento empleados⁸.

La depleción T ex vivo

La mayoría de conclusiones y estudios se han realizado, en adultos, empleando plataformas de profilaxis convencional con inhibidor de calcineurina y metotrexato. El empleo de plataformas con depleción T se asocian a un retraso significativo de la recuperación T (tanto CD8 como CD4), incluyendo T reguladoras, junto a un daño más prolongado de la capacidad timopoyética. Este retraso en los linfocitos T también parece condicionar una peor y más débil reconstitución NK que está directamente relacionada con la dosis de linfocitos T del inóculo, por la necesidad de IL-2 para una mejor reconstitución NK. En contraste con las plataformas sin depleción, los linfocitos NK en pacientes T deplecionados suelen presentar, además de la características disfunción en la citotoxicidad, una mayor alteración también en la secreción de citoquinas⁴. Este es uno de los motivos por los que las infecciones virales son una de las más temidas complicaciones de este tipo de trasplantes, y por ello existen múltiples estudios en el que se realizan modificaciones en la composición del inóculo en cuanto a las células acompañantes (selección positiva CD34, depleción CD3, depleción TCR $\alpha\beta$, depleción CD45RA) o la infusión de subtipos celulares para acelerar la reconstitución inmune, entre los que destacan los estudios basados en infusión de células NK expandidas, y recientemente, el empleo profiláctico de linfocitos T virus específicos.

Ciclofosfamida post-TPH y trasplante haploidéntico

La ciclofosfamida post-trasplante ha permitido vencer la barrera de la disparidad HLA y generalizar el uso del TPH alogénico haploidéntico con unas tasas de EICR aguda y crónica aceptables o incluso inferiores a las plataformas convencionales en donantes HLA-idénticos (DEI). En un estudio comparado con donantes HLA idénticos publicado por *Rambaldi* y col, el TPH haploidéntico con profilaxis basada en ciclofosfamida post-TPH, tacrolimus y micofenolato, se observó un retraso generalizado de la reconstitución inmune innata y adaptativa, especialmente precoz. Los pacientes con haplo-TPH presentaron menores recuentos de linfocitos NK durante los 2 primeros años, a expensas además de una mayor población de linfocitos NK inmaduros CD56^{bright}CD16⁻ y un mayor ratio CD56^{bright}CD16⁻/CD56^{dim}CD16⁺ hasta el 6^o mes, es decir, más poblaciones inmaduras y de menor poder citotóxico, aunque la exposición a IL-15 podía vencer esta barrera. La reconstitución T se vio más afectada, con recuentos especialmente T CD4⁺ y CD8⁺ inferiores al de los DEI los primeros 3 meses, con una normalización posterior de los CD8⁺ a partir del 6^o mes, mientras los CD4 continuaron disminuidos pasados los 2 años implicando un cociente CD4/CD8 inferior al grupo control. En contraste, los recuentos de linfocitos T reguladores solo fueron inferiores al grupo control durante el primer mes, lo que refuerza la idea de que uno de los mecanismos funcionales de la ciclofosfamida post-TPH sea el de la preservación relativa de los linfocitos T_{reg} y sus efectos beneficiosos sobre la EICR: comparado con DEI, el ratio T_{reg}/T_{con} fue superior en el grupo haploidéntico debido a su reconstitución relativamente más precoz. Aún así, comparado con el grupo control, los recuentos absolutos de linfocitos y de sus subgrupos fueron significativamente inferiores para los linfocitos T naive CD4 y T_{reg} (primeros 12 meses) como CD8 3 meses), claro indicativo de reconstitución inmune retardada. Los recuentos de T_{CM} (*central memory*) se encontraban disminuidos comparado con el grupo control por menos tiempo: hasta los 6 meses en los CD4 y 2 meses para las T_{reg}, mientras que los niveles de T_{CM} CD8 se mostraron más elevados al año del se-

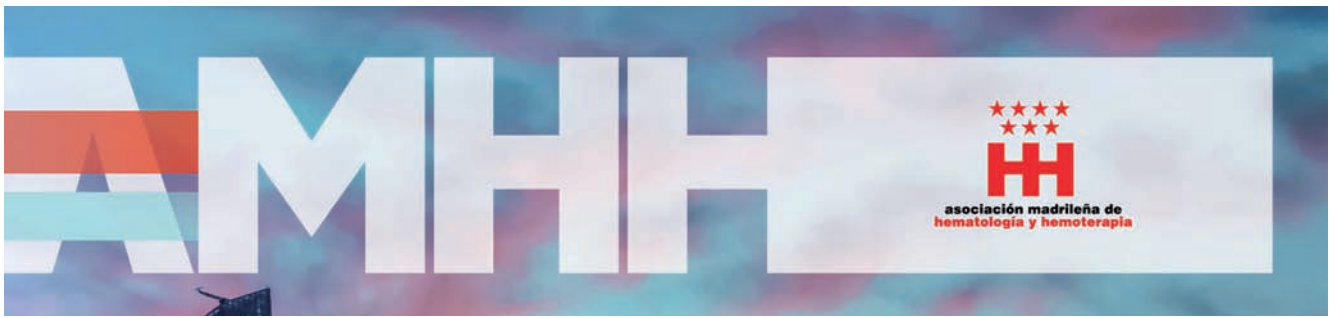
guimiento. Los niveles de linfocitos B CD19 fueron menores que en el grupo de DEI hasta el 2º mes, sin encontrarse diferencias posteriormente⁹.

Desarrollo de EICR

La EICR aguda se asocia a una severa inmunosupresión, agravada por el uso de terapias inmunosupresoras. El contexto de la EICR aguda se relaciona con la predominancia de linfocitos T CD4+ efectores secretores de citoquinas proinflamatorias que condicionan daño tisular, que además de los órganos diana, afectarán el componente linfoide y epitelial de la arquitectura tímica, produciendo un círculo vicioso de disfunción tímica que limite la producción de linfocitos T naive y T_{reg} tímicas y retrasa la reconstitución inmune, junto a una menor supervivencia de los linfocitos T producidos y una menor producción de citoquinas timopoyéticas. Esto redundará en un empeoramiento del repertorio TCR y un mayor sesgo restrictivo, dificultando aún más la reconstitución inmune. A su vez, se ha descrito una mayor dominancia y duración de repertorios T CD8 restringidos. Por último, especialmente en la EICR crónica, la recuperación de linfocitos B de fenotipos maduro se ve alterada y retrasada, con una deficiencia de linfocitos B de memoria de cualquier tipo y un repertorio recortado, lo que se asocia a un mayor riesgo de infecciones bacterianas por capsulados en este periodo³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esquirol A, Pascual MJ, Kwon M, Pérez A, Parody R, Ferra C, et al. Severe infections and infection-related mortality in a large series of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Oct;56(10):2432–44.
2. Mehta RS, Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence*. 2016 Nov 16;7(8):901–16.
3. Yanir A, Schulz A, Lawitschka A, Nierkens S, Eyrich M. Immune Reconstitution After Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation: From Observational Studies to Targeted Interventions. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 21];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.786017>
4. Ullah MA, Hill GR, Tey SK. Functional Reconstitution of Natural Killer Cells in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2016 Apr 15;7:144.
5. Eissens DN, Schaap NPM, Preijers FWMB, Dolstra H, van Cranenbroek B, Schattenberg AVM, et al. CD3+/CD19+-depleted grafts in HLA-matched allogeneic peripheral blood stem cell transplantation lead to early NK cell cytolytic responses and reduced inhibitory activity of NKG2A. *Leukemia*. 2010 Mar;24(3):583–91.
6. Velardi A. Natural killer cell alloreactivity 10 years later. *Curr Opin Hematol*. 2012 Nov;19(6):421–6.
7. Gress RE, Emerson SG, Drobyski WR. Immune reconstitution: how it should work, what's broken, and why it matters. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Jan;16(1 Suppl):S133–137.
8. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2016 [cited 2023 Feb 22];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00507>
9. Rambaldi B, Kim HT, Reynolds C, Chamling Rai S, Arihara Y, Kubo T, et al. Impaired T- and NK-cell reconstitution after haploidentical HCT with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Advances*. 2021 Jan 15;5(2):352–64.
10. Corre E, Carmagnat M, Busson M, Latour RP de, Robin M, Ribaud P, et al. Long-term immune deficiency after allogeneic stem cell transplantation: B-cell deficiency is associated with late infections. *Haematologica*. 2010 Jun 1;95(6):1025–9.



TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

TROMBOPENIA INMUNE PRIMARIA. AVANCES DIAGNÓSTICOS Y CONTROVERSIAS TERAPÉUTICAS

Dra. M^a Ángeles Andreu Costa
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. de Móstoles. Madrid

La trombopenia inmune primaria previamente denominada púrpura trombopénica idiopática (PTI), es una enfermedad adquirida que se caracteriza por una destrucción de las plaquetas y una producción deficiente de las mismas por los megacariocitos con el consiguiente descenso en la cifra de plaquetas con el riesgo de sangrado que ello supone. Esta enfermedad se define como un recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ sin evidencia de otras causas que puedan asociarse a trombocitopenia o como consecuencia de otras situaciones que ocasionan destrucción inmune de las plaquetas.

La prevalencia de esta enfermedad tanto en adultos o en niños es de 0,2-0,4 por 10.000 habitantes/año · es una enfermedad rara por diagnosticarse <5 casos por cada 10.000 habitantes, con mayor incidencia en adultos jóvenes, predominando en este caso en mujeres, y en personas ancianas con frecuencia similar en ambos sexos.

Las principales manifestaciones clínicas son además del riesgo sangrado ya mencionado, el incremento del riesgo trombótico o infecciones y la astenia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la trombopenia inmune primaria es de exclusión. Se debe realizar una historia clínica con especial énfasis en los antecedentes personales y familiares de sangrado y en la toma de fármacos que aumenten el riesgo de sangrado o puedan ocasionar trombocitopenia. En la exploración física descartaremos la presencia de adenopatías o visceromegalias y respecto a las pruebas analíticas no hay ningún estudio de laboratorio capaz de establecer un diagnóstico de precisión. Además del hemograma siempre se revisará un frotis de sangre periférica que nos ayuda a excluir una pseudotrombopenia o casos de trombocitopenia hereditaria entre otros cuadros. Se recomiendan estudios de serología, inmunoglobulinas, bioquímica hepática y un estudio básico de orina para descartar presencia de proteinuria y/o microhematuria y recordaremos que el déficit severo de vitamina B12 o ácido fólico puede causar trombocitopenia. La Guía Española publicada en 2020¹ recomienda el estudio de médula ósea con aspirado, biopsia, citometría de flujo, citogenética y biología molecular, sólo en caso de presencia de citopenias, alteraciones en el frotis de sangre periférica o si fracasa el tratamiento, así distinguiremos la trombocitopenia inmune primaria de otros cuadros como síndromes linfoproliferativos o síndromes mielodisplásicos. En pacientes de más edad los estudios de *next generation sequencing* (NGS) se emplean para descartar clonalidad. Otras pruebas que pueden solicitarse son el *helicobacter pylori*, sobre todo en pacientes con sintomatología digestiva, haciendo hincapié en que la serología del mismo puede indicar un falso positivo si el paciente ha recibido tratamiento con inmunoglobulinas por otro motivo, o la determinación de anticuerpos antiplaquetas que tener utilidad en el diagnóstico de algunos casos, pero no se solicitan de rutina. Estos últimos con las técnicas disponibles en la actualidad presentan una alta especificidad y baja sensibilidad, detectan anticuerpos frente a glicoproteínas. Otros anticuerpos como anticoagulante lúpico o anticardiolipina sólo tienen indicación en casos de trombosis asociada.

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

Otras guías diferentes a la española, como es el caso de las guías alemanas² no incluyen para el diagnóstico la serología, la determinación de inmunoglobulinas o una bioquímica básica. Por el contrario, plantean la biopsia de médula ósea en los mayores de 60 años, además de la solicitud de un análisis de coagulación, test de Coombs o grupo sanguíneo.

Las guías japonesas contemplan la solicitud del helicobacter a todos los pacientes y sugieren la posibilidad de medir los niveles de trombotocetina y de anticuerpos anti- GP-IIb/IIIa y anti-GPIb.

Del 64th ASH Annual Meeting & Exposition Hematology celebrado en el 2022 en Nueva Orleans destacan dos trabajos en relación a biomarcadores en pacientes con trombocitopenia inmune primaria, el primero³ podría ser de ayuda tanto para el diagnóstico de dicha enfermedad como para predecir la respuesta de estos pacientes al tratamiento con esteroides versus a los agonistas de la trombotocetina, en un futuro score. Así en estos pacientes se podría determinar los niveles de IL-10, TGF- β 1 y TPO y en el segundo trabajo se describen características de la médula ósea en estos pacientes⁴ con presencia de incremento de monocitos, disminución de células CD4 y CD8 naive, incremento de las células CD8 efectoras con baja expresión de CTLA-4 y mayor porcentaje de células NK con niveles bajos de CD56.

CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO

En relación con el tratamiento de pacientes con trombocitopenia inmune primaria se plantean varias cuestiones a considerar.

1. ¿Cuándo está indicado iniciar el mismo?

Revisando las diferentes guías españolas, alemanas, americanas⁵ y el consenso internacional⁶ se ha definido en todas ellas que siempre debemos individualizar el tratamiento. Además de la cifra de plaquetas, en un paciente de nuevo diagnóstico, hay que considerar la presencia y el grado de sangrado, la edad, las comorbilidades que predisponen al sangrado, los posibles efectos secundarios, la actividad del paciente, la astenia y la toma de fármacos que pueden aumentar el riesgo de sangrado.

En general se inicia tratamiento siempre que haya trombocitopenia inmune primaria y sangrado independiente de la cifra de plaquetas, en aquellos casos con cifra de plaquetas $<10 \times 10^9/L$ y en la mayoría de los pacientes con cifras de plaquetas entre $10-19 \times 10^9/L$.

Si presentan cifra de plaquetas entre $20-30 \times 10^9/L$ trataremos a los pacientes de nuevo diagnóstico, mayores de 65 años o con factores predisponentes al sangrado. Si son pacientes con trombocitopenia inmune primaria crónica con esta cifra de forma puntual, sin sangrado, no iniciaremos tratamiento y repetiremos el hemograma en una o dos semanas por las oscilaciones que pueden presentar en dicha cifra.

Si presentan cifra de plaquetas entre $30-50 \times 10^9$ no está indicado iniciar tratamiento salvo que precisen cirugía o iniciar tratamiento anticoagulante o antiagregante.

Por encima de $50 \times 10^9/L$ no se indica tratamiento salvo intervención intracraneal, ocular o disfunción plaquetaria. Y en esta situación si hay sangrado debemos descartar otras causas.

Se recomienda el ingreso hospitalario al menos 48-72 h. a los pacientes de nuevo diagnóstico con cifra de plaquetas $<20 \times 10^9$ aunque esté asintomático.

2. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en 2023?

En todas las guías se indican los esteroides como primera línea. Estos fármacos disminuyen la actividad macrófaga, disminuyen la producción de anticuerpos por los linfocitos B y mejoran el tono de la pared vascular. La guía española indica Prednisona a dosis de 1 mg/kg/día con una dosis máxima de 80 mg/día. El tiempo má-



ximo con estas dosis es de 3 semanas, a partir de ahí disminuirémos de forma progresiva dicha dosis hasta su suspensión en un plazo no superior a 8 semanas (recomendado 6 semanas). Importante a destacar, si en dos semanas no hay respuesta se discontinuará la Prednisona de forma más rápida, el consenso internacional recomienda suspender en la siguiente semana. Estudios retrospectivos han demostrado igual eficacia con dosis de 0,5 mg/Kg/día.

La guía alemana recomienda dosis de Prednisona de 1-2 mg/Kg/día y un máximo de duración de 3 meses y la guía americana una dosis de 0,5-2 mg/Kg/día y un máximo de 6 semanas.

A los 5-10 días se observa una respuesta en el 40-70 % de los pacientes y en un 30% se mantiene.

Respecto al empleo de Dexametasona, es una alternativa a la Prednisona, la guía española indica una dosis de 40 mg/día por 4 días, hasta un máximo de 3 ciclos separados cada uno por dos semanas. En la guía alemana se recomienda un número de ciclos entre 4-6 y la guía americana no especifica el número de ciclos. En el consenso internacional se dan las mismas recomendaciones que en la guía española. Con este fármaco se obtiene respuestas de un 80-90% a los 5-7 días, y un 40-70% de ellas mantenidas.

La guía japonesa mantiene el tratamiento con Prednisona hasta 3 meses con terapia de mantenimiento posterior a dosis <10 mg/día.

Las guías australianas y de Nueva Zelanda indican la dosis de Prednisona como la española pero recomiendan también 6 ciclos de Dexametasona.

Hay estudios publicados en relación con ¿cuál es el esteroide mejor?⁷ llegando a la conclusión que la Dexametasona ofrece más rapidez de respuesta, menos efectos secundarios salvo en efectos neuropsiquiátricos y menos recaídas si se da más de un ciclo.

Respecto al tratamiento con esteroides debemos recordar la importancia de controlar los efectos secundarios en los pacientes y no sólo la hiperglucemia o el aumento de peso. Se recomienda la monitorización de la tensión arterial cada 2-4 semanas, el control de hemoglobina glicosilada cada 3 meses a partir del primer mes de tratamiento, la medición de lípidos y potasio cada 6 meses a partir del primer mes de tratamiento y sobre todo para controlar el probable hipoaldosteronismo, se recomienda medir el cortisol basal y a partir del tercer mes dado que algunos pacientes tardan casi un año en recuperarse y no debemos olvidar la revisión con el oftalmólogo cada 6-12 meses por el riesgo de catarata y glaucoma. La toma de esteroides debe hacerse por la mañana, coincidiendo con el pico de cortisol. Otro efecto secundario es la osteoporosis, para prevenirlo se recomienda profilaxis con vitamina D y Calcio a los varones de >50 años y a mujeres postmenopáusicas con al menos tratamiento con Prednisona en dosis de >5 mg/día, más de 3 meses o bien en caso de detectarse osteoporosis en una densitometría. En varones de <50 años o mujeres premenopausia está indicada dicha profilaxis, si presentan fractura previa por fragilidad. Para todos los pacientes el hacer ejercicio durante 30-45 min. tres veces en semana, evitar la ingesta excesiva de alcohol y la prevención de las caídas son otras recomendaciones para resaltar.

La profilaxis con Trimetopima/sulfametoxazol se recomienda en pacientes que reciben dosis superiores a lo 30 mg de Prednisona durante más de 4 semanas, o con edad >60 años o con patología pulmonar asociada y la profilaxis con Aciclovir en pacientes que reciben dosis de Prednisona de al menos 10 mg más de 4 semanas o con antecedentes de herpes o en el tratamiento con Dexametasona.

3. ¿Cuándo están indicadas las inmunoglobulinas?

En aquellos casos de contraindicación a los esteroides o con un sangrado relevante. La dosis recomendada tradicionalmente ha sido de 1g/Kg/día x 2 días ó 0,4 g/Kg/día x 5 días, se obtienen unas respuestas del 85-90% en las primeras 24-48 h pero transitorias, no suelen durar más de 4 semanas. En diversos estudios se ha considerado la dosis de 0,2-0,4 g/Kg/día en dosis única y repetirla en 3 días si no hay respuesta.

4. ¿Cuándo está indicada el tratamiento combinado en primera línea?

En situaciones de sangrado grave, como hemorragia cerebral, pueden emplearse esteroides, inmunoglobulinas y Romiplostin a dosis de 5-10 mcg/Kg, 1 ó 2 dosis en función de la respuesta y transfusión de plaquetas.

En la actualidad se encuentra en fase de reclutamiento un estudio teniendo como objetivo primario comparar la eficacia del Romiplostin + dexametasona versus dexametasona, viendo la respuesta con $>50 \times 10^9/L$ a los 6 meses de la suspensión de dicho tratamiento.

Otros estudios en esta línea hacen referencia a la combinación de Eltrombopag a dosis de 25-75 mg/día en función de la cifra de plaquetas durante 12 semanas como máximo siendo suspendido antes si la cifra de plaquetas es $>400 \times 10^9/L$ con ciclos de Dexametasona⁹ a dosis de 40 mg/día durante 4 días cada 4 semanas en número de 1-3 ciclos. Respuesta inicial en el 88% de los pacientes y mantenida en un 56,5% a los 6 meses de la discontinuación. También esta combinación se ha asociado con Rituximab a dosis de 100 m/semana x 4 semanas con buena respuesta, aunque con pocos casos.

5. ¿Cuál es el tratamiento de segunda línea?

En pacientes diagnosticado de trombocitopenia inmune primaria, al menos en los 3 meses previos, que son corticodependientes (aquellos que precisan >5 mg/día de Prednisona o varios ciclos de Dexametasona para mantener $>0 \times 10^9/L$) o refractarios a los mismos, está indicada la segunda línea.

En general las guías recomiendan los agonistas del receptor de la trombopoyetina como terapia de elección por su eficacia y seguridad. Presentan unas tasas de respuesta del 80% con un 30% de porcentaje de remisión. Si no hay respuesta con un agente se recomienda cambiar a otro agente de la misma clase. En la actualidad disponemos del Romiplostin con administración subcutánea, inicio a dosis de 3 mcg/Kg, con dosis máxima de 10 mcg/Kg, con una eficacia del 71-92%, Eltrombopag a dosis inicial de 50 mg, máximo 75 mg/día con una eficacia entre el 59-70% y Avatrombopag, dosis inicial 20 mg/día con dosis máxima de 40 mg/día. En el caso de este último agente está indicado en casos de Trombopenia inmune primaria crónica, a 12 meses del diagnóstico, con ascenso en la cifra de plaquetas a los 3 o 4 días, también bien tolerado con la cefalea como efectos secundario predominante, no alteración de la bioquímica hepática y sin interacciones con la dieta. Cuando se hace el cambio entre estos agentes la eficacia es de alrededor del 77%.

En relación con la elección de agonista ¿cuál indicamos en primer lugar? debemos buscar una mejora en la calidad de vida, reducir las limitaciones en las actividades de la vida diaria y minimizar en lo posible la toxicidad de los tratamientos administrados. La indicación la establecemos en base a la clínica hemorrágica y muy importante son las preferencias del propio paciente. Eficacia demostrada en todos ellos y seguridad a largo plazo para el Romiplostin y Eltrombopag. Respecto a este último el estudio EXTEND con un seguimiento de 8,8 años, 302 pacientes, demuestra que, incluso utilizando dicho fármaco durante años, es consistente en eficacia y además tolerable y seguro en la mayoría de los pacientes.

6. ¿Cómo tratamos a los pacientes refractarios a los agonistas?

Rituximab, tasa de respuesta de un 60-80% a los 6-12 meses y de 20-30% de 2-5 años a dosis de 375 mg/m²/semana durante 4 semanas, mediana de tiempo de respuesta 5,5 semanas con una duración de 10,5 meses. Las mejores respuestas se han obtenido en el subgrupo de mujeres jóvenes menores de 40 años por diferencias en el metabolismo. Con dosis de 100 mg o 100 mg/m²/Kg semana por 4 semanas se han obtenido respuestas de 63% con un 44% de respuestas completas.

Esplenectomía laparoscópica, no recomendada hasta pasados al menos 12 meses del diagnóstico y con una respuesta subóptima a una segunda línea. Presentan un 70-80% de respuesta completa a los 6 meses y un 60



-70% mantienen esa respuesta a los 5 años. La guía alemana indica esplenectomía sólo si fallo de los agonistas y el Rituximab, la guía japonesa no destaca preferencia entre agonistas, Rituximab o esplenectomía, el consenso tampoco establece orden de uso, aunque hacen hincapié en la solidez de los agonistas.

Fostamatinib, profármaco, inhibidor de la tirosin Kinasa (SKY), vía oral, con una tasa de respuestas del 40%, tempranas. Dosis inicial 100 mg cada 12 horas que se puede aumentar a 150 mg cada 12 h si a las 4 semanas no se ha obtenido respuesta adecuada. Como efectos secundarios hipertensión, náuseas y diarrea. Otras terapias en estudio en la actualidad son Rizalbrutinib, Mezagitamab, Efgartigimod con resultados optimistas.

7. ¿Cuándo nos planteamos la discontinuación?

En la práctica clínica se estima que hasta el 40% de los pacientes se someten a una reducción progresiva de los agonistas tras lograr una repuesta aceptable. Hasta un 30% de los pacientes con Trombopenia inmune primaria mantienen respuesta sostenida tras reducir o discontinuar dicho tratamiento. Los candidatos para la reducción paulatina y una eventual suspensión del tratamiento deben mantener una cifra de plaquetas entre 50-100 x 10⁹/L durante al menos 6 meses sin hemorragias. Los recuentos de >100 x 10⁹/L mantenidos 3 meses pueden favorecer una suspensión temprana. Se disminuirá progresivamente y si es posible se debe interrumpir entre 3 -12 meses. Se aconseja reducir un 30% la dosis semanal, ajustando la dosis diaria y la frecuencia de dosificación. Al iniciar la reducción, se aconseja analizar el recuento de plaquetas entre las 2 y las 4 semanas. Si en algún momento disminuye a 20-50 x 10⁹/L se aconseja aumentar la intensidad del tratamiento, mediante el uso del mismo agonista, considerando añadir un esteroide u otro inmunosupresor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano ML, Sanz MA, Vicente V. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones de la SEHH y GEPTI. 2021.
2. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kuhne T et al. Immune Thrombocytopenia. Current Diagnosis and Therapy. *Oncol Res Treat* 2018;41(Suppl 5)1-30
3. 1133 Different Biomarkers PTI *Blood* (2022) 140 (Suppl 1): 2689-2690
4. 0914 High Dimensional Mapping Bone Marrow PTI *Blood* (2022)140(Suppl 1):2207-2208
5. Neuner C, Terrell D, Arnold D, Bucharan G, Cinea D, Cooper N et al. (2019) Clinical Guidelines ASH for Immune Thrombocytopenia. *Blood Adv* 3, 23: 3829-3866
6. Provan. D, Arnold. D, Bussel J, Chang B, Cooper N, Gernsheimer T et al. (2019) Update International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 3,22:3780-3817
7. Mithoowani S, Gregory-M K, et al. High dexamethasone compared. With prednisone for untrated PTI *Lancet Haematol* 2016;3(10) e-489-e96
8. Gellens R, Habchi S, Freppel S, Couret D and Iacobelli S. (2018) Romiplostin for the Emergency Management of Severe Immune Thrombocytopenia with Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurol* 8:737
9. Zhang L, Zhang M, Du X, Cheng Y and Cheng G. (2020) Safety and efficacy of eltrompoag plus pulsed dexamethasone as first-line therapy for immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*.189,369-378
10. Dae Sik Kim (2022) Recent advances in treatments of adult. Immune thrombocytopenia. *Blood Res* 57:S 112-S 119

TROMBOPROFILAXIS Y EMBARAZO: A QUIÉN, CÓMO Y CUÁNDO

Dra. Esther Rodrigo Álvarez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital HM Montepríncipe. Boadilla del Monte, Madrid

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado protrombótico fisiológico. El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) aumenta durante el embarazo entre 5 y 10 veces con respecto a una mujer no embarazada y puede aumentar entre 20 y 60 veces más en el puerperio. Durante el embarazo aumenta la concentración plasmática de FII, FV, FVII, FVIII, FvW, FIX, FX, disminuye la antitrombina III, la proteína S, hay una resistencia adquirida a la proteína C activada, disminuye la fibrinólisis y existe un incremento en la agregación plaquetaria, que preparan al organismo de la embarazada para afrontar el parto.

Además, existe un incremento de la estasis venosa en miembros inferiores, con un descenso del flujo venoso que puede llegar a ser hasta de un 50%, como consecuencia mecánica del útero grávido sobre el retorno venoso.

También existen factores clínicos que aumentan el riesgo de ETE y que recogemos en la siguiente tabla:

Tabla 1: Factores de riesgo antenatales

<ul style="list-style-type: none">● Edad >35 años● IMC >30Kg/m² (al inicio del embarazo)● Tabaquismo (>10 cigarrillos diarios)● Multiparidad (>3 partos)● Embarazo múltiple● Grandes venas varicosas● Paraplejía● Comorbilidades (cardiopatía, neumopatía, Lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes (pregestacional), síndrome nefrótico, cáncer activo, trastornos	<ul style="list-style-type: none">● mieloproliferativos, usuaria a droga IV, anemia de células falciformes, infección sistémica, proceso quirúrgico intercurrente)● Inmovilización (>3 días de reposo en cama)● Preeclampsia● Deshidratación, hiperémesis, Síndrome de hipertestimulación ovárica● Técnicas de reproducción asistida● Antecedentes personales de ETE / antecedentes familiares de ETE● Trombofilia
---	---

La ETE es la principal causa de morbimortalidad materna en los países desarrollados. Su prevalencia oscila entre 0,5 y 2 cada 1.000 embarazos y la mortalidad oscila entre 0,5 y 1,5 cada 100.000 partos. Por tanto, identificar a las mujeres de alto riesgo de ETE e implementar medidas de prevención durante el embarazo, parto y postparto, son dos aspectos de gran importancia.

A quién, cómo y cuándo realizar trombopprofilaxis dependerá de los factores de riesgo de cada paciente y por tanto, debe ser evaluado cada caso de forma personalizada.

¿A QUIÉN?

La trombopprofilaxis en el embarazo es un tema controvertido. Disponemos de diferentes guías clínicas; ACCP (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines), RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologist), SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia), SETH (Sociedad Es-



pañola de Trombosis y Hemostasia), entre otras. En todas ellas, las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y en la opinión de expertos. Combinando factores hematológicos y obstétricos, anticoagularemos entre un 30% y un 80% de la población de gestantes.

A modo de resumen, deben recibir tromboprolifaxis de ETEV durante el embarazo o puerperio pacientes:

- Con antecedentes personales de ETEV (idiopática, hormonal o secundaria).
- Con trombofilia hereditaria o adquirida (con o sin antecedentes personales de ETEV).
- Sometidas a técnicas de reproducción asistida CON SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA (12 semanas).
- Sin antecedentes de ETEV ni trombofilia, pero con coexistencia de 4 o más factores de riesgo antenatales (Tabla 1).
- Con necesidad de reposo, a partir del 3º día de ingreso.
- Con coexistencia de factores de riesgo en el puerperio.
- En tratamiento anticoagulante indefinido.

¿A QUIÉN NO?

1.- En los años noventa se publicaron los primeros estudios que relacionaban la trombofilia con las complicaciones vasculares gestacionales (CVG) (pérdidas fetales, crecimiento intrauterino retardado (CIR), abrupto, preeclampsia y muerte intrauterina).

Varios estudios como el LIVENOX (2000) y el TREAT (2006), el estudio ALIFE (N Engl J Med 2010), el HABENOX (2011) en entre otros, demostraban que las HBPM eran efectivas para prevenir abortos de repetición y, por tanto, se recomendó en mujeres con pérdidas fetales recurrentes, pérdidas fetales tardías o preeclampsia, descartar trombofilia, así como el uso de HBPM. Todo ello sin unos protocolos claros de actuación basados en la evidencia y con el emplazamiento a realizar estudios prospectivos y aleatorizados.

En la última década varios estudios y metaanálisis (Bood 2016) han evaluado la relación entre la trombofilia hereditaria y los fallos de implantación en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida (TRA), la pérdida recurrente del embarazo y las pérdidas fetales tardías. Parece que las trombofilias hereditarias son un contribuyente débil al embarazo temprano. No hubo diferencia significativa en la tasa de recién nacidos vivos con el uso de HBPM, en comparación con embarazadas sin HBPM.

En ausencia de trombofilia, también hay evidencia de que la terapia anticoagulante no es útil para prevenir el fallo de implantación recurrente en pacientes sometidas a TRA. Asimismo, hay estudios que muestran la no utilidad de las HBPM en la prevención de abortos de repetición en pacientes sin trombofilia y sin TRA. Por tanto, actualmente, no se recomienda el uso de HBPM para prevenir abortos de repetición o las pérdidas tardías de gestación y la sociedad española de Fertilidad (SEF) tampoco la recomienda antes de TRA.

Se excluye de las anteriores recomendaciones el síndrome antifosfolípido, que se ha relacionado de manera constante con pérdidas embrionarias antes de la 10ª semana de gestación y con otras complicaciones placentarias.

Sin embargo, un reciente metaanálisis (Hum Reprod 2021) que incluye más de 30.000 mujeres de 89 estudios, concluye que, existe un mayor número de abortos de repetición en mujeres con trombofilia y el tratamiento con HBPM aumentó de forma significativa la tasa de recién nacidos vivos en comparación con los grupo control. Así pues, a pesar de la cantidad de bibliografía publicada, siguen existiendo incertidumbres.

2.- Los estudios relativos a la homocigosidad para la MTHFR y el riesgo de ETEV durante el embarazo, sugieren que no existe un incremento del mismo y no se recomienda tromboprolifaxis.

¿CÓMO?**1.- Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM)**

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son el fármaco de elección, por su fácil administración, seguridad y por no requerir monitorización.

No hay evidencias de que la HBPM atraviese la barrera placentaria en el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre, pero estudios en animales de experimentación NO han mostrado evidencia teratogénica ni fetotóxica, por lo que el uso de HBPM se considera seguro y eficaz en mujeres embarazadas.

En gestantes con HBPM a dosis profilácticas no se recomienda la monitorización con niveles de anti-Xa ni monitorización de la cifra de plaquetas.

Únicamente está indicada la monitorización de HBPM a dosis profilácticas con anti-Xa en embarazadas con pesos extremos (<50 Kg ó >90Kg), en aquellas pacientes con alteraciones en la función renal y en el déficit de antitrombina III. También está indicada la monitorización con anti-Xa en pacientes de muy alto riesgo trombotico (válvulas metálicas cardiacas), pero esto excede el tema que tratamos.

Tabla 2: Dosis y tipos de HBPM utilizadas durante el embarazo

PESO	ENOXAPARINA (Clexane ®)	TINZAPARINA (Innohep ®)	DALTEPARINA (Fragmin ®)	BEMIPARINA Hibor ®
<50Kg	20mg/24h	3500UI/24h	2500UI/24h	2500UI/24h
50-90Kg	40mg/24h	4500UI/24h	5000UI/24h	3500UI/24h
>90 Kg	60mg/24h	7000UI/24h	7500UI/24h	5000UI /24h

2.- Heparinas no fraccionadas

Al igual que las HBPM no atraviesan la barrera hematoplacentaria y no se secretan por la leche, por lo que son seguras para el feto durante el embarazo y la lactancia. Tienen una vida media corta y disponen de antídoto, por lo que son útiles en determinadas circunstancias.

3.- Fondaparinux

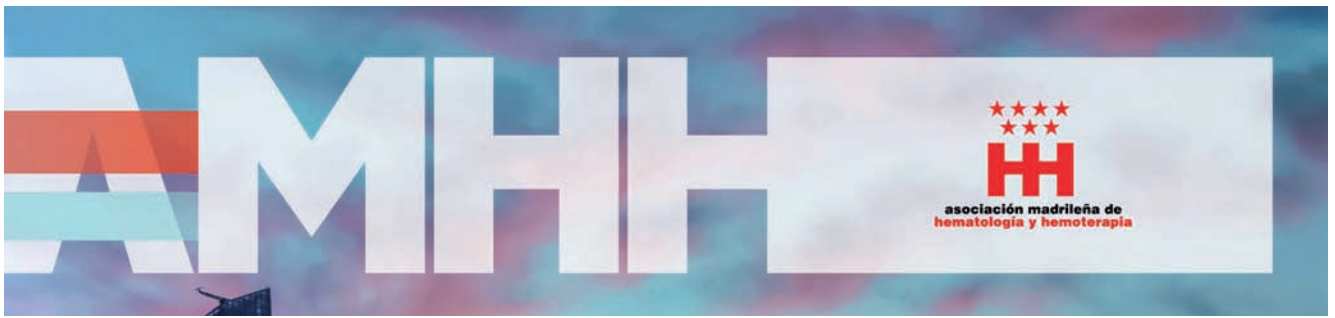
Es un pentasacárido sintético derivado de la heparina que actúa inhibiendo selectivamente el Factor X activado. Carece de efectos directos sobre la trombina ni sobre la agregación plaquetar. Fondaparinux no se ha relacionado con la aparición de trombocitopenia inducida por anticuerpos.

No hay estudios en mujeres embarazadas pero los estudios realizados en animales de experimentación no han mostrado efectos sobre el embarazo ni en el desarrollo embrionario, fetal ni post-natal.

Es el fármaco de elección en gestantes con alergia a las HBPM o en el caso de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (cuadro por otro lado extremadamente raro en el embarazo).

4.- Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (Acenocumarol-Sintrom® / Warfarina – Aldocumar®)

Los AVK sí atraviesan la barrera hematoplacentaria, pudiendo provocar efectos teratogénicos y embriotóxicos para el feto. En concreto, la administración de AVK entre la semana 6 a 12 de gestación, puede producir embriopatía esquelética en el 5% de los fetos e incrementa además el riesgo de aborto.



A partir de la semana 13, numerosos estudios muestran que su uso es seguro, y en pacientes con válvulas metálicas cardíacas, deber considerarse el beneficio-riesgo y se puede reintroducir el tratamiento con AVK.

5.- Anticoagulantes orales de acción directa.

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en humanos. Dabigatran etexilato y Apixaban no se recomiendan durante el embarazo ni lactancia. Rivaroxaban y Edoxaban están contraindicados.

5.1.- Dabigatrán Etxilato: Estudios en roedores a dosis supra-terapéuticas, ocasionaron fetos con CIR y aumento de la mortalidad fetal.

5.2.- Rivaroxaban: La administración de Rivaroxaban a dosis clínicas en animales de experimentación, ocasionaron efectos tóxicos embrionarios como retraso en la osificación fetal, aparición de manchas claras en el hígado, alteraciones placentarias y malformaciones congénitas. Uso contraindicado durante el embarazo.

5.3.- Apixaban: No dio lugar a teratogenicidad ni embriotoxicidad en roedores.

Sí se observó un incremento de riesgo hemorrágico materno, aunque sin aumento de la mortalidad materna o fetal por esta causa.

5.4.- Dabigatrán: Estudios en roedores han mostrado aumento de las pérdidas fetales post-implantación, ausencia o disminución de vesícula biliar y CIR. Atraviesa barrera hematoplacentaria y está contraindicado durante el embarazo.

¿CUÁNDO?

Dependerá de los factores de riesgo presentes en cada caso determinado. A continuación presentamos los diferentes escenarios en los que está indicada la trombotoprofilaxis durante el embarazo y los detalles de la misma:

1.- Pacientes SIN antecedentes de ETEV y SIN trombofilia	
<ul style="list-style-type: none"> ● La indicación de trombotoprofilaxis dependerá del número de factores de riesgo que presenta la paciente (tabla 1). Ante la presencia de 4 o más factores de riesgo antenatal, está indicado tto profiláctico en anteparto (desde semana 28 de gestación) y puerperio (6 semanas postparto) ● A partir del tercer día de ingreso, independientemente del número de factores de riesgo. Al alta, se debe evaluar si es necesario mantener profilaxis en el domicilio. ● En el puerperio debe reevaluarse el riesgo trombótico nuevamente, ya que pueden darse nuevas circunstancias que modifiquen el riesgo basal de la paciente (tabla 4) 	
2.- Pacientes con antecedentes personales de ETEV	
a) Pacientes con ETEV y CON trombofilia	Todo el embarazo y puerperio (ver punto 4)
b) Pacientes con ETEV recurrente	Todo el embarazo y puerperio
c) Pacientes con ETEV hormonal	HBPM en anteparto y puerperio
e) Pacientes con ETEV idiopática	HBPM en anteparto y puerperio
f) Pacientes con ETEV secundaria (desencadenante temporal conocido, no presente en el momento actual y SIN otros factores de riesgo añadidos).	Las guías europeas son profarmacológicas y recomiendan HBPM en puerperio durante 6 semanas.

3.- Pacientes CON trombofilia pero SIN antecedentes personales de ETEV	
a) Heterocigotas para el factor V Leiden o heterocigotas para la mutación PT20210 A del gen de la protrombina u homocigotas T/T del FXII	Se recomienda HBPM profiláctica en el puerperio durante 6 semanas. Valorar profilaxis periparto, desde la semana 28, en función de si existen factores de riesgo
b) Déficit congénito de proteína C, déficit congénito de proteína S, homocigosis para la mutación factor V Leiden o mutación de la protrombina PT20210A, o dobles heterocigotas o déficits combinados	Se recomienda profilaxis con HBPM durante todo el embarazo y en el puerperio durante 6 semanas.
c) Presencia de títulos bajos de anticuerpos antifosfolípidos	Podría hacerse profilaxis con HBPM solamente en el puerperio vs profilaxis en anteparto y puerperio durante 6 semanas. Además, valorar uso de AAS en 2º trimestre.
d) Déficit de antitrombina III	HBPM a dosis intermedias durante todo el embarazo y puerperio durante 6 semanas
4.- Pacientes CON trombofilia Y CON antecedentes personales de ETEV	
a) Déficit congénitos de proteína S o proteína C, mutación factor V Leiden y de la protrombina PT20210A o síndrome antifosfolípido, dobles heterocigotos, homocigotos T/T 46CTdel FXII	Se recomendaría HBPM profiláctica durante todo el embarazo y el puerperio (6 semanas)
c) Pacientes embarazadas con síndrome antifosfolípidos y pérdidas fetales	El tratamiento de elección es, dosis bajas de AAS más HBPM durante todo el embarazo

El puerperio es el periodo de mayor riesgo trombótico de toda gestación, hay que reevaluar la necesidad de tromboprofilaxis ya que pueden darse nuevas circunstancias que modifiquen el riesgo basal de la paciente (tabla 3)

Tabla 3: Factores de riesgo en el puerperio

<ul style="list-style-type: none"> ● Edad >35 años ● Obesidad IMC >30Kg/m2 (al inicio del embarazo) ● Tabaquismo (>10 cigarrillos diarios) ● Preeclampsia ● Gestación múltiple ● Comorbilidades ● Antecedentes personales o familiares de ETEV ● Trombofilia 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cesárea electiva ● Inmovilidad / ingreso hospitalario >3 días / paraplejia ● Parto prolongado >24h ● Feto muerto intrauterino ● Hemorragia post-parto / transfusión sanguínea
---	---

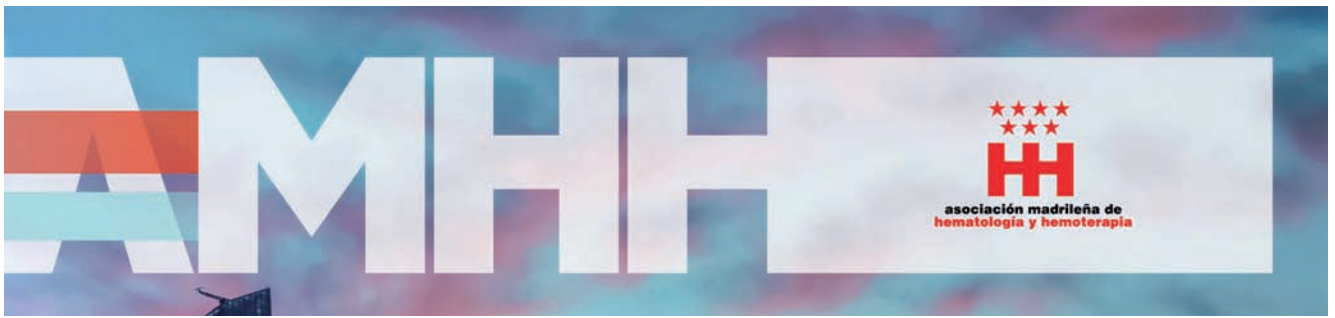


Tabla 4: Recomendaciones de trombo profilaxis en el puerperio

Pacientes ya mencionados que precisan profilaxis en anteparto y puerperio	
IMC >40Kg/m ²	HBPM a dosis profilácticas 7-10 días.
Cesárea urgente	HBPM a dosis profilácticas 7-10 días.
3 ó más factores de riesgo de la tabla 3	HBPM a dosis profilácticas 7-10 días.

CONCLUSIONES

- El embarazo y el puerperio, son estados protrombóticos fisiológicos en los que aumenta el riesgo de ETEV.
- La ETEV es la principal causa de morbimortalidad materna en los países desarrollados.
- La trombo profilaxis en el embarazo depende de factores hematológicos y obstétricos: su indicación debe ser individualizada en cada caso concreto.
- En general, está indicada la trombo profilaxis en pacientes con factores de riesgo antenatal, en pacientes con antecedentes de ETEV y en pacientes con trombofilia.
- No se recomienda el uso de HBPM para prevenir abortos de repetición o pérdidas tardías de gestación en pacientes CON o SIN trombofilia. Aunque sobre este tema siguen existiendo muchas incertidumbres.
- Las HBPM son el fármaco de elección. Fondaparinux puede usarse en mujeres con alergia a HBPM o con TIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. I.A Greer. Thombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. Hematologis Diseases in pregnancy. 2012
2. S.M. bates, A. Rajaskhar, S.Middeldorp, CM clintock, et al. American Society of Hematology 2018 gudelines for managemente of venous thromboembolism:venous thromboembolism in the contexto r prgnancy. Bood Avd.,2 (2018) pp. 3317-3359
3. L. Skeith, M.Carrier, R Kaaja, I. Martinelli, D- Petroff et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pergnancy loss in women with inherited thombohilia. Bood paper, February 2, (2016)
4. D. Tássies, M Nomdedeu , M.A. Torrente, E Arellano et al. Tratamiento antitrombótico como prevención de las complicaciones no trombóticas en la gestación. XXXVII congreso nacional de la SETH, Pamplona octubre 2021

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

HISTIOCITOSIS

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y MANEJO TERAPÉUTICO

Dra. María José Penalva Moreno
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Infanta Sofía. Madrid

INTRODUCCIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es un trastorno hiperinflamatorio severo secundario a la activación excesiva del sistema inmune, inducido por la actividad descontrolada de los macrófagos y linfocitos T citotóxicos. Puede ocurrir de forma familiar en pacientes con predisposición genética o espontánea, siendo desencadenada por infecciones o fármacos, entre otros.

Descrito por primera vez en 1939 por Scott y Robb-Smith quienes descubrieron cuatro pacientes adultos con fiebre, adenopatías, hepato-esplenomegalia, anemia y trombopenia. Los hallazgos post-mortem al examen microscópico revelaron numerosos histiocitos con imágenes de eritrofagocitosis, pensando en un primer momento que se trataba de una forma atípica de Linfoma de Hodgkin.

La HLH es una entidad rara y aunque primariamente es un síndrome pediátrico, se ha descrito en todas las edades, siendo la máxima incidencia en menores de 3 meses de edad. En adultos la mediana de edad es de 49 años, siendo ligeramente predominante en hombres (1.7:1).

CLASIFICACIÓN

Históricamente, la HLH se clasificaba en las formas familiares y secundarias o reactivas. Sin embargo, esta clasificación ha sido discutida en numerosas ocasiones porque no informa del pronóstico y las terapias de las formas secundarias son distintas según el desencadenante. Es por esto que la North American Consortium for Histiocytosis (NACHO) recomienda una nueva clasificación que incluye:

- HLH familiar
- HLH asociada a malignidad
- HLH asociada a enfermedad reumatológica (también llamada síndrome de activación macrofágica)
- HLH secundaria a terapias o fármacos
- HLH asociada a inmunodepresión (primaria o adquirida)
- HLH no asociada a otras condiciones

FISIOPATOLOGÍA

La HLH es un síndrome caracterizado por una inflamación excesiva desencadenada por una activación inmune anormal, lo que conlleva a una destrucción tisular masiva. Esta hiperinflamación es causada por la ausencia de regulación normal entre macrófagos y linfocitos (especialmente linfocitos T citotóxicos CD8+), que se activan de forma descontrolada, produciendo de forma excesiva una liberación de citoquinas (IFN gamma, TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-10, IL-18), causando un daño severo a nivel tisular y en último lugar un fallo de órgano. Entre las causas que producen esta desregulación inmune se encuentran sobre todo las infecciones (la mayoría virus de la familia herpes y CMV y el más frecuente el VEB, menos frecuente las micobacterias, hongos o parásitos), los casos de



inmunosupresión e inflamación crónica, los tumores, sobre todo hematológicos (los más frecuentes los linfomas T o NK), las enfermedades reumatológicas (la más frecuente la enfermedad de Still del adulto o la artritis idiopática juvenil sistémica) y algunos tratamientos como la terapia CAR-T o el blinatumomab.

Los casos familiares de HLH se subclasifican según el tipo de mutación genética, habiéndose descrito múltiples. Alrededor del 70% son causados por mutaciones en el gen de las perforinas *PRF1* o en la mutación *UNC13D*, responsable de la maduración de la granulación de linfocitos T y NK. También se han descrito otras mutaciones menos frecuentes en los genes responsables de la citólisis (*STX11* y *STXP2*). Estas alteraciones genéticas se manifiestan al poco de nacer (normalmente entre las primeras semanas y el primer mes de vida) y varían entre gemelos con idénticas mutaciones, lo que indica que sea necesario un desencadenante para que se expresen clínicamente (habitualmente una infección).

CLÍNICA Y HALLAZGOS DE LABORATORIO

Inicialmente, la forma de presentación de la mayoría de pacientes adultos es la fiebre persistente, acompañada de síntomas generales y alteraciones analíticas. La esplenomegalia está presente en la mayoría y la hepatomegalia es más frecuente en niños. La presencia de adenopatías nos sugiere descartar un proceso linfoproliferativo subyacente. En niños es más común la afectación del SNC (mareos, ataxia, disartria, letargo y encefalopatía). En cuanto a las alteraciones analíticas, es frecuente la presentación de anemia y trombopenia y aumento de los reactantes de fase aguda. En los casos avanzados con fallo hepático hay un aumento de transaminasas y datos de coagulopatía con hipofibrinogenemia y aumento del dímero D. Otros hallazgos son la hipertrigliceridemia y la hiperferritinemia (frecuentemente 10-100 veces los valores normales). La presencia de hemofagocitosis en médula ósea, bazo, hígado o adenopatías no se ha demostrado en todos los pacientes, por lo que es un criterio necesario pero no suficiente para realizar un diagnóstico. Otros parámetros que nos pueden ayudar son los niveles elevados de sCD25 (receptor soluble de IL-2) o sCD163, aunque no están disponibles en todos los laboratorios.

DIAGNÓSTICO

El reconocimiento precoz de la HLH es crítico, dada su rápida progresión sintomática y fatal desenlace con fallo multiorgánico y muerte. La ausencia de síntomas, signos o biomarcadores patognomónicos requiere un elevado índice de sospecha. En 1991 la Histiocyte Society propuso cinco criterios diagnósticos que años después fueron revisados y son los que se utilizan en la actualidad (ver tabla 1). Estos criterios se desarrollaron para el diagnóstico de los casos con HLH familiar y debido a la ausencia de herramientas posteriores mejores se comenzaron a utilizar para otras formas de HLH. Dada la alta tasa de mortalidad, no se debería esperar a cumplir todas las condiciones para iniciar un tratamiento si hay sospecha diagnóstica de HLH. Según estos criterios, el diagnóstico se establece a partir de un criterio genético o con la presencia, al menos, de 5 criterios clínico-analíticos.

Otras alteraciones que apoyan al diagnóstico son: pleocitosis e hiperpoteinorraquia en el LCR, disfunción hepatobiliar (aumento de transaminasas, hiperbilirrubinemia, coagulopatía), hipoalbuminemia, elevación de LDH sérica o hiponatremia.

Otra herramienta de utilidad en el diagnóstico del HLH en adultos es el H-score, que estima el riesgo de tener un HLH reactivo basado en 9 variables, de las cuales 3 son clínicas (inmunosupresión, fiebre y organomegalia), 5 analíticas (triglicéridos, ferritina, aspartato aminotransferasa, fibrinógeno y citopenias) y 1 citológica (hemofagocitosis en aspirado de médula ósea). Este score tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 79% en adultos. Disponible en <http://saintantoine.aphp.fr/score/>

Los tests genéticos se realizan mediante citometría de flujo o paneles de secuenciación genética (NGS) y no se recomiendan de entrada a todos los pacientes debido a que estas anomalías se detectan de forma infre-

cuenta. Son particularmente útiles en pacientes con historia familiar de HLH o consanguineidad y especialmente indicados en ausencia de desencadenante conocido.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico (HLH-2004)

Criterios genéticos Presencia de alteración genética conocida
Criterios clínico-analíticos <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - Esplenomegalia - Citopenias (al menos, 2 líneas): <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina <9 g/dL (<10 g/dL en las primeras 4 semanas de vida) Trombopenia <100.000/mm³ Neutropenia <1.000/mm³ - Hipertrigliceridemia >265 mg/dL y/o hipofibrinogenemia <150 mg/dL - Hiperferritinemia >500 mcg/L - Valores sCD25 ≥2.400 U/mL - Disminución/ausencia de actividad citotóxica NK - Evidencia de hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos

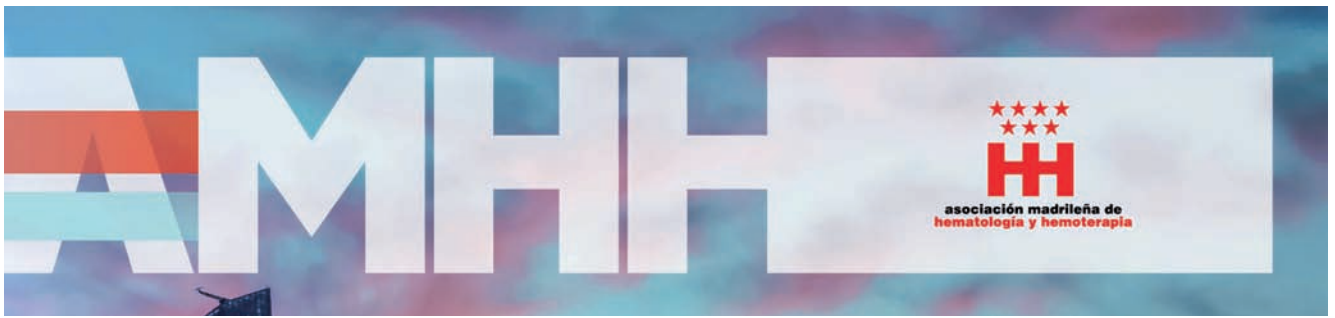
TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de estos pacientes depende de la causa desencadenante de la enfermedad y el objetivo principal es controlar la inflamación, causante principal del daño de órgano.

— HLH familiar: En 2004 la Histiocyte Society modificó el protocolo previo (HLH-94) que combinaba quimioterapia e inmunoterapia. Basándose en la experiencia con éste se modificó llevando a cabo el actual HLH-2004 (ver tabla 2). Este protocolo iniciaba la Ciclosporina de forma más temprana durante la fase de inducción y añadía hidrocortisona en la quimioterapia intratecal. El trasplante alogénico de médula ósea estaría indicado en los casos y se debería realizar el tipaje HLA a los pacientes con historia familiar, enfermedad hematológica subyacente, enfermedad en recaída o refractaria tras la primera línea o afectación del SNC. En los casos de enfermedad refractaria a estos protocolos habría que buscar la posibilidad de ensayos clínicos siempre que fuera posible o valorar tratamientos alternativos como el alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti-CD52), emapalumab (anticuerpo monoclonal anti-IFN gamma) o ruxolitini (inhibidor JAK-2), que han demostrado eficacia en la HLH refractaria.

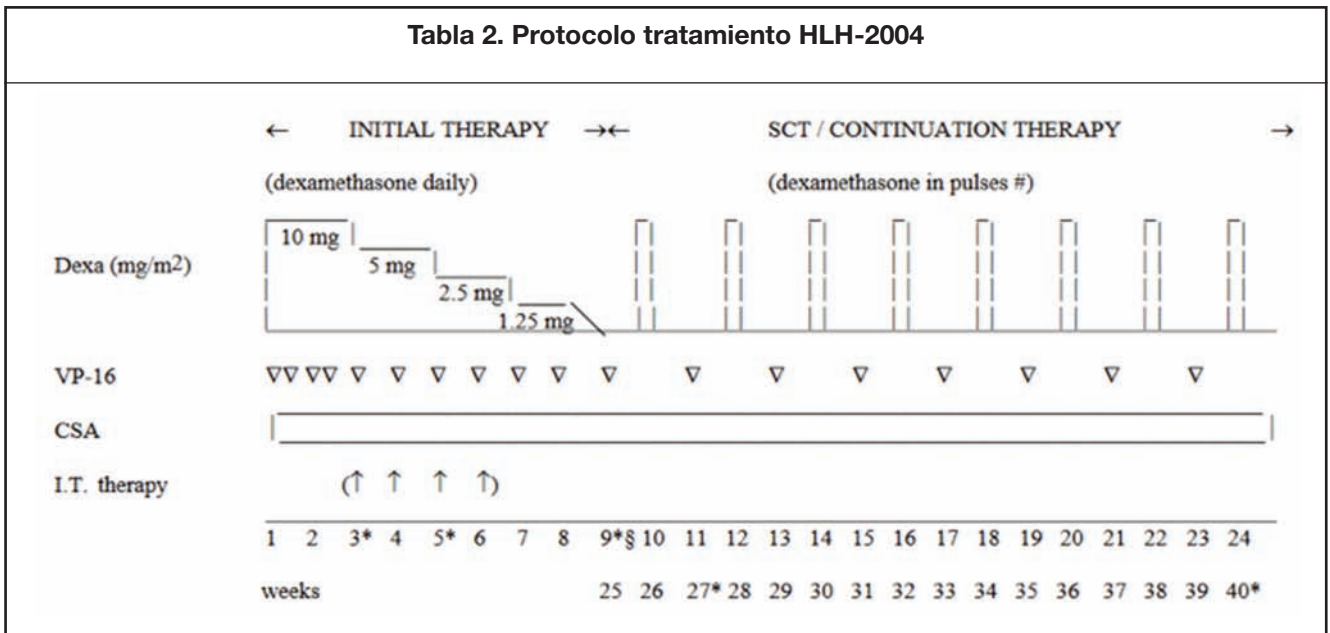
— MAS: no hay ensayos clínicos comparativos de qué terapia es la mejor en estos pacientes y las indicaciones están basadas en series de casos. Se ha demostrado eficacia con bolos intravenosos de esteroides (metilprednisolona 30 mg/Kg/día durante 3 días consecutivos, hasta un máximo de 1000 mg/día) seguido de dosis diarias más bajas de mantenimiento (metilprednisolona 1-10 mg/Kg/día). La ciclosporina intravenosa o por vía oral (3-5 mg/kg/día) también se ha visto eficaz. En los casos refractarios a esteroides y ciclosporina se han visto respuestas con fármacos antagonistas de IL-1 como el anakinra (4-15 mg/Kg/día) de forma intravenosa o subcutánea, el canakinumab y rilonacept y con fármacos antagonistas de IL-6 como el tocilizumab. El uso de inmunoglobulinas intravenosas se puede considerar en pacientes donde no estén disponibles estas terapias.

— HLH asociada a VEB: el tratamiento en estos casos depende de la intensidad de la infección. En los casos



leves se puede administrar esteroides e inmunoglobulinas y en los casos severos está indicado el tratamiento con etopósido. El Rituximab semanal dosis de 375 mg/m² durante 2-4 semanas se ha visto eficaz si la carga viral de VEB es mayor de 1.000 copias/m³.

Tabla 2. Protocolo tratamiento HLH-2004



PRONÓSTICO

La supervivencia de estos pacientes ha mejorado significativamente desde la introducción de los protocolos HLH-94 y HLH-20024 y ésta mejora si se instaura un tratamiento de forma precoz. Las tasas de mortalidad son del 40-80% con una mediana de supervivencia de 6 años en el 50% de los casos. Los factores predictores de mortalidad son la edad avanzada y la presencia de enfermedad hematológica subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Paul La Rosée, Anna Carin Horne, Melissa Hines, Tatiana von Bahr Greenwood, Rafal Machowicz, Nancy Berliner, Sebastian Birndt, Juana Gil-Herrera, Michael Girschikofsky, Michael B. Jordan, Ashish Kumar, Jan A. M. van Laar, Gunnar Lachmann, Kim E. Nichols, Athimalaipet V. Ramanan, Yini Wang, 15 Zhao Wang, Gritta Janka and Jan-Inge Henter. Blood (2019) 133 (23): 2465–2477.

Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. Bergsten E, Horne A, Aricó M, Astigarraga I, Egeler RM,

Filipovich AH, Ishii E, Janka G, Ladisch S, Lehmborg K, McClain KL, Minkov M, Montgomery S, Nanduri V, Rosso D, Henter JI. Blood. 2017;130(25):2728

Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. Stuart J. Carter, Rachel S. Tattersall and Athimalaipet V. Ramanan. Rheumatology 2019;58:5-17

Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. Georgia Griffin, Susan Shenoi, Grant C. Hughes. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 34 (2020) 101515

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

*Dra. Arancha Alonso Alonso
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Ruber Juan Bravo. Madrid*

CASO CLÍNICO

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es una rara enfermedad hematológica que puede afectar a niños y adultos con una amplia variedad de manifestaciones clínicas¹.

Gracias al establecimiento de clonalidad ha sido uno de los primeros trastornos histiocíticos en ser reconocido por la OMS como Neoplasia Hematológica².

La incidencia exacta en adultos se desconoce, aunque se estima 1-1.5 casos por millón de habitantes por año³.

Presento el caso de un paciente varón de 38 años de edad, con antecedentes personales de cuadro de reacción alérgica grave con edema laríngeo y de neumomediastino espontáneo atribuido inicialmente a bulla pulmonar, aproximadamente un año antes del diagnóstico definitivo.

En el TAC de tórax de control se apreciaron múltiples quistes subcentimétricos (Imagen 1 y 2), con pared fina en ambos pulmones, que por su distribución en LLSS respetando la superficie subpleural y senos costofrénicos sugerían la posibilidad de Histiocitosis X. La biopsia transbronquial fue diagnóstica, y además el paciente presentaba pápulas cutáneas por lo que se deriva a dermatología objetivándose en la biopsia de julio/2012 Granulomatosis de células de Langerhans (Imagen 3).

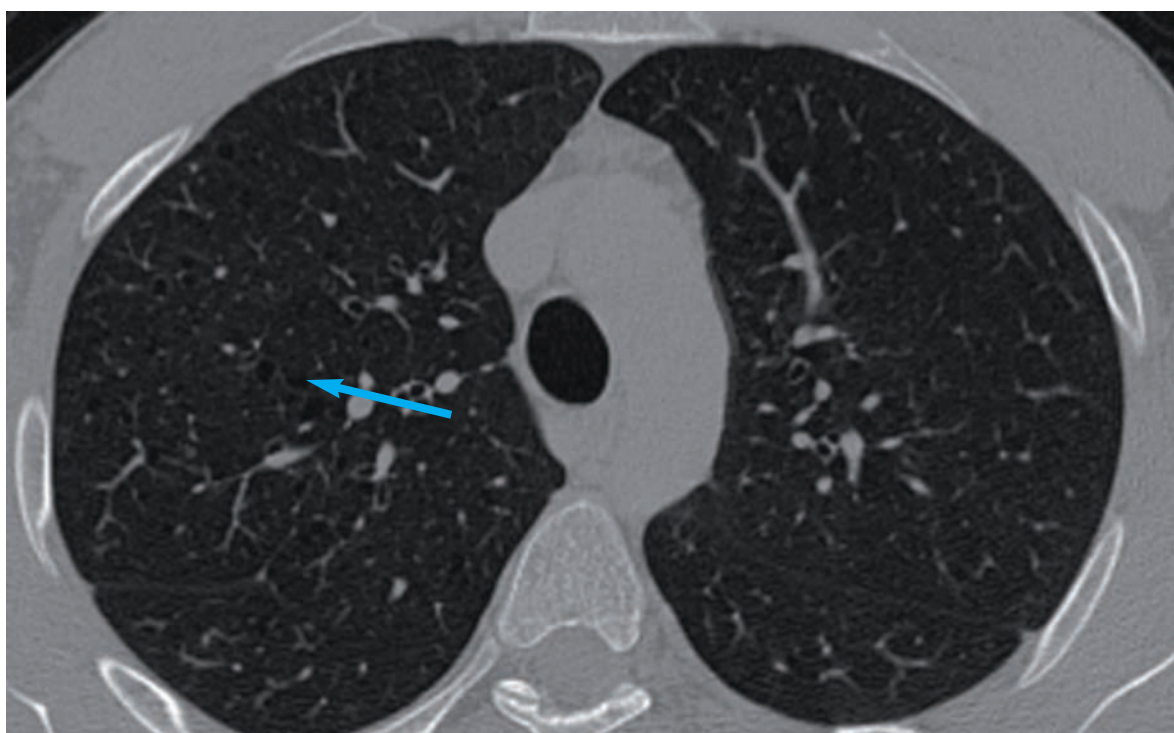


Imagen 1 Quistes Pulmonares

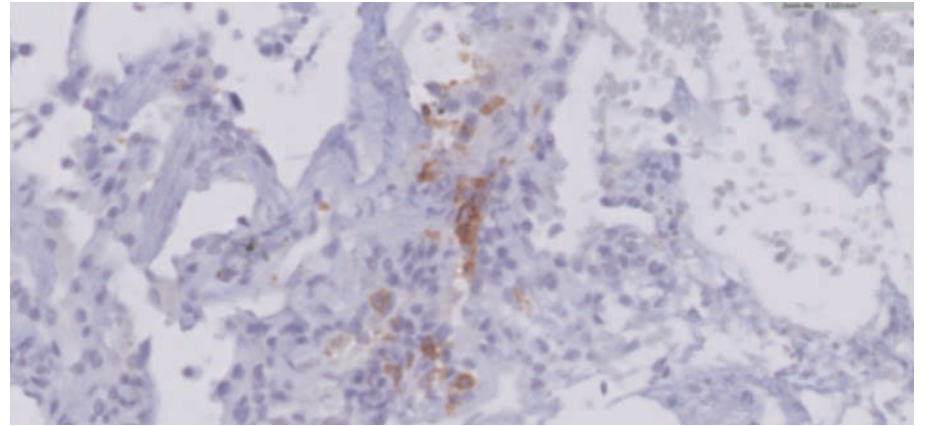
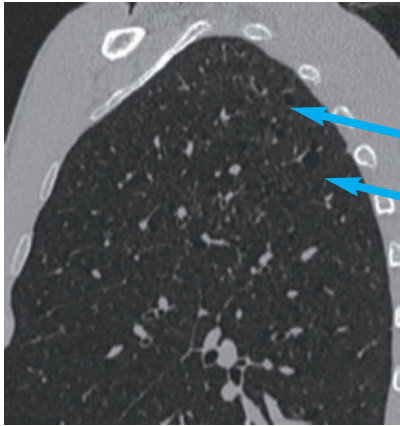


Imagen 2

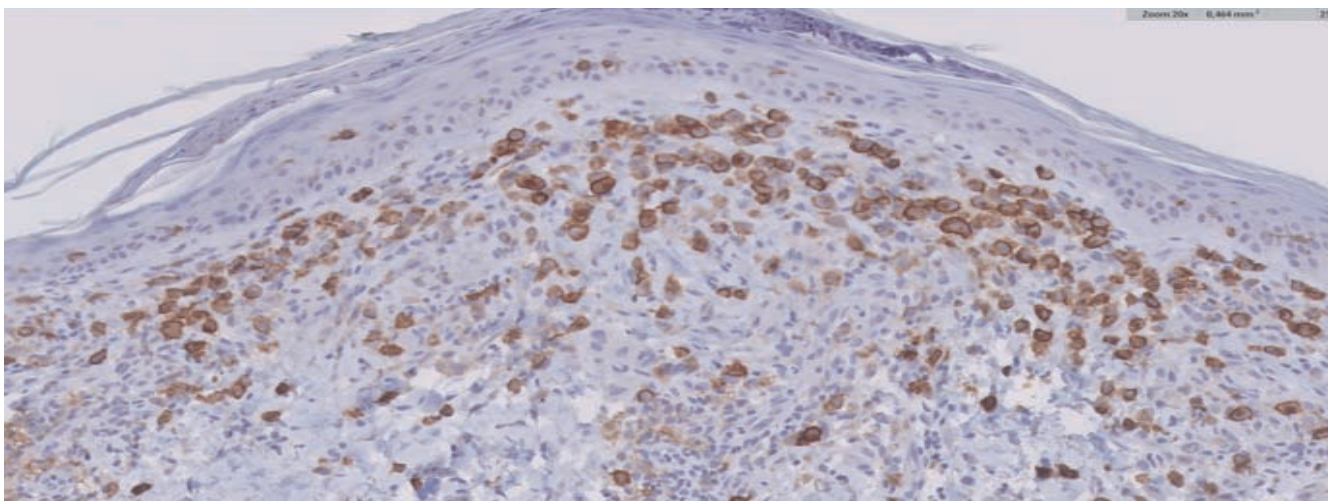
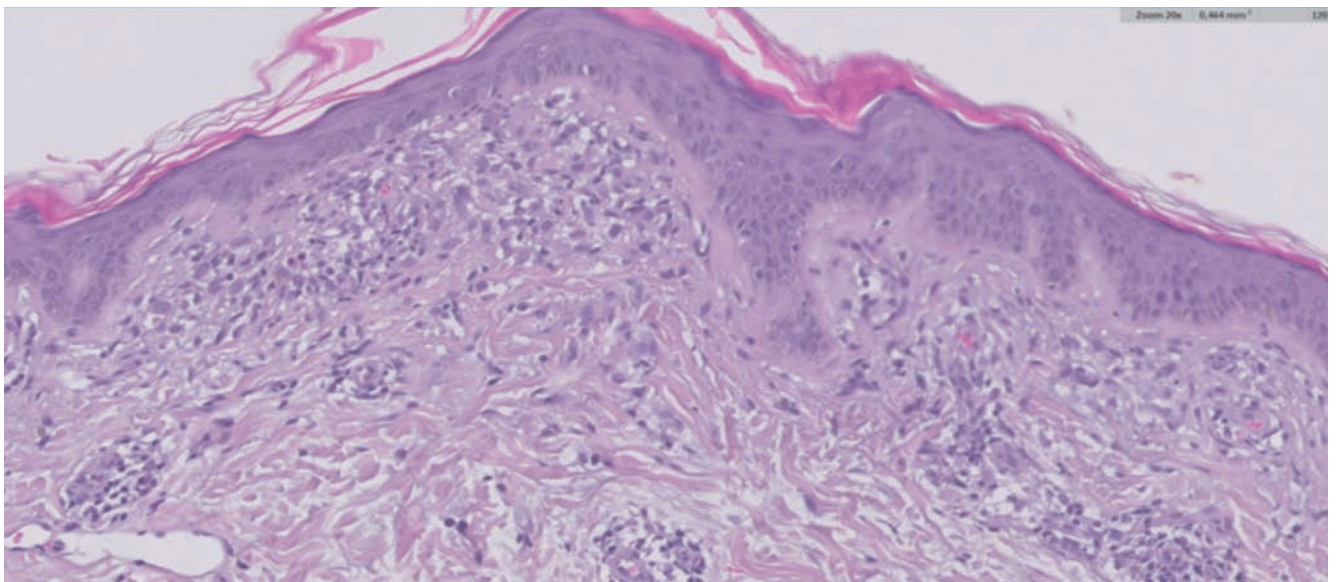


Imagen 3

El paciente refería también cuadro de pérdida de 16 Kg de peso y dolor cólico abdominal, con una colonoscopia en la que se aprecian lesiones mamelonadas y ulceradas (Imagen 4-5) en la mucosa de colon transverso con zona estenótica a nivel de ángulo hepático que impide el paso del endoscopio, con informe de anatomía patológica de infiltración por Histiocitosis de células de Langerhans (Imagen 6).

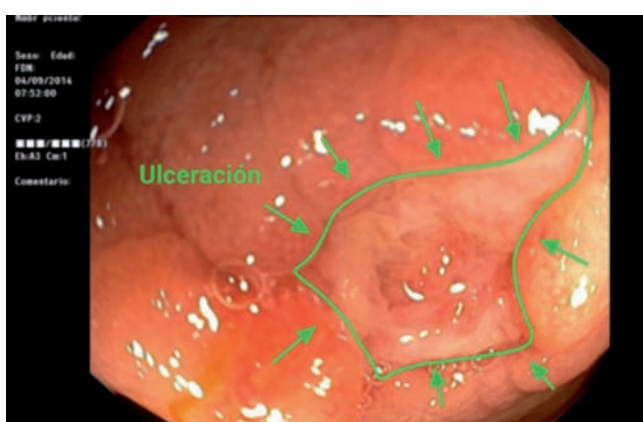


Imagen 4

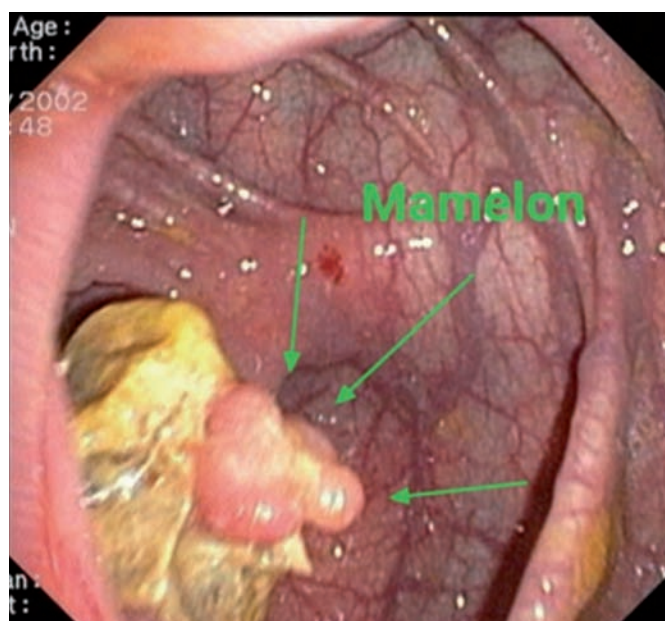


Imagen5

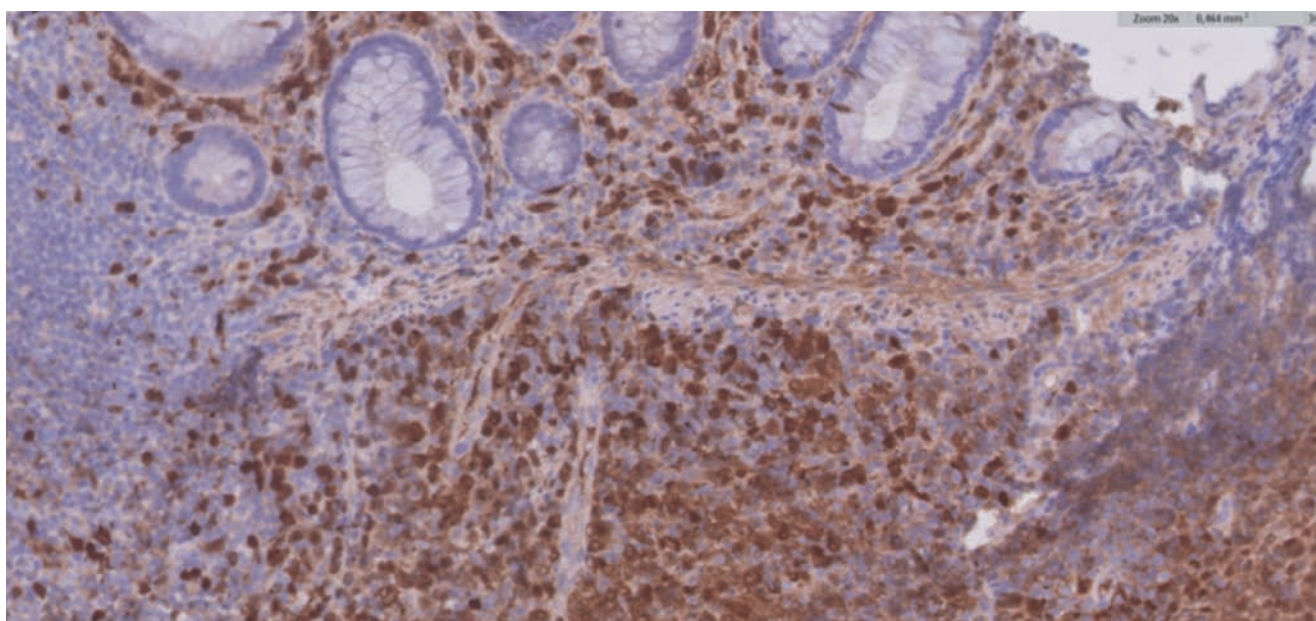


Imagen 6

Completado estudio de extensión, finalmente el paciente es diagnosticado de Histiocitosis de Células de Langerhans Multisistémica (Afectación adenopática a nivel cervical (Imagen 7), pulmonar, tubo digestivo y piel) con criterios de tratamiento.

Se decidió tratamiento de Primera Línea según **Protocolo LCH II** en septiembre 2012, administrándose Prednisona 40mg/m² diarios durante 4 semanas y disminución progresiva posterior, con Vinblastina 6mg/m²/semanal, alcanzándose una Respuesta Parcial por lo que se administran 6 semanas más de tratamiento antes de pasar a la fase de Continuación. Recibe mantenimiento durante 9 meses (enero-septiembre/2013) con Vinblastina 10mg totales cada 3 semanas, Prednisona 60mg/día 5 días al mes, Mercaptopurina 50mg/m² diarios y Metotrexate 20mg/m².

Como efecto adverso presentó Polineuropatía grado 1-2 tratada con Gabapentina.

En los controles posteriores realizados, las imágenes pulmonares permanecían estables en TAC, detectándose en septiembre/2014 de nuevo infiltración en colon, sin objetivarse captación a otros niveles en PET.

Se administra entonces tratamiento de Rescate con 2-cdA (5mg/m²/d x 5 días) durante 6 ciclos del 20/10/2014 al 9/3/2015 alcanzado Respuesta Completa histológica desde el 3º ciclo, que se mantiene en la actualidad.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans se basa en una revisión anatomopatológica del tejido afecto¹.

Característicamente se objetivan acúmulos de células de tamaño intermedio con núcleos reniformes, frecuentes surcos nucleares longitudinales, cromatina dispersa y abundante citoplasma eosinófilo. Puede haber células gigantes multinucleadas ocasionales. Es frecuente un fondo celular inflamatorio reactivo que incluye eosinófilos, linfocitos pequeños y macrófagos⁴.

El fenotipo característico expresa CD68, S-100, CD1a, langerin/CD207. Incluso puede identificarse por Inmunoquímica el Anticuerpo específico VE1 de la mutación clonal BRAF-V600 presente hasta en el 50% de los casos⁵.

En los casos BRAF negativos, se recomienda NGS en búsqueda de mutaciones y fusiones de genes de las vías MAPK-ERK y relacionadas⁶.

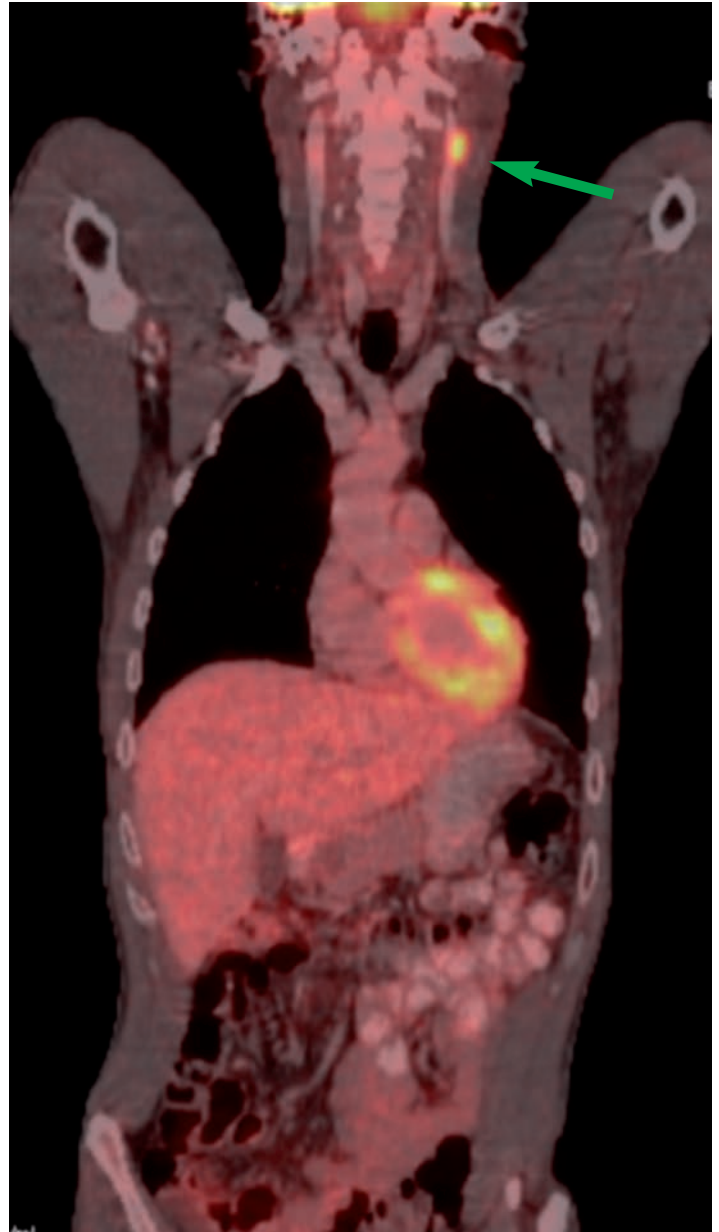


Imagen 7

La clasificación sugerida para HCL por el panel de expertos internacional se resume en la tabla 1:

Suptipos	Definición
Unifocal	Lesión solitaria que afecta a cualquier órgano
Pulmonar Monosistémica	Afectación pulmonar aislada (predominantemente relacionada con el tabaquismo)
Multifocal Monosistémica	>1 lesión afectando a cualquier órgano
Multisistémica	Afectación de ≥ 2 órganos/sistemas

El abordaje terapéutico depende del tipo de afectación.

En los casos de afectación unifocal suele ser suficiente tratamiento local como extirpación quirúrgica/curetaje, esteroides intralesionales o radioterapia¹, excepto en los casos de afectación unifocal específicos como el SNC, hígado o bazo que suele requerir tratamiento sistémico. El tratamiento hormonal sustitutivo se requiere en la afectación del hipotálamo que provoca Diabetes Insípida. Pueden usarse también Bifosfonatos para la afectación ósea unifocal¹.

En aquellos casos de afectación multisistémica o multifocal, y para la Histiocitosis Pulmonar que progresa a pesar de abandono del hábito tabáquico, se recomienda tratamiento sistémico, ya sea corticoides tópicos o dosis bajas de Metotrexate+/- Prednisona o Hidroxiurea en la afectación multifocal cutánea, o tratamientos quimioterápicos basados en antimetabolitos (Cladribina, Citarabina) o basados en alcaloides de la Vinca (Vinblastina) y Prednisona¹.

Actualmente se están explorando tratamientos dirigidos (inhibidores de BRAF o MEK) para HCL refractaria a primera línea o con disfunción orgánica terminal¹.

El manejo inicial de nuestro paciente se basó en los protocolos adaptados de la experiencia pediátrica eligiéndose el **Protocolo LCH II** que combina una inducción con Prednisona 40mg/m²/día x 4 semanas, disminución progresiva posterior en 15 días y Vinblastina 6mg/m² semanal x 6 semanas. Si la respuesta es completa, se pasa a Fase de Mantenimiento o Continuación, pero en los casos de respuesta parcial, se recomienda repetir 6 semanas más de Vinblastina, como fue nuestro caso.

En la Fase de Continuación se administró Vinblastina 10mg totales cada 3 semanas, Prednisona 60mg/día 5 días al mes, Mercaptopurina 50mg/m² diarios y Metotrexate 20mg/m² semanales durante 9 meses.

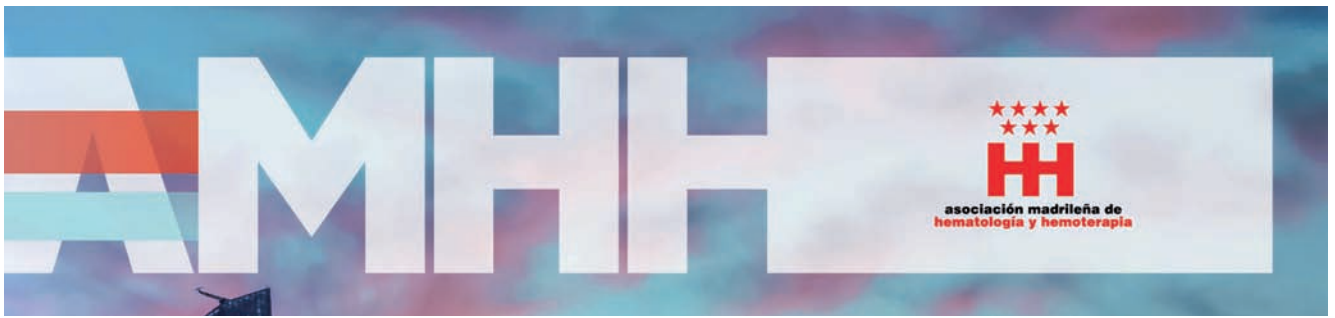
A pesar de obtenerse una respuesta prácticamente completa, el paciente recayó con afectación digestiva al año de finalizar el tratamiento.

Está descrito que aunque con la combinación de alcaloides de la vinca y esteroides se obtienen altas tasas de respuesta (entre 70-80%), también se asocia con un alto índice de recaídas y fracasos (40-80%)¹.

El único estudio prospectivo del uso de Cladribina muestra una tasa de respuestas del 75% con una mediana de duración de la respuesta de 3 años, y una tasa de neutropenia febril de 15%⁷.

En el caso de nuestro paciente el tratamiento fue muy bien tolerado, sin presentar neutropenia incluso recibiendo 6 ciclos y tras 8 años de seguimiento no ha presentado nueva recaída. La afectación radiológica residual persiste en los TAC de control, pero su función respiratoria es normal e incluso ha recuperado su actividad deportiva habitual.

El pronóstico de esta enfermedad depende de la extensión de los órganos afectados y de la respuesta al tratamiento. La afectación unifocal tiene un pronóstico excelente con supervivencias globales de >90% a los 5 años. Incluso las recaídas locales se tratan con éxito⁸. La HCL multisistémica o diseminada también se considera de buen pronóstico con aproximadamente un 90% de supervivencia global a los 5 años⁹.



En el caso de la afectación pulmonar multifocal las tasas de supervivencia global a 5 años estaban en torno 70-80% pero han mejorado. El 50% de los pacientes presentan disminución de la función pulmonar y algunos desarrollan EPOC¹⁰.

Es esperable que también mejore el pronóstico de los fenotipos raros como la Colangitis Esclerosante y la HCL Neurodegenerativa en la era de las terapias dirigidas. Es fundamental un seguimiento del paciente para descartar morbilidades por efectos adversos a largo plazo, incluida aparición de segundas neoplasias¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gauray Goyal et al, International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood* (28 april 2022) 139 (17):2601-2621
2. Swerdlow SH et al, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017
3. Goyal G et al, Adult disseminated Langerhans cell histiocytosis: incidence, racial disparities and long-term outcomes. *Br J Haematol.*2018;182(4): 579-581
4. Emile JF et al. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.*2016;127 (22):2672-2681.
5. Roden AC et al. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol.*2014;38(4): 548-551.
6. Melloul S, et al. Highly sensitive methods are required to detect mutations in histiocytoses. *Haematologica.* 2019; 104(3):e97-e99.
7. Saven A et al. Cladribine activity in adult langerhans-cell histiocytosis. *Blood.*1999; 93(12): 4125-4130.
8. Hu M, Goyal G et a. Clinical features and outcomes of unifocal adult Langerhans cell histiocytosis. *Blood.*2019;134(suppl 1):1667.
9. Goyal G, et al. Adult disseminated Langerhans cell histiocytosis: incidence, racial disparities and long-term outcomes. *Br J Haematol.*2018;182 (4): 579-581.
10. Hazim AZ, et al; Mayo Clinic-University of Alabama at Birmingham Histiocytosis Working Group. Langerhans cell histiocytosis with lung involvement in isolation and multisystem disease: staging, natural history, and comparative survival. *Am J Hematol.*2021;96(12):1604-1610.

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

LECCIÓN CONMEMORATIVA

EL PAPEL DE LOS ANTÍGENOS DE GRUPO SANGUÍNEO EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Dra. M^a Jesús Gómez Vázquez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Infanta Sofía. Madrid

Desde el descubrimiento del grupo sanguíneo ABH, ha habido un interés continuo en el papel potencial de los antígenos de grupo sanguíneo en las enfermedades infecciosas y han sido objetivos frecuentes en las investigaciones epidemiológicas.

El resultado clínico de una infección no depende exclusivamente de los factores de virulencia del microorganismo, los factores genéticos del huésped implicados en la inmunidad innata o adaptativa o la expresión de receptores específicos de patógenos pueden modificar la susceptibilidad o la evolución clínica de las enfermedades:

- Los antígenos de grupo sanguíneo pueden actuar como receptores o co-receptores del patógeno o pueden ser receptores de una toxina.
- Pueden comportarse como falsos receptores evitando la unión al tejido objetivo del patógeno.
- Los patógenos pueden interactuar con varios Ag de grupo sanguíneo y pueden sintetizar Ag similares a los de la célula huésped (mimetismo molecular)
- La presencia en secreciones de sustancias de grupo sanguíneo puede contribuir a la patogenicidad.
- Los anticuerpos naturales pueden actuar como inhibidores.

PLASMODIUM FALCIPARUM

La invasión de los hematíes es un proceso complejo mediado por las interacciones específicas entre los ligandos del parásito y los receptores de los hematíes (banda 3, glicoforinas, banda 4.1, receptor del complemento 1, baskin, semaforina, Kx). Varios Ag de grupo sanguíneo residen en los receptores de membrana de los hematíes y se han descrito polimorfismos que confieren resistencia a la invasión.

Varios estudios en los últimos 50 a 60 años estudiaron el papel de los Ag ABH en la evolución clínica del paludismo. La mayoría concluyeron que el grupo ABH no desempeñaba ningún papel.

Sin embargo, el grupo ABH recibió un interés renovado solo después de que se demostró que algunas cepas de *P. falciparum* formaban rosetas de glóbulos rojos y se comprobó que la formación de rosetas, es decir, la capacidad de los glóbulos rojos parasitados por *P. falciparum* para formar grupos con glóbulos rojos no infectados, era un factor determinante de la malaria grave y dependía del tipo ABH. La mayoría de los aislamientos de parásitos con formación de rosetas formaban rosetas más grandes con hematíes del grupo sanguíneo A.

Tres familias de proteínas de parásitos, PfEMP1, STEVOR y RIFIN, median la formación de rosetas mediante la unión a receptores. PfEMP1 media la formación de rosetas a través del receptor de complemento 1, sulfato de heparán, CD 36 y antígenos del grupo sanguíneo. STEVOR media la formación de rosetas a través de la glicoforina C y RIFIN media la formación de rosetas predominantemente a través del antígeno A, así como a la glicoforina A en la superficie de los hematíes.

Los hematíes parasitados se adhieren a las células endoteliales para evitar su eliminación. La interacción



entre PfEMP1 y sulfato de heparán es crucial para la citoadherencia de los hematíes parasitados.

Los experimentos de invasión in vitro con hematíes del raro tipo Oh Bombay que carecen del antígeno H revelaron que son más resistentes a la invasión por Plasmodium que el grupo sanguíneo O.

PLASMODIUM VIVAX

Los estudios epidemiológicos realizados durante muchos años comprobaron que las personas Fy (a-b-) eran resistentes a la malaria por P. vivax. Sin embargo, se han informado individuos Fy(a-b-) infectados con P. vivax en el África subsahariana.

Los antígenos del grupo sanguíneo Duffy residen en una glicoproteína integral de la membrana de los hematíes conocida como receptor del antígeno Duffy para citoquinas (DARC) e interactúa con una proteína del parásito PvDBP (P. vivax Duffy Binding Protein). Se produce una dimerización de Pv DBP, lo que facilita el desarrollo de un complejo compuesto por dos moléculas Pv DBP y dos de DARC para producir la invasión.

La participación de supuestos ligandos de parásitos en la invasión de individuos Fy (a-b-) se ha descrito en una serie de estudios, pero aún no está claro qué receptor específico en el eritrocito humano está implicado en la entrada de P. vivax en los reticulocitos Fy (a-b-).

AG ABH EN INFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Las células epiteliales del tracto digestivo secretan mucinas, una familia de proteínas que están altamente glicosiladas con cientos de glicanos. Una vez secretadas, las mucinas forman una barrera protectora que representa un obstáculo para los agentes infecciosos. En las personas secretoras estos glicanos llevan antígenos ABH y Leb. El fenotipo secretor se asocia con una mayor susceptibilidad a las infecciones virales pero con una menor susceptibilidad a las infecciones bacterianas.

Los glicanos fucosilados afectan la susceptibilidad a las infecciones:

- La adhesión a los glicanos fucosilados unidos a la membrana puede facilitar la infección por patógenos.
- La mucina de la superficie celular que transporta glicanos puede desprenderse de la superficie de las células epiteliales gástricas y puede actuar como un señuelo para limitar la adhesión de los patógenos.
- Los microbios comensales pueden utilizar glicanos fucosilados formando un nicho y dificultando la colonización de patógenos.

NOROVIRUS

El ciclo replicativo del Norovirus comienza con la interacción del virus con la célula diana a través del reconocimiento de receptores celulares específicos. El receptor principal aún se desconoce. Sin embargo, se han descrito algunos correceptores como los Ag de grupo sanguíneo ABH y ácidos biliares.

El norovirus es una de las principales causas de los brotes de gastroenteritis viral en todo el mundo pero algunas personas son más resistentes a la infección.

La mayor o menor susceptibilidad está mediada en gran medida por la presencia o ausencia de antígenos del grupo sanguíneo ABH en las superficies epiteliales del intestino.

Estudios de brotes han confirmado que el estado no secretor confiere una protección casi completa contra el genotipo GII.4 que es el más frecuente.

ROTAVIRUS

Desde su primer reconocimiento en casos humanos hace unas cuatro décadas, los rotavirus se habían mantenido como la principal causa de diarrea aguda entre lactantes y niños pequeños en todo el mundo hasta que

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

la introducción de las vacunas en muchos países ha producido una disminución significativa de la enfermedad.

La interacción virus-huésped inicial se ve facilitada por la unión de la proteína VP4 de la cápside externa y los receptores de la célula huésped, que incluyen los sialoglicanos y los antígenos de grupo sanguíneo ABH.

Del mismo modo que para la infección por norovirus, los estudios epidemiológicos realizados apuntaron a la misma conclusión, los niños con fenotipo secretor eran significativamente más propensos a sufrir diarrea causada por rotavirus en comparación con el no secretor

HELICOBACTER PYLORI

H. pylori tiene una notable capacidad para mantener colonias estables durante décadas, viviendo más comúnmente como comensal que como patógeno.

La capacidad de *H. pylori* para establecer y mantener un estado de infección persistente está influenciada por una serie de factores de virulencia, entre los que se encuentran un conjunto de adhesinas (BabA, SabA, LabA, HopQ), un grupo de proteínas presentes en la membrana externa de la bacteria.

Se ha visto que estas adhesinas (BabA) se unen a glicoproteínas fucosiladas que portan antígenos ABH/Le, especialmente H y Le^b, que se expresan abundantemente en las membranas de las células epiteliales gástricas de los secretores.

La unión de *H. pylori* a través de estas estructuras que conducen a la infección de la célula también desencadena una respuesta inflamatoria que, a su vez, induce una mayor expresión de la adhesina.

Estudios *in vitro* han mostrado que diferentes cepas de *H. pylori* expresan adhesinas BabA con diferentes especificidades de unión, variantes de BabA que se unían *in vitro* solo Le^b, a BLe^b o a ALe^b o que se unían tanto a Le^b como a ALe^b lo que sugiere una notable capacidad de este organismo para adaptarse al entorno del huésped.

También hay evidencia de otras respuestas del huésped a la infección por *H. pylori*. Las células epiteliales en pacientes con gastritis crónica regulan a la baja la expresión de H y Le^b, los ligandos de la bacteria, que podría ser una defensa del huésped para limitar la propagación de la infección.

Algunas cepas de *H. pylori* tienen capacidad para expresar estructuras que imitan los Ag de grupo sanguíneo (Ag A, B y Lewis) que se pueden unir a la galectina 3 secretada por las células epiteliales gástricas. Por lo tanto, la galectina 3 podría ser un factor importante del huésped para mantener la infección y colonización por *H. pylori* en niveles subclínicos.

La relación entre los fenotipos ABO/Lewis y *H. pylori* parece ser compleja y mutable, y puede explicar en cierta medida la notable capacidad de esta bacteria para mantener infecciones a largo plazo.

VIBRIO CHOLERAE

En los últimos años han surgido brotes de cólera a raíz de desastres naturales que alteran los recursos de salud pública.

La bacteria secreta una toxina que consiste en un anillo de cinco subunidades B que rodean a la subunidad A catalíticamente activa. Cada subunidad B se une a un gangliósido GM-184 que está presente en las membranas de las células epiteliales intestinales.

Un segundo sitio de unión, que está ubicado en una región diferente de las subunidades B, une oligosacáridos con especificidades de grupo sanguíneo ABH y Le.

La presencia de mucinas extracelulares en secretores que pertenecen al grupo A, B o AB pueden ser protectores actuando como señuelos para absorber la toxina del cólera que, de lo contrario, podría unirse a las células epiteliales intestinales. Esta protección no se observa en personas no secretoras ni tampoco se observa en los secretores del grupo O debido a la alta afinidad de la toxina por los glicanos H.



PARVOVIRUS B19

El receptor celular del parvovirus B19 es el Ag P que pertenece al sistema globosido con los Ag P, P1 y Pk. Las personas de fenotipo nulo de este sistema con ausencia de los antígenos P, P1 y Pk son resistentes a la infección por Parvovirus B19.

Cuando las células progenitoras eritroides humanas se infectan, el virus interactúa inicialmente con el antígeno P. Esta interacción confiere un cambio conformacional exponiendo la región VP1u que se une a un receptor que media la internalización del virión.

ESCHERIQUIA COLI UROPATÓGENA

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se encuentran entre las enfermedades infecciosas más prevalentes. La fisiopatología de la adhesión bacteriana en el tracto urinario es compleja. Para resistir el flujo de orina y colonizar la vejiga, E.coli se adhieren al urotelio a través de apéndices superficiales bacterianos, llamados pili o fimbrias

En la punta de las fimbrias bacterianas hay adhesinas y también en la superficie bacteriana (adhesinas no fimbriales). La mayoría de las adhesinas reconocen oligosacáridos presentes en la superficie de las células epiteliales. La adhesina PAP está presente en la punta de las fimbrias P y reconoce los determinantes del antígeno P en las células uroteliales, lo que conduce a una mayor adhesión. Las personas no secretoras tienen más probabilidades de tener infecciones recurrentes del tracto urinario.

SARS-CoV-2

Desde el principio de la pandemia de SARS-CoV-2, se realizaron estudios que establecieron una relación entre el grupo sanguíneo ABH y la susceptibilidad a la infección, de modo que el grupo sanguíneo O confería un menor riesgo de infección. Aunque los estudios sobre los grupos sanguíneos ABH y el riesgo de infección por SARS-CoV-2 son muy heterogéneos, en la mayoría se observa una dicotomía entre las personas de grupo A (mayor riesgo) y las de grupo O (menor riesgo).

Las razones no están claras y se han formulado hipótesis sobre algunos mecanismos para explicar estas asociaciones con algunos datos experimentales.

- El SARS-CoV-2 podría transportar estructuras similares a ABH en las glicoproteínas de su envoltura. Por lo tanto, cuando hay niveles suficientes de títulos de anticuerpos anti-A y/o anti-B, éstos podrían ofrecer algún grado de protección a las personas contra la transmisión del SARS-CoV-2 procedentes de individuos secretoras ABH incompatibles infectados. No obstante, si se produce la infección la protección sería solo inicial ya que, una vez establecida la infección, los viriones portarían el perfil ABH del huésped y los anticuerpos autólogos ya no serían efectivos.
- Aunque la proteína espiga del SARS-CoV-2 puede facilitar la entrada celular a través de interacciones bien conocidas entre su dominio de unión al receptor y ACE2, es posible que el SARS-CoV-2 pueda interactuar con otras moléculas del huésped, incluidos los antígenos del grupo sanguíneo. En estudios experimentales se ha visto que el dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2 exhibió una alta preferencia por el Ag A expresado en las células epiteliales respiratorias, pero no frente al Ag A de los hematíes

FACTORES GENÉTICOS EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Los estudios de asociación del genoma completo han descubierto una serie de loci genéticos que influyen en la susceptibilidad a algunas enfermedades (VIH, la tuberculosis, la hepatitis, COVID-19, malaria.) En el caso de la malaria uno de los polimorfismos asociados con el curso grave de la infección por *Pl. falciparum* está localizado en el cromosoma 9 que codifica los Ag ABH. En el caso de la infección por SARS-Cov-2 se han descrito poli-

MADRID 12, 13 y 14 ABRIL 2023 MUTUA MADRILEÑA

XVII CONGRESO ANUAL

Asociación madrileña de Hematología y Hemoterapia

morfismos, unos asociados con aumento de riesgo y otros con disminución del riesgo. Un polimorfismo asociado con disminución de riesgo está en el cromosoma 9.

Comprender cómo la genética humana influye en la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas ofrece la oportunidad de obtener nuevos conocimientos sobre la patogenia, los posibles objetivos farmacológicos, la estratificación del riesgo, la respuesta a la terapia y facilitar el futuro desarrollo de vacunas.

BIBLIOGRAFÍA

Felix Goerdeler, Peter H. Seeberger and Oren Moscovitz. Unveiling the Sugary Secrets of Plasmodium Parasites. *Frontiers in Microbiology* 2021; 12. doi: 10.3389/fmicb.2021.712538

Fiona McQuaid and J. Alexandra Rowe. Rosetting revisited: a critical look at the evidence for host erythrocyte receptors in Plasmodium falciparum rosetting. *Parasitology* 2019; 147, 1–11.

Johan Nordgren and Lennart Svensson. Genetic Susceptibility to Human Norovirus Infection: An Update. *Viruses* 2019; 11: 226. doi:10.3390/v11030226

Cornelius A. Omatola and Ademola O. Olaniran. Rotaviruses: From Pathogenesis to Disease Control— A Critical Review. *Viruses* 2022; 14: 875.

Rita Matos, Irina Amorim, Ana Magalhães et al. Adhesion of Helicobacter Species to the Human Gastric Mucosa: A Deep Look Into Glycans Role. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2021; 8 doi: 10.3389/fmolb.2021.656439

Christopher P. Stowell, Sean R. Stowell. Biologic roles of the ABH and Lewis histo-blood group antigens Part I: infection and immunity. *Vox Sanguinis* 2019; 114: 426–442.

Camous Moslemi, Susanne Sækmose, Rune Larsen, Thorsten Brodersen et al. A large cohort study of the effects of Lewis, ABO, 13 other blood groups, and secretor status on COVID-19 susceptibility, severity, and long COVID-19. *Transfusion*. 2023;63:47–58.

Shang-Chuen Wu, Connie M. Arthur, Jianmei Wang et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain preferentially recognizes blood group A. *Blood advances* 2021; 5 (5):1305-1309.

Axel Schmidt, Ana M. Groh, Julia S. Frick et al. Genetic Predisposition and the Variable Course of Infectious Diseases. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 117–23

Xiaojing Hong, Liang Xue, Yingyin Liao et al. Association of fucosyltransferase 2 gene with norovirus infection: A systematic review and meta-analysis. *Infection, Genetics and Evolution* 2021; 96



Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia

