

Febrero de 2014

2

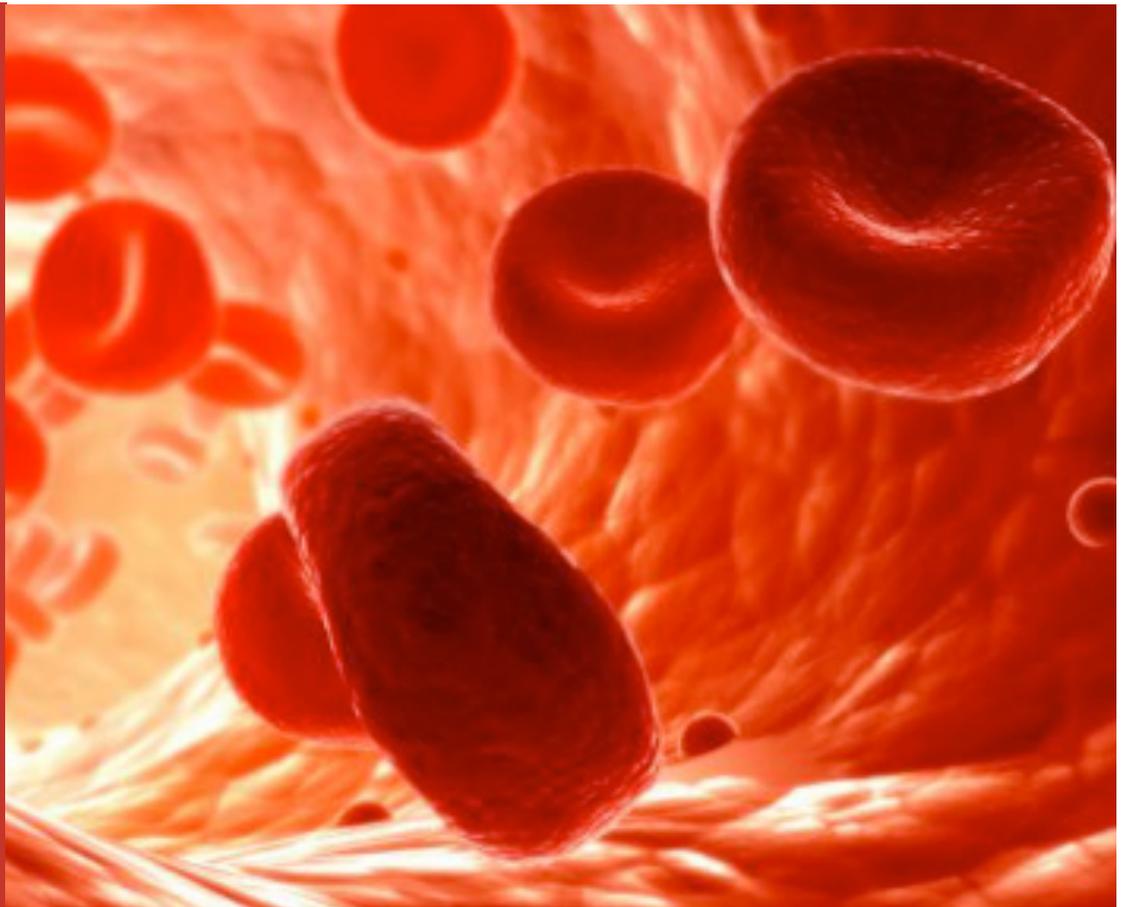
Esta es una publicación para su distribución entre los miembros de la AVHH, y sus contenidos están libres de copyright, pudiendo ser empleados en cualquier medio y circunstancia con la condición de citar su origen

ISSN
2445-1010 (Internet)
2445-1029 (Impresa)

Febrero de 2014

Publicación realizada con el soporte de la AVHH

Comité Editorial:
Santiago Bonanad
Amando Blanquer
Samuel Romero



Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia

Publicación oficial de la AVHH



<http://www.avhh.org/>



Avd. de la Plata, 20. 46013 VALENCIA

La AVHH es una Sociedad Científica sin ánimo de lucro fundada en 2006 que reúne a profesionales relacionados con la Hematología y la Hemoterapia en la Comunidad Valenciana. La Asociación se constituyó el 7 de abril de 2006 y está inscrita en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana con el Número CV-01-039493-V de la Sección Primera.

La Asociación Valenciana de Hematología-Hemoterapia, AVHH, es una Sociedad Médico Científica sin fines lucrativos cuya finalidad va dirigida fundamentalmente a promover y proteger el desarrollo de la Especialidad, en todos sus ámbitos y competencias, defender los intereses profesionales de sus especialistas y servir de nexo entre sus asociados.

Pueden ser miembros de la AVHH los especialistas en Hematología-Hemoterapia que desarrollen su actividad profesional en el ámbito de la Comunidad Valenciana y, también, los licenciado universitarios que estén trabajando en alguna de las áreas de la especialidad.

La asociación se constituyó el 7 de abril de 2006. Está inscrita desde el 20 de julio de 2006 en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana con el Número CV-01-039493-V de la Sección Primera.

Depósito Legal: V451-2016

ISSN: 2445-1010 (Internet) 2445-1029 (Ed. Impresa)

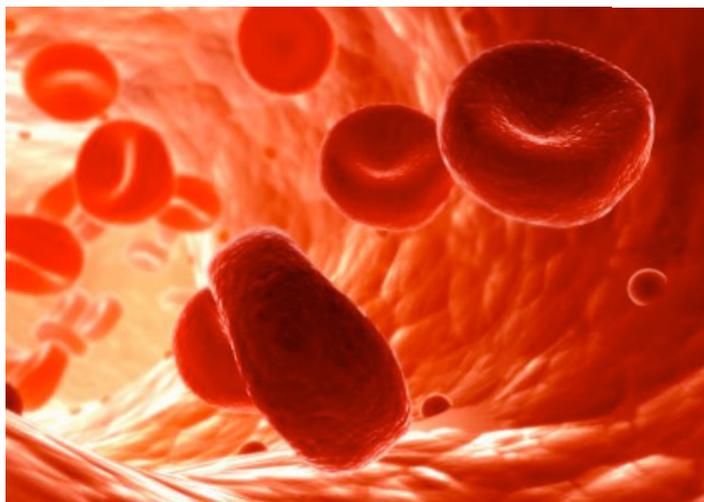
Impreso en Sollana, Calatayud Estudi Gràfic SL

Editor: Santiago Bonanad

Comité Editorial: Santiago Bonanad, Amando Blanquer, Samuel Romero

Todo el material incluido en esta publicación refleja la opinión de sus autores, y es propiedad de la AVHH. La utilización de esta información es libre, pero debe citarse la fuente si se emplea públicamente.

Rev Val Hematol y Hemot (2014);2



Eritrocitos en el túnel del amor. Un tributo al 14 de febrero, día de la reunión de la AVHH

Contenidos

03 Carta Editorial

al segundo número de la revista de la AVHH

04 Opinión

El hematólogo, ... ese gran desconocido. **Domingo Borrego García.**

06 Monografía

Actualización en la Enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido. **Virginia Callao Molina y Roberto Roig Oltra.**

09 Posición de la SEHH

Manifiesto de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) a favor del derecho y deber del facultativo a la libertad de prescripción.

10 Monografía

Visión general de las microangiopatías trombóticas y diagnóstico diferencial. **Javier de la Rubia Comos.**

12 Investigación

Proyecto "MAMI". Una iniciativa para conocer el manejo de la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido, en la Comunidad Valenciana. Resultados de la primera fase.

14 Foro farmacéutico

Tumores linfáticos: el doble compromiso formativo e investigador de Roche

16 Casos clínicos MIR

MAT y embarazo

18 La AVHH

Información institucional

19 VIII Reunión Anual AVHH

Programa y pósters presentados a la VIII Reunión Anual de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia

Carta editorial

Guillermo Sanz, Presidente de la AVHH

Queridos compañeros/as,

La sociedad hematológica valenciana celebra en febrero de 2014 su 8ª reunión anual en el entorno de una situación todavía anómala. Por un lado, los avances científicos, en particular en Hematología, son enormes y los profesionales cada vez poseen un mayor nivel científico. No obstante, la situación económica y financiera de los centros sanitarios está en un momento muy difícil, lo que trae consigo problemas tanto en la contratación de nuevo personal como en el acceso a medios, tecnología y fármacos de vanguardia.

En la AVHH creemos firmemente en el potencial de nuestros miembros y en la necesidad de dar a conocer su excelencia a la sociedad. Un ejemplo de ello es la remodelación profunda de nuestra reunión anual. Con ella se pretende mostrar los avances más relevantes en el campo de la Hematología, elevando su calidad científica con la invitación a ponentes de la máxima experiencia, estimular el contacto entre sus profesionales y facilitar el intercambio de conocimientos, instituyendo la presentación de comunicaciones científicas en formato póster, y, finalmente, elevar su visibilidad externa.

Disponemos de grupos de trabajo, unos consolidados y otros empezando su andadura, que están contribuyendo a estandarizar el tratamiento de nuestros pacientes, independientemente del centro que en que lo reciben. El crecimiento de la actividad de estos grupos debe ser apoyado con firmeza y constituir uno de los objetivos básicos de nuestra asociación.

El nuestro es un proyecto común en el que todos tenemos algo que aportar. En este sentido, os ruego consideréis contribuir al crecimiento de nuestra Revista con aquellas colaboraciones que estiméis de interés general, con la seguridad de que serán bienvenidas.

Es crítico que las generaciones actuales y futuras de especialistas en Hematología y Hemoterapia tengan una formación de primer nivel. A esta finalidad la AVHH deberá contribuir con todos los recursos a su alcance. Con ello contribuiremos a nuestro fin último, la salud de nuestros pacientes.



Guillermo Sanz Santillana
Presidente de la AVHH

Problemas con solución

El hematólogo, ...ese desconocido

Domingo Borrego García



Si no modificamos algo nuestros hábitos y continuamos inmersos en la actividad asistencial y no dedicamos parte de nuestro tiempo a actividades de otro tipo que nos den a conocer, seguiremos siendo médicos especialistas de los que, ni los ciudadanos, ni nuestros colegas médicos, sabrán bien qué hacemos y a qué nos dedicamos.

■ “La imagen y reconocimiento de la especialidad debe mejorarse. Los pacientes y médicos de atención primaria generalmente no reconocen suficientemente el trabajo del hematólogo. Además, la actividad profesional del hematólogo es poco conocida por el ciudadano”

Tomado de: Batlle, J. Retos y estrategias de futuro. Resumen del Plan Estratégico. En: El Libro Blanco de la Hematología y Hemoterapia en España (pag. 210). Editores Médicos, S.A. 2012.

No sabía por donde empezar a escribir. Sabía lo que quería decir, pero no se me ocurría ni siquiera que título poner para que el lector se sintiera atraído y leyera todo, hasta el final.

Pero..., una vez que he empezado, parece que me resulta más fácil contar lo que pienso sobre un problema que conozco desde que soy hematólogo, hace ya muchos años, y que, aunque ha mejorado de manera significativa, permanece en el tiempo y pienso que ya va siendo hora de que se intente resolver definitivamente. He tenido la oportunidad de comentarlo en bastantes foros, pero ahí continúa; seguramente muchos pensarán de forma diferente a la mía.

Me refiero al desconocimiento que existe sobre la Hematología y Hemoterapia como Especialidad Médica y, aún más, sobre qué es un hematólogo. Y no me refiero solamente a la población general que, lógicamente, desconoce cuales son las competencias y áreas de responsabilidad de los profesionales sanitarios, sino a nuestro entorno próximo, nuestros compañeros sanitarios, incluidos los médicos.

En cuanto a la Especialidad...

En cuanto a la Especialidad, el problema se pone de manifiesto fundamentalmente en áreas de competencia que limitan con las que se han denominado especialidades frontera; o mejor dicho, a veces ni siquiera limitan, sino que se superponen, no estando bien definidos los límites donde termina una y empiezan otras. La definición de la Especialidad de Hematología y Hemoterapia la conocemos todos y no es preciso repetirla aquí; igualmente la de esas otras especialidades. Pero, cuando entramos a analizar el detalle del contenido competencial de ellas nos encontramos con que hay tareas, áreas de competencia y responsabilidad, que pueden corresponder indistintamente a unas o a otras. Pondré un par de ejemplos muy claros: la hematimetría y coagulación básica pueden hacerla tanto un hematólogo como un analista clínico; otro ejemplo: un enfermo diagnosticado de linfoma puede ser atendido por un hematólogo o por un oncólogo clínico. Podría poner muchos más ejemplos que ponen de manifiesto esta indefinición que, en algunos casos, puede crear fricciones o desavenencias entre personas o colectivos, no deseadas por ninguno de todos ellos.

El problema real, pienso yo, viene provocado porque, teniendo todos los especialistas la capacidad y reconocimiento legal para realizar las tareas que aprendemos durante el periodo de formación MIR, si en diferentes especialidades se adiestra para las mismas competencias, surge el conflicto cuando, al finalizar, una determinada tarea puede ser desarrollada por dos o más

especialistas diferentes. Pero el problema no termina aquí, sino que los demás profesionales no distinguen quién es el especialista competente para desarrollar una determinada tarea y, como consecuencia de ello, en ocasiones nos confunden con otros.

¿Cómo se solucionaría este problema?. Modificando el contenido del programa de formación MIR de las Especialidades en las que se superpongan algunas competencias.

De nuevo quiero hacerme entender bien poniendo algún ejemplo. En el programa de Formación MIR de la Especialidad de Análisis Clínicos, concretamente, donde se explican las habilidades técnicas que tienen que adquirir, figuran contenidos directamente relacionados con la Hemoterapia (tipaje sanguíneo, identificación de anticuerpos, pruebas cruzadas), con la preparación y examen morfológico de la sangre periférica y de medula ósea, o con la dosificación de anticoagulantes orales. Huelga decir que, si en su formación aprenden estas competencias, posteriormente estarían facultados legalmente para hacerlas; sin embargo, también con normativa legal, un profesional no médico, no puede ejercer el control clínico de la anticoagulación oral y, si no es hematólogo, no puede ser el responsable de un Servicio de Transfusión hospitalario.

Otro ejemplo lo podemos ver en el programa MIR de Oncología Médica en el cual encontramos, entre los contenidos de la Especialidad, referencia sobre “la historia natural, diagnóstico y tratamiento de diversos cánceres, tales como las leucemias agudas y crónicas, linfomas, mieloma o síndromes mielodisplásicos”.

Si aceptamos que una parte del problema es el contenido de los programas de formación MIR, según los cuales, se superponen competencias entre diferentes especialidades, y que la solución sería evitar que esto ocurra modificando los programas, ¿quién puede solucionarlo?. En mi opinión está muy claro: aquellas personas o cargos que definen y deciden cuales son los programas mencionados, es decir, los representantes de cada una de las Especialidades en la Comisión Nacional de la Especialidad correspondiente. Deberían ponerse de acuerdo y definir con la mayor precisión posible, cuales deberían ser los límites entre unas especialidades y otras, para saber cuales son las áreas de competencia y responsabilidad de cada Especialidad Médica. Y si no hubiera acuerdo entre las diferentes Comisiones de cada especialidad, sería el Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud, órgano asesor de los Ministerios de Sanidad y de Educación, el que debería coordinar las actuaciones de estas comisiones.

Creo que estamos en un momento crucial, importantísimo para la Hematología y Hemoterapia y para los hematólogos, que puede marcar un antes y un después de nuestra Especialidad porque en un futuro muy próximo se empezará a aplicar el proyecto de troncalidad de las Ciencias de la Salud (desarrollo del Título II de la ley 44/2.003 de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias) y en él se pondrá de manifiesto cuál será el periodo de formación M.I.R. troncal y cual el específico de los futuros hematólogos y se definirán sus áreas de competencia y de capacitación específica. Es el momento de buscar la solución al problema.

En lo que se refiere al hematólogo...

En lo que se refiere al hematólogo, creo que también es un profesional bastante desconocido. Hay parcelas de nuestro trabajo diario que sí son muy conocidas y reconocidas, tales como la actividad transfusional y el control del tratamiento anticoagulante oral; pero hay otras en las que sufrimos las consecuencias de la indefinición de la Especialidad, mencionada anteriormente, y nuestros propios compañeros médicos no saben exactamente cuales son todas las competencias del hematólogo. No voy a decir aquí qué es un hematólogo, qué hace y a qué se dedica, porque para nosotros es conocido, pero sí diré lo que pienso que no se hace y es una parte del problema. Dedicamos prácticamente el cien por cien de nuestro tiempo a actividad asistencial, en algunos hospitales, también a docencia e investigación, pero no nos ocupamos y, lo que es peor, no nos preocupamos de otras actividades que son necesarias para que nuestra actividad sea la que debe ser, y para darnos a conocer como médicos especialistas de una parte de la medicina que debería estar perfectamente definida y no solamente como consultores de otras especialidades, que es como se nos ve en muchos casos.

No nos ocupamos, ni nos preocupamos, de que nuestro trabajo sea reconocido; lo hacemos bien y ya nos sentimos satisfechos con ello, pero eso no es suficiente, tiene que ser conocido y reconocido. Tenemos que dar a conocer que nuestra actividad se desarrolla eficazmente con criterios de calidad y eficiencia; tenemos que dedicar tiempo a establecer sistemas de recogida de actividad con los que se sepa en qué ocupamos nuestro tiempo, que se mida exactamente lo que hacemos y no solamente se mida, sino que se sepa el coste que tiene. Tenemos que dedicar tiempo a actividades de gestión clínica, de acreditación y/o certificación de nuestros servicios de Hematología y Hemoterapia, a realizar evaluaciones económicas para demostrar por qué hacemos algo de una determinada manera y no de otra.

Si no modificamos algo nuestros hábitos y continuamos inmersos en la actividad asistencial y no dedicamos parte de nuestro tiempo a actividades de otro tipo que nos den a conocer, seguiremos siendo médicos especialistas de los que, ni los ciudadanos, ni nuestros colegas médicos, sabrán bien qué hacemos y a qué nos dedicamos.

La solución, en este caso, depende en gran medida de nosotros mismos.

Como conclusión y resumen...

Como conclusión y resumen de este escrito diría que el desconocimiento de nuestra Especialidad y de nuestras competencias, por parte de la sociedad en general, y de nuestro entorno más próximo en particular, es debido, entre otras cosas a:

1. Indefinición de la especialidad en relación con las denominadas especialidades frontera, desde los programas de formación M.I.R. hasta el ejercicio diario de nuestro trabajo
2. El hematólogo está excesivamente dedicado a la actividad asistencial, docente e investigadora, no ocupándose de otras actividades que le den a conocer.

La solución a estos problemas pasaría por rediseñar, modificar, corregir, los programas de formación MIR de las especialidades afectadas y porque nosotros mismos dediquemos parte de nuestro tiempo a ciertas actividades que no hacemos habitualmente. Estas soluciones dependen, en gran medida, de nuestros representantes en la Comisión Nacional de la especialidad, y de nosotros mismos.

Invito al lector que haya llegado hasta aquí a ampliar conceptos y conocimientos sobre esta problemática, que no es tan simple como pudiera parecer, consultando alguna de las referencias que aparecen al final, especialmente el Libro Blanco de la Hematología y Hemoterapia en España y el Documento del Plan de desarrollo estratégico de la Hematología y Hemoterapia.

Referencias:

1. Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. (2009) Plan de desarrollo estratégico de la Hematología y Hemoterapia. Consultada el 2/2/2014, en http://www.sehh.es/archivos/plan_desarrollo.pdf
2. B.O.E. núm. 280 de 22 de Noviembre de 2003. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias.
3. B.O.E. núm. 262 de 2 de noviembre de 2006. Orden SCO/2006, de 9 de octubre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la Especialidad de Análisis Clínicos.
4. B.O.E. núm. 89 de 13 de abril de 2013. Orden SSI/577/2013, de 5 de abril, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la Especialidad de Oncología Médica y los criterios de evaluación de los especialistas en formación.
5. Borrego, D. (2012). Previsiones de futuro de la Especialidad de Hematología y Hemoterapia en los hospitales comarcales: ¿pesimismo, optimismo, incertidumbre?, en el Simposio sobre "La Hematología y Hemoterapia en los hospitales "comarcales": pasado, presente y futuro". Consultada el 2/2/2014, en http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/comunicaciones_cientificas/2012/LIV_Congreso_SEHH_2012.pdf
6. Burgaleta, C. y cols. (2012). El Libro Blanco de la Hematología y Hemoterapia en España. Madrid. Editores Médicos, S.A.
7. Declaración oficial de la AEHH sobre la especialidad en relación con otras especialidades frontera. Documento de la Asociación Española de

■ “Hay hospitales de nivel 1, de nueva creación en los que no se ha contemplado la existencia del Servicio de Hematología y Hemoterapia. En ellos, la parte clínica la desarrollan los especialistas de Medicina Interna y de Oncología Médica, y el laboratorio hematológico los especialistas en Análisis Clínicos”

Tomado de: Declaración oficial de la AEHH sobre la especialidad en relación con otras especialidades frontera. Documento de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, 2006

■ “La especialidad es reconocida entre los estudiantes de último año de Medicina como una especialidad completa, y para muchos influye tener un buen profesor hematólogo para elegir formarse en la especialidad”

Tomado de: Batlle, J. Retos y estrategias de futuro. Resumen del Plan Estratégico. En: El Libro Blanco de la Hematología y Hemoterapia en España (pag. 210). Editores Médicos, S.A. 2012.

Domingo Borrego García es Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario Virgen de la Salud de Elda y presidente del comité organizador y científico de la VIII

Problema	Solución	Agentes que pueden solucionar el problema
Indefinición de la Especialidad de Hematología y Hemoterapia respecto a las Especialidades	Modificación de los programas de formación MIR de estas especialidades.	Comisión Nacional de la especialidad.
Desconocimiento del hematólogo: qué hace, qué competencias tiene.	Dedicar tiempo a actividades no asistenciales puras.	Nosotros mismos: los hematólogos.

Inmunohematología

Actualización en la Enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido

Virginia Callao Molina y Roberto Roig Oltra



La enfermedad

1. Recuerdo fisiopatológico

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN) es un proceso hemolítico progresivo que se desarrolla en la circulación fetal, debido al paso transplacentario de anticuerpos maternos de clase IgG que sensibilizan los hematíes del feto. En la mayoría de casos se trata de aloanticuerpos que reconocen antígenos eritrocitarios fetales de origen paterno, originando una hemólisis extravascular de los hematíes fetales, que produce una anemia progresiva de tipo regenerativo y liberación de bilirrubina. No se han descrito casos de hemólisis intravascular dependiente de complemento. En raras ocasiones se debe a la presencia de autoanticuerpos maternos.

El proceso hemolítico varía desde una forma severa de hemólisis intraútero que se inicia en fases tempranas de la gestación y que puede producir la muerte fetal (por hipoxemia y fallo multiorgánico), hasta un proceso leve que no se detecta hasta el momento del parto o días después. Tras el nacimiento puede aparecer anemia (en ocasiones severa y que requiere soporte transfusional) e ictericia que, en los casos mas severos, puede llegar a producir un cuadro de afectación del SNC (Kernicterus). La sensibilización de los hematíes fetales con anticuerpos maternos, no necesariamente conlleva la aparición de la enfermedad. Se han de tener en cuenta aspectos como el significado clínico de los anticuerpos implicados y otros datos clínico-analíticos de hemólisis.

2. Formas de la enfermedad

2.1. EHFRN por incompatibilidad ABO

Es el cuadro más frecuente y suele tener escasa repercusión clínica aunque se han descrito cuadros graves. No se requiere una aloinmunización materna, ya que los anticuerpos implicados son naturales. Puede aparecer en el primer embarazo. En la mayoría de casos se trata de mujeres de grupo O que tienen títulos elevados de aglutininas inmunes anti-A o anti-B, aunque también se ha descrito en mujeres de grupos A, A2 o B (8). Dado que en la mayoría de casos la afectación fetal es mínima, el diagnóstico de esta forma de la enfermedad se suele realizar en el momento del parto.

2.2. EHFRN por anticuerpos irregulares

Se requiere una aloinmunización de la madre frente a antígenos que están presentes en los hematíes del padre y de los que ella carece. Esta aloinmunización puede deberse

fundamentalmente a un antecedente transfusional o a un antecedente de hemorragia transplacentaria (gestaciones, abortos). En el primer caso, la enfermedad puede aparecer en la primera gestación y en el segundo caso aparece a partir de la segunda gestación. Afortunadamente, en la mayoría de casos, la sospecha diagnóstica se produce durante la gestación, de modo que se puede realizar un seguimiento analítico y obstétrico a la madre y si es necesario una valoración del estado fetal y tratamiento intraútero. Sin embargo, en algunos casos, en los que no se ha realizado el control de la gestante, la enfermedad se detecta en el momento del parto o en días posteriores

2.2.1. EHFRN por anticuerpos frente al antígeno D

Es el cuadro mas grave, pero afortunadamente, en la actualidad, se ha reducido su incidencia, debido a la utilización de la gammaglobulina anti-D como medida profiláctica.

2.2.2. EHFRN por anticuerpos frente a otros sistemas antigénicos

La gravedad depende del anticuerpo implicado. Su incidencia ha aumentado en los últimos años, al reducirse la incidencia de casos por anti-D y debido a la realización de estudios de anticuerpos irregulares a gestantes de grupo Rh(D) positivo.

Papel del laboratorio de Inmunohematología

1. Prevención primaria

La prevención primaria tiene como objetivo evitar la aloinmunización materna y con ello, el riesgo de desarrollo de anticuerpos irregulares y de afectación fetal. Esta prevención se debe hacer a 2 niveles.

1. Prevención de la aloinmunización asociada a hemorragia feto-materna
2. Prevención de la aloinmunización asociada a transfusión sanguínea

1.1. Hemorragia feto-materna

Durante la gestación se produce paso de hematíes fetales a la circulación materna. Este proceso se hace significativo a partir de la semana 28 y aumenta progresivamente hasta el momento del parto, en el que es mas intenso (<1.5 ml, en el 96% de casos). Disponemos de una estrategia para prevenir la aloinmunización frente al antígeno D, que se debe aplicar a las gestantes de grupo Rh(D) negativo (no aloinmunizadas): administración de la gammaglobulina anti-D.

1.1.1 Anti-D durante la gestación:

■ La EHFRN todavía existe en nuestro medio, aunque cada vez es mas frecuente el diagnóstico precoz. Un manejo adecuado evita casos de enfermedad grave. El trabajo conjunto de obstetras y hematólogos con protocolos consensuados y técnicas inmunohematológicas cada vez mas avanzadas ha hecho posible el control de la enfermedad en la mayoría de los casos.

Debe administrarse en la semana 28 (siempre que no se demuestre que el feto es Rh(D) negativo), y ante cualquier maniobra obstétrica o traumatismo abdominal.

1.1.2 Anti-D en el post-parto

Debe administrarse en las primeras 72 horas, siempre que el feto sea Rh(D) positivo. Es imprescindible realizar un tipaje correcto del grupo Rh(D) del recién nacido, utilizando reactivos que detecten la variante D-VI. En casos dudosos, es preferible considerarlo como Rh(D) positivo a efectos de administración de la gammaglobulina a la madre, hasta que se confirme el tipaje.

Para el resto de anticuerpos, no existe en la actualidad, posibilidad de prevención, en este punto.

1.2. Estrategias de transfusión

En el momento de la transfusión de sangre se produce una exposición a múltiples antígenos extraños para el receptor. El antígeno Rh(D) es el más inmunogénico (50%-80% individuos Rh (D) negativo producen anti-D al ser transfundidos con una unidad de sangre Rh(D) positiva. Sin embargo hay que tener en cuenta otros antígenos que también se han implicado en el desarrollo de la enfermedad Rh (CcEe), Kell, Jk, Fy, Ss, entre otros. Los servicios de transfusión deben realizar un esfuerzo para evitar la aloinmunización en las mujeres en edad fértil (desde el nacimiento hasta la edad de 45-55 años), en la medida de lo posible.

1.2.1. Respetar el fenotipo Rh completo y Kell en las mujeres en edad fértil

Al menos se ha de transfundir iso-Rh y Kell (si el grado de urgencia lo permite). Nunca se debe transfundir Rh(D) incompatible a una mujer en edad fértil.

1.2.2. Gammaglobulina anti-D en caso de transfusión de plaquetas Rh(D) positivo

Aunque no se ha demostrado que esta práctica sea beneficiosa en los pacientes en programa de transfusión de plaquetas (probablemente debido a la inmunodeficiencia asociada a su enfermedad de base, ya que suelen tratarse de pacientes con enfermedades onco-hematológicas), sí que se recomienda esta práctica en las mujeres en edad fértil.

2. Prevención secundaria. Diagnóstico y seguimiento.

2.1. Control inmunohematológico de la gestante

El diagnóstico precoz de la enfermedad es fundamental para evitar casos de afectación fetal grave. Para ello es imprescindible realizar un control inmunohematológico a todas las gestantes, en las primeras semanas de la gestación y posteriormente en el tercer trimestre. El protocolo de consenso definido por la sociedades científicas SETS y SEGO (2008) establece claramente cuales son los controles a realizar (24. ver algoritmo 1).

En resumen: se ha de realizar el grupo ABO-Rh(D) y escrutinio de anticuerpos irregulares (SCR) a todas las gestantes en el primer trimestre, independientemente de que sean de grupo Rh(D) negativo o positivo. Si no

están sensibilizadas, se ha de repetir el estudio del SCR en el tercer trimestre (en las Rh(D) negativo en la semana 28, para decidir si se ha de administrar la gammaglobulina anti-D).

2.2. Control de la gestante aloinmunizada (prevención secundaria)

Si durante la gestación se detecta la presencia de anticuerpos irregulares clínicamente significativos, se ha de establecer un protocolo que permita el control precoz y la prevención de la afectación fetal. El protocolo SETS-SEGO establece de manera clara cuales son los pasos a seguir en casos de gestantes con aloinmunización anti-D, teniendo en cuenta datos como la titulación del anticuerpo y el control obstétrico (determinación del pico del flujo de la arteria cerebral media, presencia de ascitis y otros datos indirectos de afectación fetal) (24. ver algoritmo 2).

En casos graves se puede decidir finalizar la gestación (si es posible) o bien realizar un diagnóstico directo de afectación fetal (cordocentesis) que puede asociarse a transfusión intrauterina. En mujeres con antecedentes de EHFNR muy grave, se ha de plantear el inicio precoz de tratamiento materno, para evitar afectación fetal al inicio de la gestación. Desafortunadamente no existe un protocolo tan claro para casos de aloinmunización por anticuerpos frente a otros sistemas antigénicos. Sin embargo parece evidente que debemos realizar un control similar, teniendo en cuenta que el título crítico no está tan bien establecido (sobre todo en casos de anti-Kell).

2.3. Técnicas para el seguimiento

Ya hemos visto que una vez se ha establecido la presencia de anticuerpos irregulares con potencial significado clínico, en la gestante, es importante realizar un seguimiento para la prevención secundaria de la enfermedad. Disponemos de una serie de técnicas inmunohematológicas, que nos pueden ayudar a realizar este seguimiento:

2.3.1. Titulación

A pesar de que la correlación del título de anticuerpos en plasma materno con el grado de afectación fetal no está muy bien establecida, se trata de una técnica clásica pero totalmente vigente, cuyos resultados nos van a orientar en el manejo de la gestante. El título crítico (a partir del cual se ha definido una mayor riesgo de afectación fetal) está bien establecido en caso de los anticuerpos anti-D (128, en técnica de tubo), pero no en caso del resto de especificidades. El resultado del título se ha de valorar de forma evolutiva (no puntual): un aumento en 2 o más titulaciones respecto al resultado anterior nos ha de poner en alerta y nos obliga a realizar un control más exhaustivo de la gestante. Sin embargo estos resultados se han de correlacionar con otros parámetros de afectación fetal. El estudio del título requiere de una homogeneización en cuanto al laboratorio y personal que lo realiza. Se debe estudiar en paralelo con la muestra anterior. Si se realiza en técnica de gel, se ha de tener en cuenta que, suele dar un resultado de aproximadamente 2 diluciones más que en técnica de tubo.

2.3.2. Estudio del genotipo Rh(D) fetal en plasma materno

Afortunadamente disponemos de una técnica que nos permite la evaluación del

genotipo Rh(D) fetal en una muestra de plasma materno, que puede realizarse a partir de la semana 13-14 de la gestación. Esta información es muy valiosa para establecer la actitud a seguir ante una gestante sensibilizada y también para racionalizar la prevención con la administración de gammaglobulina en la semana 28 de la gestación. La determinación de otros antígenos diferentes al antígeno D no está todavía desarrollada en nuestro país (aunque se está trabajando en ello).

2.3.3. Actividad biológica del anticuerpo

Disponemos de diferentes técnicas que nos pueden ofrecer información sobre el grado de afectación fetal, valorando la actividad lítica del anticuerpo "in vitro".

MMA (Monocyte monolayer assay) o Actividad fagocítica mononuclear.

M-ADCC o K-ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity assays with monocytes o K-lymphocytes) o Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo

Quimioluminiscencia

Esta información puede ser muy útil en aquellas situaciones en las que, habiéndose alcanzado el título crítico, no se detectan signos obstétricos indirectos de afectación fetal.

3. Estudio post-natal

Tras el nacimiento del niño, la sospecha diagnóstica de enfermedad hemolítica puede surgir en el momento de la realización de las pruebas de laboratorio o bien tras alerta desde el servicio de pediatría (en casos en los que existe afectación clínica-analítica evidente). El diagnóstico post-parto se basa en la valoración de diferentes aspectos que se detallan a continuación:

3.1. Detección del proceso hemolítico en el recién nacido

Lo realiza el pediatra cuando aparecen datos clínicos de hemólisis en el recién nacido y en los casos en los que se ha diagnosticado la enfermedad durante la gestación y por tanto se realiza un control estricto del bebé. Se basa en evaluar la presencia de:

1. Datos clínicos: palidez, ictericia...
2. Analítica básica: Hemoglobina baja, Bilirrubina elevada La concentración de hemoglobina de la sangre de cordón es el parámetro aislado que mejor se correlaciona con la severidad de la enfermedad. El valor pronóstico de la bilirrubina es, por sí solo menor, pero asociado a la hemoglobina es importante. (Mollison,1997)
3. Estudio de parámetros de hemólisis (LDH, reticulocitos...).

Se han de descartar otras causas de hemólisis (diagnóstico diferencial: infecciones, sufrimiento fetal, enfermedades congénitas, etc...)

3.2. Confirmación del origen inmune de la hemólisis

Se basa en demostrar la presencia de anticuerpos de clase IgG adheridos a la membrana de los hematíes del recién nacido. Para ello se utiliza la prueba directa de antiglobulina (PDAG). Su positividad es altamente sugestiva de afectación fetal, pero no se debe valorar de forma aislada. La negatividad

de la PDAG no excluye la causa inmune de la hemólisis. Se han de utilizar técnicas complementarias para asegurar o descartar el diagnóstico

3.3. Identificación del anticuerpo implicado

3.3.1. EHFRN por incompatibilidad ABO

Se basa en demostrar incompatibilidad ABO materno-fetal y la presencia de anticuerpos de clase IgG de origen materno, que están afectando al feto. Se utilizan las siguientes técnicas:

1. Estudio de grupo sanguíneo ABO del RN y de la madre.
2. Estudio del eluido de los hematíes del RN: se enfrenta a hematíes A, B y O, con el fin confirmar la especificidad de los anticuerpos.
3. Estudio de isohemaglutininas inmunes en plasma materno (actualmente es una técnica en desuso, ya que aunque títulos altos se asocian a mayor riesgo de enfermedad, títulos bajos no la descartan).
4. Descartar la presencia de anticuerpos irregulares en el plasma materno. En algunos casos puede coincidir una EHFRN por acs. Irregulares con una EHFRN por incompatibilidad ABO.

3.3.2. EHFRN por anticuerpos irregulares

Se basa en demostrar que la afectación fetal se debe a la presencia de anticuerpos irregulares de origen materno. Se utilizan las siguientes técnicas:

1. Tipaje Rh(D) de la madre y del RN
 - En la madre: utilizar un reactivo que no detecte la variante DVI. Ante la duda, considerarla Rh(D) negativo a todos los efectos, hasta que aseguremos el tipaje
 - En el RN: utilizar un reactivo que detecte la variante DVI. Ante la duda, considerarlo como Rh(D) positivo a efectos de administración de gammaglobulina a la madre
2. Estudio e identificación de anticuerpos irregulares en el plasma materno: estudio básico para el diagnóstico.
 - Se requiere la utilización de una técnica indirecta de antiglobulina con incubación a 37°C. Los hematíes reactivo deben cubrir la mayoría de sistemas antigénicos clínicamente significativos.
 - En casos de que se detecte un patrón de anti-D, se ha de descartar la presencia de un anti-D pasivo, con el fin de determinar la necesidad de administrar la gammaglobulina anti-D a la madre post-parto (interrogarla sobre la administración previa de gammaglobulina)
3. Fenotipo eritrocitario materno y del RN: se realiza el fenotipo que nos interese según el anticuerpo o anticuerpos implicados
4. Estudio del eluido de los hematíes del RN: se enfrenta a hematíes de fenotipo complementario para poder identificar el anticuerpo/s implicado/s

5. Pruebas de compatibilidad con hematíes del padre, cuando sea necesario (en casos de sospecha de un anticuerpo contra un antígeno de baja incidencia)

4. Colaboración

La EHFRN es una patología que requiere de una valoración multidisciplinar. La colaboración entre obstetras, neonatólogos y hematólogos y el desarrollo de protocolos consensuados es necesaria para realizar un correcto enfoque de la misma. En 2008 se publicó un Protocolo de Consenso para el manejo de la EHFRN, basado en recomendaciones de las sociedades científicas SETS y SEGO, que es una herramienta básica para conseguir realizar un manejo homogéneo y adecuado de esta patología que, desafortunadamente todavía está vigente en nuestro medio (24).

Conclusiones

La EHFRN es una patología que todavía existe en nuestro medio. Afortunadamente cada vez es mas frecuente el diagnóstico precoz, lo que permite un manejo adecuado de la misma y evita casos de enfermedad grave. Esto se ha conseguido gracias al trabajo multidisciplinar de obstetras y hematólogos y a la aplicación de protocolos consensuados y técnicas inmunohematológicas cada vez mas avanzadas.

Bibliografía

1. Austin E, et al.: Guidelines for the Estimation of Fetomaternal Haemorrhage. 2009. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology, Transfusion Taskforce.
2. Agarwal P, Sekhar Das S, Gupta R, Khetan D, Chaudhary R: Quantification of feto-maternal hemorrhage: selection of techniques for a resource-poor setting. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(1):47-52.
3. Basu S, Kaur R and Kaur Gagandeep. Hemolytic disease of the newborn: current trends and perspectives. *Asian J Transfus Sci.* 2011. January;5(1):3-7
4. Burin des Roziers N, Squalli S.: Removing IgG antibodies from intact red cells: comparison of acid and EDTA, heat, and chloroquine elution methods. *Transfusion.* 1997 May;37(5):497-501.
5. Dillon A, Chaudhari T, Crispin P, Shadbolt B, Kent A.: Has anti-D prophylaxis increased the rate of positive direct antiglobulin test results and can the direct antiglobulin test predict need for phototherapy in Rh/ABO incompatibility? *J Paediatr Child Health.* 2011 Jan;47(1-2):40-3.
6. Dinesh D.: Review of positive direct antiglobulin tests found on cord blood sampling. *J Paediatr Child Health.* 2005 Sep-Oct;41(9-10):504-7.
7. Gooch A., Parker J., Wray J., Qureshi H: Guideline for blood grouping and antibody testing in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology, Julio 2006.
8. Gootvall T, Filbey D. Alloimmunization in pregnancy during the years 1992-2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(8):843-8
9. Gündüz E, Meltem Akay O, Teke HÜ, Gülbas Z. Incidence of red-cell alloimmunization due to non-anti-D antibodies during pregnancy: an experience from Turkey. *Transfus Apher Sci.* 2010 Dec; 43(3): 261-3
10. Heddel NM, et al. Three examples of Rh haemolytic disease of the newborn with a negative direct antiglobulin test. *Transfus Med.* 1995 Jun;5(2):113-6

11. Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B.: Isoimmunization is unlikely to be the cause of hemolysis in ABO-incompatible but direct antiglobulin test-negative neonates. *Pediatrics.* 2002 Jul;110(1 Pt 1):127-30.
12. James RM, McGuire W, Smith DP.: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011 Jul;96(4):F301-4. The investigation of infants with RhD-negative mothers: can we safely omit the umbilical cord blood direct antiglobulin test?
13. Koelewijn JM, Vrijkotte T, van der Shoot C, Bonsel G, de Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in Netherlands. *Transfusion* 2008 May;48(5): 941-52
14. Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte T, van der Shoot C, Bonsel G. Risk factors for Rh(D) immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJOG* 2009; 116: 1307-1314
15. Kumlien G, Sarman I, Shanwell A.: A case of neonatal ABO immunization which was difficult to diagnose. The mother with blood group A2 and the infant with negative direct antiglobulin test. *Lakartidningen.* 2000 Sep 20;97(38):4138-40.
16. Levine DH, Meyer HB.: Newborn screening for ABO hemolytic disease. *Clin Pediatr (Phila).* 1985 Jul;24(7):391-4.
17. Nordwall M, Dzielg M, Hegaard HK, Bidstrup M, Jonsbo F, Christensen B, Hedegaard M. Red blood cell antibodies in pregnancy and their clinical consequences: synergistic effects of multiple specificities. *Transfusion* 2009 Oct;49(10):2070-5
18. Petz L and Garraty G.: *Immune Hemolytic Anemias.* Second edition. Chapter 13."Hemolytic disease of the fetus and newborn"
19. Tatopoulos A, Hubert C, Vieux R, Hascoët JM.: What blood tests to predict severe hyperbilirubinemia in early maternity discharge. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2010 May;39(3):218-23.
20. Uriel M, Subirá D, Plaza J, Castañón S, Cañamares M, Recasens JD. Identification of feto-maternal haemorrhage around labour using flow cytometry immunophenotyping. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Jul;151(1):20-5
21. Slavica Dajak, Vedran Stefanovic and Vesna Capkun. Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening. *Transfusion* 2011;51:1380-1388
22. Zimring JC, Welniak Lis, Semple JW, Ness PM, Slichter SJ, Spiltanik SL. Current problems and future directions of transfusion-induced alloimmunization: summary of an NHLBI working group. *Transfusion* 2011; 51:435-441
23. Transfusion guidelines for neonates and older children. *British Journal of Haematology,* 2004. 124, 433-453
24. Protocolo de diagnóstico y prevención de la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido. Boletín de la SETS. Marzo 2008

Virginia Callao Molina es hematóloga del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana.

Roberto Roig Oltra es Jefe del Servicio de Hemodonación del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana.

Posición de la SEHH

ante la libertad de
prescripción médica

MANIFIESTO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA (SEHH) A FAVOR DEL DERECHO Y DEBER DEL FACULTATIVO A LA LIBERTAD DE PRESCRIPCIÓN

La Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), al igual que la Asociación Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y la Federación de Asociaciones Científico-Médicas Españolas (FACME), se ha manifestado en múltiples ocasiones a favor de la equidad, del derecho y responsabilidad del médico a prescribir el tratamiento y de la importancia de tener al paciente en el centro de las decisiones.

La SEHH se opone a que la Administración coaccione, prohíba o sustituya los fármacos prescritos por los médicos

En esta ocasión la SEHH quiere manifestar su oposición a la creciente intervención de la Administración en la actividad del facultativo, mediante coacción, prohibición a dispensar o sustitución del fármaco prescrito, entrometiéndose en decisiones que competen a los facultativos, que deben ser los únicos responsables de la prescripción, proporcionando en conciencia y con arreglo a la información científica, lo mejor para el paciente, en cada caso.

Los avances conseguidos en los últimos años en el terreno científico han permitido un espectacular avance en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la sangre, tanto constitucionales como adquiridas, como las neoplasias hematológicas (leucemias agudas, linfomas, mielomas, síndromes mielodisplásicos o leucemias crónicas).

Paradójicamente, estos hechos que deben constituir un extraordinario motivo de satisfacción y un reto para poder seguir avanzando en el objetivo de lograr la curación definitiva de muchas de estas enfermedades, se han constituido en un motivo de preocupación, ante la alarma que produce el creciente consumo de recursos económicos, que precisa el diagnóstico, tratamiento y control a largo plazo de estas enfermedades. Por ello nos oponemos a que se adopten recortes que comprometan la supervivencia, curación y calidad de vida de los pacientes, así como a frenar la investigación y el desarrollo.

Los hematólogos nos acogemos a los aspectos éticos y normativas del uso de medicamentos, destacando la preocupación de que no se garantizase el ejercicio de una serie de derechos de los pacientes recogidos en nuestro

ordenamiento jurídico, como la Ley 14/1986 General de Sanidad (Arts. 10.6 y 95.3), la Ley 25/1990 del Medicamento (Arts. 90, 93.1) y la Ley de Cohesión y Calidad del SNS (Arts. 16, 23 y 25), entre los que destacaríamos el derecho a la prestación farmacéutica en condiciones de igualdad efectiva en todo el territorio del Estado español y la autonomía del paciente para elegir entre las opciones que le presente su médico.

Suscribimos los postulados de la Federación Europea de Medicina Interna, el American College of Physicians, la American Society of Internal Medicine sobre el Nuevo Profesionalismo Médico que se han reafirmado en tres principios básicos: el principio de primacía del bienestar del paciente, el principio de autonomía y el principio de justicia social.

Nadie tiene derecho a intervenir sobre la libre decisión del médico

Ni las direcciones médicas, ni los servicios de farmacia tienen derecho a intervenir en la libre prescripción del facultativo, ni en el derecho a la información y libre elección del paciente.

Consideramos imprescindible que haya hematólogos en las comisiones que deciden qué fármacos deben estar disponibles y que el paciente sea el centro de las decisiones.

Carmen Burgaleta Presidenta de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia en 2013

■ **Consideramos imprescindible que haya hematólogos en las comisiones que deciden qué fármacos deben estar disponibles y que el paciente sea el centro de las**

Patología microvascular

Visión general de las microangiopatías trombóticas y diagnóstico diferencial

Javier de la Rubia Comos



Existe un gran solapamiento entre diferentes cuadros clínicos responsables de una MAT por lo que resulta esencial un diagnóstico correcto y rápido del proceso subyacente para instaurar el tratamiento adecuado.(1)

El origen de la MAT es la presencia de una lesión endotelial que es la responsable de la aparición de la trombosis generalizada de la microcirculación que, a su vez, ocasiona isquemia tisular y disfunción orgánica. En el laboratorio define este cuadro la presencia de esquistocitos en el frotis de sangre consecuencia de la destrucción de los hematíes durante su paso a través de los capilares obstruidos y cuyo número puede oscilar pero siempre es >1%.

Otros hallazgos característicos de este proceso son la trombocitopenia de intensidad variable pero con frecuencia grave (<20 x 10⁹/L) y la presencia de reticulocitosis. Desde el punto de vista bioquímico suele haber elevación de la bilirrubina y LDH séricas. Los niveles de ésta última son habitualmente desproporcionados al grado de anemia y se deben, en buena medida, a la isquemia tisular derivada de la reducción del flujo sanguíneo por la oclusión vascular. Por último, la prueba de antiglobulina directa es característicamente negativa.

Como se ya se ha comentado, la MAT es un proceso sistémico que pueden afectar a cualquier órgano. Tradicionalmente se pensaba que según el cuadro había afectación predominante de alguno de ellos, como alteraciones digestivas en el síndrome hemolítico urémico (SHU) clásico, del sistema nervioso en la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o del riñón en el SHU atípico (SHUa). Sin embargo, la experiencia ha demostrado que la clínica es insuficiente para el diagnóstico diferencial ya que, por ejemplo, en el caso del SHUa el 48% de los pacientes presentan complicaciones neurológicas (2) y el 30% diarreas (3).

Aunque la MAT es un proceso que aparece asociado a muchos procesos, el SHU secundario a una infección por cepas de *E. coli* productoras de toxina Shiga (SHU/ECTS)(4), la PTT(5) y el SHUa(6) son los que presentan el mayor solapamiento de signos y síntomas lo que, unido a la gran diferencia en el tratamiento de ambas entidades, justifica la necesidad de un adecuado y rápido diagnóstico diferencial entre estos cuadros.

El conocimiento de la fisiopatología de las MAT comenzó hace años cuando se identificó el importante papel que tenía el factor de von Willebrand (FvW) en el desencadenamiento de estos procesos. Así, inicialmente se observó por electroforesis en gel de agarosa que el plasma de un individuo con PTT presentaba numerosos

múltimeros del FvW de elevado peso molecular ausentes del plasma en condiciones normales. Este hallazgo llevó a diferentes autores a sugerir que los pacientes con PTT tenían un defecto en la capacidad de metabolizar los múltimeros de alto peso molecular en la circulación.(5)

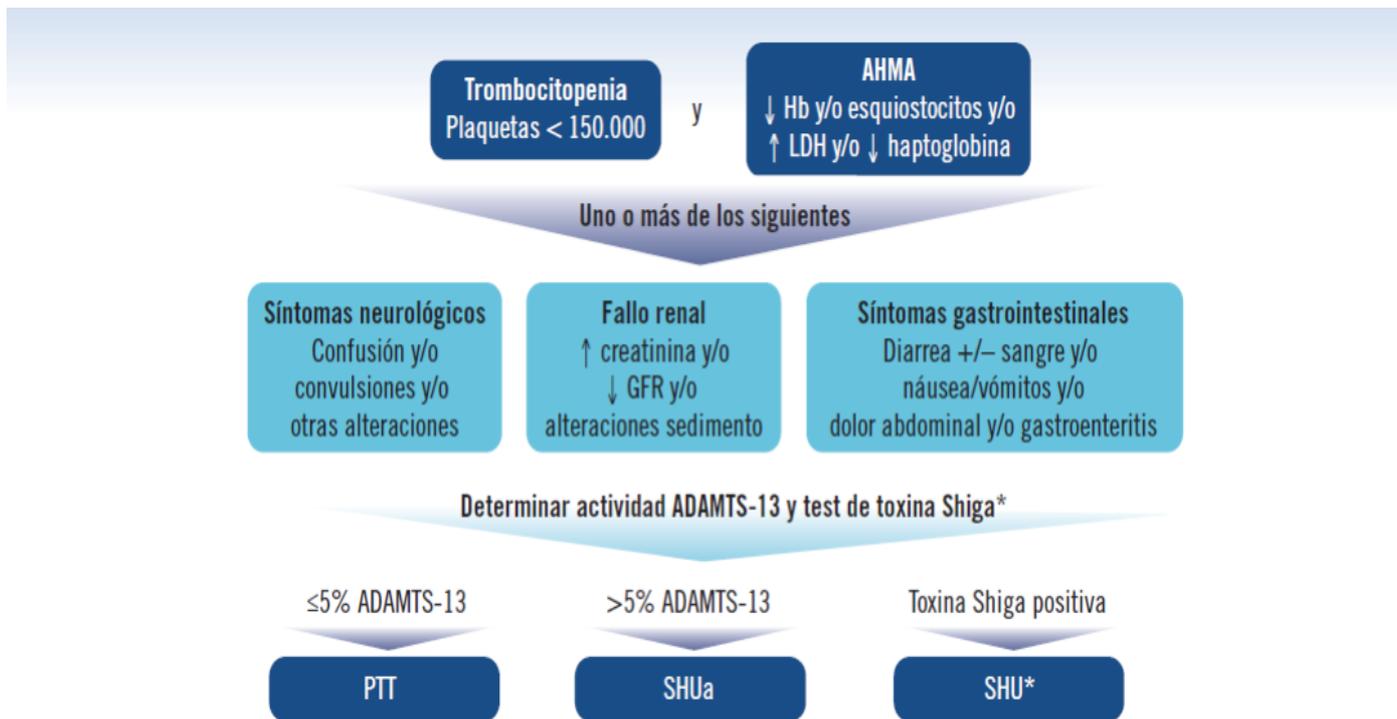
Posteriormente, se identificó la enzima que, en condiciones fisiológicas, es la responsable de la fragmentación de estos múltimeros de alto peso molecular. Se trata de una metaloproteasa denominada ADAMTS-13 (*a disintegrin-like metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats*). En condiciones fisiológicas, la subunidad A2 del FvW está oculta a la acción de la metaloproteasa ADAMTS-13 pero cuando el FvW sale a la circulación queda expuesta a esta enzima que actúa escindiendo la molécula del FvW por esta subunidad y transformando el FvW de alto peso molecular en fragmentos de peso molecular menor y sin capacidad de adherir a las plaquetas circulantes. La carencia de esta metaloproteasa ADAMTS-13 (observada en más del 90% de los pacientes con PTT adquirida) es la responsable de la persistencia en la circulación de los múltimeros de muy alto peso molecular del FvW que, a su vez, tienen gran tendencia a agregar las plaquetas en los capilares. Estos hallazgos explican la microtrombosis generalizada encontrada en estos pacientes. En la PTT adquirida esta ausencia de actividad de ADAMTS-13 se debe a su bloqueo funcional por la presencia de anticuerpos anti ADAMTS-13 (habitualmente IgG). Este mecanismo fisiopatológico es el que justifica que hoy en día la PTT idiopática adquirida sea considerada una enfermedad autoinmune.(5,6)

Más recientemente se han identificado pacientes, sobre todo niños, en los que no se detecta actividad ADAMTS-13 pero tampoco Ac anti ADAMTS-13 circulantes. Hoy en día se sabe que estos casos se explican por la ausencia de síntesis de la enzima por mutaciones en el gen de ADAMTS-13. Estos cuadros son muy poco frecuentes y se denominan como PTT congénita o síndrome de Uppshw-Schulman.(7)

A pesar de todo lo dicho, actualmente, el diagnóstico de la PTT sigue siendo clínico. La presencia de anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia sin causa justificada debe hacer sospechar su diagnóstico. La determinación de niveles de ADAMTS-13 y la presencia, o no de Ac anti-ADAMTS-13 son muy importantes y convenientes para garantizar el diagnóstico, pero sus resultados no deben retrasar el inicio del tratamiento.

Como ya hemos dicho, el diagnóstico diferencial de la PTT adquirida debe hacerse, sobre todo, con el SHU típico y el SHUa dadas las

La microangiopatía trombótica (MAT) es un proceso generalizado de formación de trombos e inflamación microvascular que afecta especialmente a cerebro, riñón, corazón, páncreas, suprarrenales y, menos frecuentemente, a



* Efectuar test de toxina Shiga si historia/presencia de síntomas gastrointestinales

similitudes en la presentación clínica y en los hallazgos de laboratorio de estos tres cuadros.

El SHU clásico se debe a la unión de moléculas de toxina Shiga a células epiteliales de colon, riñón, plaquetas y endoteliales del glomérulo y cerebrovasculares lo que origina la secreción de citocinas que, a su vez, estimulan la proliferación endotelial del glomérulo y la activación plaquetar. Además, hay un incremento de factor tisular en superficie de células endoteliales lo que facilita la internalización de la subunidad A de la toxina y la inducción de muerte celular.(4) En este cuadro es frecuente poder determinar la presencia de toxina Shiga en heces de los pacientes lo que ayuda a establecer el diagnóstico. Por último, y a diferencia de la PTT clásica, los niveles de ADAMTS-13 circulantes en estos pacientes suelen ser normales y no se detectan Ac anti ADAMTS-13 en la circulación.

ADAMTS-13 es normal en el SHU clásico, reducido en la PTT

El SHUa supone menos del 15% de todos los SHU y es un trastorno genético de aparición en adultos y niños causado por mutaciones de genes que codifican inhibidores en la vía alternativa del complemento (CFH, CFI, MCP, CFHR, C4bBP...). Estas mutaciones se han identificado en el 50-70% de los pacientes y en el 30-50% restante no se ha podido identificar todavía ninguna.(8) En situaciones normales el organismo tiene mecanismos que regulan la actividad del complemento, evitando una acción excesiva de éste que podría ocasionar daño al propio individuo. En el SHUa, sin embargo, la pérdida de estos factores reguladores del complemento se traduce en una activación crónica de plaquetas, células endoteliales y leucocitos lo que origina

inflamación y trombos múltiples con oclusión generalizada de la microvascularización y MAT sistémica.(9)

Esta activación crónica e incontrolada del complemento y el desarrollo de una MAT sistémica y permanente acompañada de lesión orgánica es el dato más característico del SHUa.(8) Desde el punto de vista clínico, el SHUa suele debutar de forma rápida y conducir a insuficiencia de órganos vitales y muerte súbita del paciente o bien cursar con disfunción orgánica progresiva que conduce también a fallo orgánico permanente y muerte precoz.

El dato más característico del SHU atípico es la activación crónica e incontrolada del complemento, acompañada de lesión orgánica

Hay que subrayar que, como el SHU clásico, los niveles de ADAMTS-13 son normales o están poco disminuidos, lo que contribuye a realizar el diagnóstico diferencial con la PTT adquirida. Por tanto, la determinación de la toxina Shiga (positiva en el SHU clásico y negativa en la PTT y el SHUa) y los niveles de ADAMTS-13 (descendidos o indetectables en la PTT y normales o ligeramente disminuidos en el SHU clásico y el SHUa) son dos determinaciones claves y que, realizadas con celeridad tras la detección del cuadro de MAT, nos permiten, de forma precoz, establecer un diagnóstico diferencial entre estos tres procesos y con ello realizar el abordaje terapéutico más adecuado en cada caso (Figura 1).

Referencias bibliográficas

- Coppo P, Veyradier A. Thrombotic microangiopathies: Towards a pathophysiology-based classification. Cardiovascular & Haematopathological disorders - Drug Targets 2009; 9:36-50.
- Neuhaus et al. Arch Dis Child. 1997;76: 518-521
- Zuber J et al. Nat Rev Nephrol. 2011;7:23-35
- Grabowski EF. The hemolytic- uremic syndrome – toxin, thrombin, and thrombosis. N Engl J Med 2002; 346:58-61.
- de la Rubia J, Contreras E, Del Río-Garma J. Púrpura Trombótica Trombocitopénica. Med Clin 2011; 136:534-40.
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other microangiopathies. Br J Haematol 2012; 158:323-35.
- Galbusera M, Noris M, Remuzzi G. Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura. Haematologica 2009; 94:166-70.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2009; 361:1676-87.
- Sánchez-Corral P, Melgosa M. Advances in understanding the aetiology of atypical haemolytic uremic syndrome. Br J Haematol 2010; 150:529-42.
- Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. Br J Haematol 2010; 148:37-47.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:1844-59.

Javier de la Rubia Comos es médico del Servicio de Hematología del Hospital La Fe de Valencia.

Inmunología

Proyecto “MAMI”

Una iniciativa para conocer el manejo de la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido, en la Comunidad Valenciana. Resultados de la primera fase.

Proyecto avalado por la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia y por la Generalitat Valenciana-Conselleria de Sanitat.

■ V. Callao¹, M. Guinot¹, M. Ortiz¹, J. Sanchís², M. Montagud³, M. Más⁴, C. Arbona⁵, H. Sánchez⁶, J. Villalba⁷, M.D. Linares⁸, M. Fernandez Zazoso⁹, M.J. Arilla¹⁰, E. Grau¹¹, A. Regadera¹², J.L. Piñana¹³, G. Cañigral¹⁴, J.J. Verdu¹⁵, A. Abad¹⁶, J.L. Sanchez-Majano¹⁷, L. Herrero¹⁸, C. Mora¹⁹, J.A. Fernandez²⁰, M.D. García Malo²¹, P. Fernandez²², R. Roig¹

¹Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana. ²Hospital de La Plana. ³Hospital de Vinaroz. ⁴Hospital General de Castellón. ⁵Hospital Clínico Universitario de Valencia. ⁶Hospital General de Valencia. ⁷Hospital Nou d'Octubre, Clínica del Consuelo y Hospital Rey Don Jaime. ⁸Hospital de Manises. ⁹Hospital Dr. Peset. ¹⁰Hospital de Sagunto. ¹¹Hospital Lluís Alcanyes de Xàtiva. ¹²Hospital General de Requena. ¹³Hospital S. Francesc de Borja de Gandía. ¹⁴Clínica San Jorge. ¹⁵Hospital General de Alicante. ¹⁶Hospital Denia “Marina Alta”. ¹⁷Clínica Vistahermosa. ¹⁸Sanatorio Perpetuo Socorro. ¹⁹Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy. ²⁰Hospital San Juan de Alicante. ²¹Hospital Vega Baja de Orihuela. ²²Hospital de Torrevieja y Hospital del Vinalopó Salud.

■ Existen aspectos en los que se podrían establecer acciones de mejora:

- 1) Realización del EAI en el tercer trimestre a todas las gestantes
- 2) Administración de la gammaglobulina anti-D en la semana 28
- 3) Estudio de genotipo Rh(D) fetal, en caso de mujeres con anti-D
- 4) Estudio de anti-G, en casos de anti-D+C

Introducción

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN) es una patología vigente hoy día. En la primera mitad del siglo XX, esta enfermedad suponía aproximadamente un 10% de la mortalidad perinatal. La introducción en el año 1968 de la profilaxis antenatal con gammaglobulina anti-D y la posterior consolidación de este protocolo en la conferencia de consenso de Edimburgo en 1997, supuso un gran avance en la prevención de la enfermedad asociada a incompatibilidad Rh(D) materno-fetal. Sin embargo, actualmente la enfermedad todavía existe, aunque con un patrón distinto: no suele ser tan grave y se evidencia un aumento relativo de casos relacionados con anticuerpos frente a antígenos distintos al Rh(D) (10).

Las causas que explican esta persistencia de la enfermedad se podrían resumir en las siguientes (8)(14):

1. Fallo en la prescripción de gammaglobulina anti-D
 - Falta de administración en el momento adecuado
 - Dosis insuficiente
2. Omisión en el control gestacional
 - Falta de controles en las gestantes Rh(D) positivo
 - Aumento en el número de gestantes inmigrantes, en muchas ocasiones mal controladas
3. EHFRN diferentes a la producida por anti-D
 - Incompatibilidad ABO
 - Otras especificidades
4. Transfusión no iso Rh-Kell en mujeres en edad fértil (15)

Es evidente que el manejo de las gestantes inmunizadas requiere de un enfoque multidisciplinar en el que es necesaria la colaboración entre obstetras, matronas, pediatras y hematólogos. En esta línea, en el año 2008, las sociedades científicas de transfusión sanguínea (SETS) y de obstetricia y ginecología (SEGO) desarrollaron un protocolo de actuación que detalla la actitud a seguir tanto en la prevención primaria y secundaria como en el tratamiento de la enfermedad y que está sirviendo de guía de actuación para muchos profesionales implicados (17).

Para conocer cual es la prevalencia actual de la enfermedad y sus características, es necesario revisar publicaciones de otros países (5)(6)(7), ya que actualmente no existen datos precisos sobre la situación en nuestro medio. Sería interesante conocer cual es la situación relativa al manejo de las gestantes y de los recién nacidos afectados en nuestra Comunidad, para disponer de datos

objetivos sobre nuestra realidad y poder establecer acciones de mejora si se cree conveniente. Si somos capaces de poner en marcha un registro de casos de gestantes aloimmunizadas y de casos de EHFRN, podremos, en unos años, conocer la incidencia real en nuestro medio y evaluar el impacto de las acciones de mejora establecidas

Objetivos del proyecto

El objetivo principal del Proyecto “Mami” es disponer de información sobre la incidencia y las características y el manejo de esta patología en la Comunidad Valenciana. En concreto nos interesa disponer de información sobre:

- El nº de gestantes aloimmunizadas que se están controlando en nuestra Comunidad y los anticuerpos implicados.
- Las causas de la aloimmunización, con el fin de establecer acciones de mejora en los puntos más frágiles
- Conocer si existen casos de EHFRN grave, cuantificarlos, conocer las causas y los tratamientos realizados a los niños.
- Poder difundir los resultados

Como primer paso creímos interesante conocer cómo se maneja esta patología en nuestra Comunidad.

Metodología

El proyecto se estructura en dos fases consecutivas.

Primera Fase

La primera fase del proyecto tiene como objetivo conocer cómo se realiza, en la actualidad, el control de las gestantes en nuestra comunidad. Esta evaluación se fundamenta en la difusión de un cuestionario dirigido a los diferentes Servicios de Transfusión de los hospitales que realizan el control gestacional y que atienden partos, con preguntas relacionadas con las estrategias de prevención primaria, secundaria y tratamiento de la EHFRN (controles analíticos y obstétricos de la gestante, la administración de gammaglobulina, manejo de la gestante aloimmunizada, etc.). Así mismo se plantean preguntas relacionadas con la posibilidad de aplicar nuevas tecnologías que podrían facilitar dicho manejo, con el fin de reflexionar sobre la idoneidad de su puesta en marcha. Posteriormente ha de realizarse un análisis de resultados y poner en marcha acciones formativas y de mejora si se considera necesario.

Segunda fase

Esta fase tiene como objetivo crear un registro de gestantes aloimmunizadas y de casos de EHFRN de nuestra comunidad.

El primer paso es decidir cuales son los casos que interesa registrar. Una propuesta sería la siguiente:

1. Gestantes aloimmunizadas: registrar únicamente los casos de gestantes que presenten aloanticuerpos clínicamente significativos. Se debería crear un listado de los anticuerpos implicados, para homogeneizar los criterios.
2. Recién nacidos: registrar únicamente los neonatos con EHFRN moderada o grave (por ejemplo, los que hayan requerido transfusión intraútero, transfusión post-natal y/o exanguinotransfusión).

Para que esta fase tenga éxito se requieren las siguientes premisas:

- Que la participación sea máxima, es decir que todos los centros que realizan el control de gestantes y de recién nacidos estén implicados
- Diseñar un hoja de recogida de datos completa pero también sencilla en su cumplimentación
- Disponer de una plataforma informática que permita la introducción de datos "on line" y la evaluación de los mismos de forma automatizada

Resultados de la primera fase

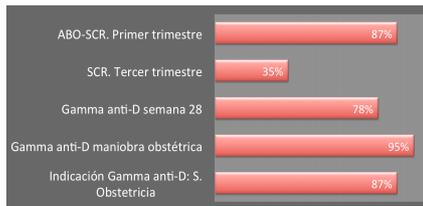
Se describen los resultados obtenidos en la primera fase del proyecto, que se ha llevado a cabo ente los meses de junio a diciembre de 2012.

En Junio de 2012 se difundió el cuestionario a los Servicios de Hematología de todos los hospitales de las provincias de Castellón, Valencia y Alicante, que realizan tanto el control de las gestantes como la atención post-natal con el objetivo de que, desde los Servicios de Transfusión de cada centro se liderase el proyecto, contando con la colaboración de los Servicios de Obstetricia.

En Diciembre 2012 finalizó el plazo para el envío de resultados, siendo 24 el nº de hospitales participantes (18 de gestión publica y 6 de gestión privada). A continuación se detallan los resultados mas significativos obtenidos tras la evaluación de las respuestas al cuestionario:

- El 82.6% de hospitales disponen de guías para el manejo de la EHFRN. De estos, 84% utilizan la guía SETS-SEGO
- En 86,9% de hospitales determinan sistemáticamente los grupos ABO-Rh(D) y escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) a todas las gestantes en el primer control gestacional. El EAI se repite en el tercer trimestre a todas las gestantes, en el 34.7% de casos. En 39,1% de casos se repite únicamente a las mujeres Rh(D) negativo.
- En el 78,2% de centros se administra siempre la gammaglobulina anti-D en la semana 28, a todas las gestantes Rh(D) negativo, no aloimmunizadas.
- En casos de maniobra obstétrica y/o traumatismo, 95,6% de centros administran la gammaglobulina anti-D a la gestante. La

indicación la realiza el Servicio de Obstetricia (SOB) en el 86.8% de casos.



- El 78,2% de los centros encuestados cree interesante poder determinar el genotipo Rh(D) fetal, en las mamas Rh(D) negativo para decidir la administración de la profilaxis antes de la semana 28 de la gestación. En casos de gestantes aloimmunizadas por anti-D, únicamente el 8,6% de centros lo solicitan (aunque más del 70% lo consideran interesante).
- En 60,86% de casos las gestantes aloimmunizadas son informadas tanto en el Servicio de Transfusión como en la consulta obstétrica. En el resto de casos, se informa únicamente en la Consulta de Obstetricia.
- El 43,47% de los centros realizan la determinación de la clase de Inmunoglobulina en casos de gestantes con anticuerpos que pueden ser de clase IgG o IgM.
- El 34,7% de los encuestados realizan el estudio de anti-G en caso de identificarse un patrón de anti-C+D.
- La titulación de los anticuerpos irregulares se realiza mayoritariamente en técnica de tarjeta



(73,88%).

- En el 52,17% de casos se realiza ABO-Rh(D) a toda puerpera en el momento del parto (en el 67% de ellas, también el SCR). En 26% de los casos, no se realiza ninguna determinación (siempre que el estudio previo sea correcto).
- En el 86.95% de casos se realiza la determinación de ABO-Rh(D) y PDAG a todos los recién nacidos.
- En el 100% de centros se administra la gammaglobulina anti-D a toda gestante Rh(D) negativo con recién nacido Rh(D) positivo, en las 72 horas postparto. En



CUESTIONARIO

ASPECTOS GENERALES

1. Cual es la procedencia de las muestras para el estudio inmunohematológico en las gestantes?
2. ¿Se dispone de guías para la prevención y el manejo de la EHFRN?

CONTROL PRENATAL

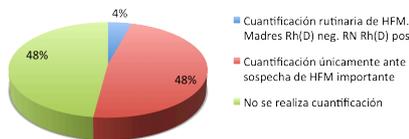
1. ¿Se realiza la determinación de grupo ABO-Rh y EIA en el primer control del embarazo (primer trimestre)?
2. ¿Se realiza una segunda determinación del SCR en el tercer trimestre?
3. ¿Se administra gammaglobulina anti-D a todas las gestantes Rh(D) negativo en la semana 28 de la gestación, si no están aloimmunizadas?
4. ¿Se administra gammaglobulina anti-D a las gestantes Rh(D) negativo, en caso de aborto, maniobra obstétrica o traumatismo abdominal?
5. ¿Crees interesante poder determinar el genotipo Rh(D) fetal, en las mamas Rh(D) negativo para decidir la necesidad de administrar la profilaxis antes en la semana 28 de la gestación?
6. ¿Quién indica la administración y la dosis de gammaglobulina anti-D?
7. En caso de gestante aloimmunizada por anti-D, ¿se solicita la determinación del genotipo Rh (D) fetal?
8. En caso de gestante aloimmunizada, ¿se le informa del hallazgo en el Servicio de Transfusión o se remite la paciente a la consulta obstétrica?
9. En caso de identificarse anticuerpos que puedan ser de clase IgG o IgM, ¿se determina la clase de inmunoglobulina?
10. En caso de detectarse un patrón de anti-C+D, ¿se realiza estudio de posible anti-G?
11. En caso de identificación de anticuerpo/s irregular/es, ¿en que técnica se realiza la titulación?

CONTROL POSTNATAL

1. ¿Que analítica se realiza a toda puerpera tras el parto?
2. ¿Que analítica se realiza a los RN?
3. ¿Se administra la gammaglobulina anti-D a toda gestante Rh(D) negativo cuyo recién nacido sea Rh(D) positivo, en las 72 horas postparto?
4. ¿Se realiza cuantificación de hemorragia feto-materna (HFM) en las gestantes Rh(D) negativo con RN Rh(D) positivo?
5. ¿Qué técnica se utiliza para la cuantificación de HFM?
6. Con el resultado del test de cuantificación de HFM, ¿se administra dosis adicional de gammaglobulina anti-D si fuera necesario?

86,95% de casos la administración es responsabilidad del S. Obstetricia.

- En 4,3% de los centros encuestados se realiza rutinariamente una cuantificación del volumen de hemorragia feto-materna a la mujeres Rh(D) negativo con recién nacido Rh(D) positivo. En la mayoría (47,8%) se determina únicamente cuando se sospecha una hemorragia feto-materna importante,



realizándose mediante prueba de Kleihauer (56,2%) o citometría de flujo (26%). En el 39,1% de casos se administra dosis adicional de gammaglobulina anti-D si es necesario.

Conclusiones

La amplia participación en la primera fase del estudio denota un gran interés en el tema por parte de los Servicios de Transfusión y Obstetricia de nuestra Comunidad.

Con algunas excepciones, se evidencia una homogeneidad en el seguimiento de los protocolos vigentes, por parte de la mayoría de centros. Los aspectos mas heterogéneos se refieren a:

- estudio IHM de la gestante en el 3er trimestre,
- técnicas de titulación,

- caracterización de determinados patrones de anticuerpos
- y determinaciones post-parto.

Parece existir cierto desconocimiento sobre la posibilidad de determinar el genotipo Rh(D) fetal en caso de gestantes Rh(D) negativo aloimmunizadas.

Existen aspectos en los que se podrían establecer acciones de mejora:

- Realización del EAI en el tercer trimestre a todas las gestantes
- Administración de la gammaglobulina anti-D en la semana 28
- Estudio de genotipo Rh(D) fetal, en caso de mujeres con anti-D
- Estudio de anti-G, en casos de anti-D+C

Bibliografía

- Austin E, et al.: Guidelines for the Estimation of Fetomaternal Haemorrhage. 2009. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology, Transfusion Taskforce.
- Agarwal P, Sekhar Das S, Gupta R, Khetan D, Chaudhary R: Quantification of feto-maternal hemorrhage: selection of techniques for a resource-poor setting. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(1):47-52.
- Basu S. Kaur R and Kaur Gagandeep. Hemolytic disease of the newborn: current trends and perspectives. *Asian J Transfus Sci.* 2011. January;5(1):3-7
- Gooch A., Parker J., Wray J., Qureshi H: Guideline for blood grouping and antibody testing in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology. Julio 2006.
- Gootvall T, Filbey D. Alloimmunization in pregnancy during the years 1992-2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(8):843-8
- Gündüz E, Meltem Akay O, Teke HÜ, Gülbas Z. Incidence of red-cell alloimmunization due to non-anti-D antibodies during pregnancy: an

experience from Turkey. *Transfus Apher Sci.* 2010 Dec; 43(3): 261-3

- Koelwijn JM, Vrijkotte T, van der Shoot C, Bonsel G, de Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in Netherlands. *Transfusion* 2008 May;48(5): 941-52
- Koelwijn JM, de Haas M, Vrijkotte T, van der Shoot C, Bonsel G. Risk factors for Rh(D) immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJOG* 2009;116:1307-1314
- Levine DH, Meyer HB.: Newborn screening for ABO hemolytic disease. *Clin Pediatr (Phila).* 1985 Jul;24(7):391-4.
- Nordwall M, Dzielg M, Hegaard HK, Bidstrup M, Jonsbo F, Christensen B, Hedegaard M. Red blood cell antibodies in pregnancy and their clinical consequences: synergistic effects of multiple specificities. *Transfusion* 2009 Oct;49(10):2070-5
- Petz L and Garraty G.: *Immune Hemolytic Anemias.* Second edition. Chapter 13."Hemolytic disease of the fetus and newborn"
- Tatopoulos A, Hubert C, Vieux R, Hascoët JM.: What blood tests to predict severe hyperbilirubinemia in early maternity discharge. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2010 May;39(3):218-23.
- Uriel M, Subirá D, Plaza J, Castañón S, Cañameres M, Recasens JD. Identification of feto-maternal haemorrhage around labour using flow cytometry immunophenotyping. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Jul;151(1):20-5
- Slavica Dajak, Vedran Stefanovic and Vesna Capkun. Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening. *Transfusion* 2011;51:1380-1388
- Zimring JC, Welniak Lis, Semple JW, Ness PM, Slichter SJ, Spiltanik SL. Current problems and future directions of transfusion-induced alloimmunization: summary of an NHLBI working group. *Transfusion* 2011; 51:435-441
- Transfusion guidelines for neonates and older children. *British Journal of Haematology*, 2004. 124, 433-453
- Protocolo de diagnóstico y prevención de la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido. *Boletín de la SETS.* Marzo 2008

Foro farmacéutico

Tumores linfáticos: el doble compromiso formativo e investigador de Roche

Roche Farma

Departamento de Comunicación en Onco-Hematología de Roche Farma



La principal aportación de Roche España en el ámbito de la formación es su colaboración con la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) en la organización anual de las jornadas post-ASH.

Un mayor conocimiento de las enfermedades de la sangre y el desarrollo de nuevos fármacos diferentes de la quimioterapia son los dos grandes avances científicos registrados en lo que llevamos de siglo en la lucha contra los tumores linfáticos. La contribución de Roche se ha concretado, por un lado, en un esfuerzo por ampliar y actualizar cada año la formación de los hematólogos españoles, y por otro, en promover la investigación y el desarrollo de moléculas innovadoras a través de ensayos clínicos con participación de especialistas y pacientes de nuestro país. Son tratamientos que en determinados casos han supuesto un verdadero punto y aparte en el manejo de tumores de la sangre, como ha sucedido en algunos tipos de linfomas y leucemias.

Compromiso con la formación

La principal aportación de Roche España en el ámbito de la formación se localiza en su colaboración con la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), para celebrar cada año, apenas un mes después del congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH, por su siglas en inglés), unas jornadas de difusión, análisis y debate de las grandes novedades en la lucha contra las enfermedades hematológicas. Esta XI Reunión de Hematología que desde el 2004 congrega habitualmente a medio millar de especialistas, ha estado coordinada por los doctores Florinda Gilsanz, del Hospital Universitario 12 de Octubre, y José Luis Bello, del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, y desde su primera edición por algunos de los más

Investigación en nuevas moléculas

GA101 (Obinutuzumab)
Conjugados anti-CD79b
Antagonista de MDM2 (RG7112)
Inhibidor de BCL-2



acreditados especialistas españoles. La propia SEHH quiso reconocer el pasado año en su décimo aniversario este empeño por difundir cada doce meses los grandes hallazgos en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de la patología hematológica y lo hizo con la entrega de una placa de manos de la entonces presidenta, la doctora Carmen Burgaleta, al director general de Roche, Andreas Abt.

Fue precisamente la doctora Burgaleta la que, durante este foro, alertó de la importancia de seguir apostando por la investigación y los riesgos que entraña dejar de dedicar recursos a esta partida, no sólo porque en los últimos años se han sucedido avances clave gracias a un mejor conocimiento de la enfermedad, sino porque además hay una clara tendencia al alza en la incidencia, por ejemplo, de los tumores linfáticos. Y ambas cosas están relacionadas. Aumentan los casos de cáncer porque también lo hace la esperanza de vida y porque los tratamientos proporcionan una mayor supervivencia. El conocimiento del genoma y el desarrollo de la biología molecular han permitido identificar alteraciones sobre las que actuar de forma selectiva con buenos resultados. Un logro que no debería frenarse, sino reforzarse, como subrayó la presidenta de los hematólogos españoles.

Y un ejemplo de esta nueva forma de combatir los tumores hematológicos fue la irrupción, a finales del siglo pasado, de los anticuerpos monoclonales. Absolutamente pionero en ese sentido fue Rituximab, conocido también por su nombre comercial MabThera®, aprobado en España en 1998. Fármacos de este tipo son responsables directos de un aumento de las tasas de supervivencia y pueden utilizarse en estadios precoces, en pacientes ancianos y como terapias de mantenimiento, es decir sin interrupción hasta que la enfermedad vuelva a progresar aprovechando que son mucho más seguros que la quimioterapia.

Rituximab inauguró la era de la quimioinmunoterapia a finales del siglo XX

Compromiso con la investigación

Rituximab inauguró una nueva era en el manejo de los linfomas no Hodgkin (LNH). Con este fármaco cobró sentido el concepto de quimioinmunoterapia al hacer realidad la combinación de quimioterapia convencional con un tratamiento basado en la respuesta del sistema inmunológico. En estos últimos quince años, la investigación del anticuerpo fue ampliando su uso hasta abarcar nuevas indicaciones para linfoma (agresivos, primera línea en indolentes, mantenimiento en folicular); otro tanto en leucemia linfática crónica (LLC), autorizado tanto para los no tratados previamente como para recaídas.

El estudio SABRINA investiga la vía subcutánea de Rituximab 15 años tras su llegada

Pero década y media después de su incorporación al arsenal terapéutico, el potencial de este tratamiento va camino de registrar un nuevo hito, esta vez sobre la calidad de vida del paciente: la posibilidad de administrarlo por la vía subcutánea. Dicho de otro modo: poder recibir la medicación en una inyección de cinco minutos frente a las dos horas y media que exige la versión



intravenosa. La vía de administración subcutánea debería permitir reducir la estancia del paciente en el hospital, a la vez que ahorrar recursos para el sistema público. Una de las investigaciones en marcha encaminadas a estudiar el beneficio potencial de esta innovación es el estudio SABRINA, en cuya realización participan 11 hospitales españoles, que compara la farmacocinética de ambas vías de administración en pacientes con linfoma folicular, un subtipo frecuente de LNH.

El esfuerzo de Roche por desarrollar soluciones para necesidades médicas no cubiertas afortunadamente se centra también en la investigación de nuevas moléculas: la más avanzada es GA101 (Obinutuzumab), una terapia experimental en estudio para la clase de leucemia más común en España, la linfática crónica y que ha demostrado mejorar la supervivencia en combinación con quimioterapia (clorambucilo) frente a solo quimioterapia (ASH2013). Sus datos sobre incremento del tiempo de vida sin que la enfermedad progrese son particularmente esperanzadores en un grupo de pacientes especialmente necesitados de nuevas opciones: pacientes de edad avanzada (más de 65 años) o con comorbilidades, y por tanto más vulnerables a los efectos adversos de la quimioterapia.

En esta investigación España también ha participado, esta vez con 39 hospitales y 109 pacientes, una aportación sólo superada por el grupo alemán de investigación de LLC, promotor del estudio. No es la única molécula en investigación pero sí la más avanzada: ya se ha solicitado su aprobación a la Agencia Europea del Medicamento y la agencia norteamericana FDA (por sus siglas en inglés) se la concedió a principios del mes de Noviembre.

Asimismo, la compañía estudia actualmente el potencial del anticuerpo conjugado anti-CD79b, un antagonista de MDM2 (RG7112) y, en colaboración con AbbVie, un inhibidor de BCL-2. Números y consonantes que esconden futuras soluciones terapéuticas en una lucha contra algunos tumores hematológicos, cada vez más y mejor controlados. La investigación en terapias experimentales como éstas y otras ajenas a Roche pueden beneficiarse de la Beca al mejor Proyecto de Investigación en Onco-Hematología Médica Traslacional (78.000 euros), una iniciativa que surgió en el año 2008, coincidiendo con el 75º Aniversario de la compañía en España. Una muestra más del compromiso con la innovación, la labor de los especialistas de nuestro país y la situación de los pacientes.

La investigación en terapias experimentales puede beneficiarse de la Beca al mejor Proyecto de Investigación en Onco-Hematología Médica Traslacional, dotado con 78.000 euros

Foro Farmacéutico una iniciativa diferente

Desde la AVHH pensamos que la relación con la Industria Farmacéutica debe evolucionar, y este espacio dentro de la revista está dedicado por ello a las compañías farmacéuticas para que libremente presenten la información que no es posible transmitir en los foros habituales. En este segundo número, Roche Farma ofrece su visión del tratamiento de los tumores hematológicos y de su relación con la Hematología en España.

Patología de la coagulación

MAT y embarazo

Samuel Romero Domínguez, Amparo Sempere Talens y Federico Moscardó García

■ **La microangiopatía trombótica (MAT) es un término descriptivo de las alteraciones histológicas que caracterizan a un grupo heterogéneo de enfermedades(1). Dentro de esta terminología se engloba a la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome hemolítico-urémico típico (SHU) y atípico (SHUa), y a las microangiopatías secundarias a trastornos sistémicos. Desde el punto de vista clínico-biológico, estas enfermedades comparten características comunes: anemia hemolítica microangiopática y trombopenia, con la posibilidad de desarrollar sintomatología neurológica y/o fallo renal agudo.**

■ **Durante el embarazo, además de poder presentarse las entidades citadas previamente (el embarazo se considera un desencadenante en algunas de dichas enfermedades), pueden aparecer nuevas entidades características de la gestación como son la preeclampsia-eclampsia, el síndrome de HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet) o el hígado graso agudo del embarazo(2).**

Caso clínico

Se trata de una mujer embarazada de 20 años en la semana 27+3 de gestación, remitida desde otro centro por sospecha de preeclampsia. Como único antecedente de interés destacaba un hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo.

Clínicamente presentaba cefalea intensa, epigastralgia, edema bipelebral, edema con fovea en miembros inferiores hasta rodillas y gingivorragias. Sus tensiones arteriales a su llegada eran de 169/110 mmHg. En la analítica destacaba: aumento LDH (1059 U/L), transaminasas en límites superiores de la normalidad, CK en aumento, hemoglobina de 10.7 g/dL similar a previas, leucocitosis con neutrofilia (en tratamiento con corticoides por maduración pulmonar fetal), trombopenia de 47.000 plaquetas/mm³ (cifras normales en el control del mes anterior), alargamiento del TTPa a 39.4 seg y dímeros D aumentados de 1691 ng/mL. El análisis de orina mostraba leucocituria y proteinuria de 500 mg/dL. La prueba de Coombs directa y el escrutinio de anticuerpos irregulares fueron negativos. Se realizó frotis de sangre periférica que mostraba como máximo 2-3% de esquistocitos sin otros hallazgos reseñables.

En su centro de procedencia se había iniciado maduración pulmonar fetal con betametasona. La actitud inicial fue indicar un parto por cesárea tras 48 horas de maduración fetal, así como control analítico de parámetros de anemia hemolítica y trombopenia. Tanto la haptoglobina como la hemoglobina libre en plasma estuvieron en rangos compatibles con hemólisis intravascular. Antes de la cesárea, las cifras de plaquetas permanecieron variables con ascensos y descensos entre 11.000 y 42.000 plaquetas/mm³. Se administraron 2 *pooles* de plaquetas previa la intervención. Mantuvo en todo momento un buen ritmo de diuresis aunque forzada con furosemida intravenosa y persistió hipertensa con fármacos antihipertensivos. La función hepática se mantuvo estable.

Aunque inicialmente no había sospecha clara de PTT o SHUa, dado el empeoramiento progresivo de la función renal, la sintomatología leve neurológica y la trombopenia moderada-grave junto con la anemia hemolítica se decidió realizar plasmaféresis, siendo la primera a las 48 y una segunda a las 72 horas de la cesárea. Previa a ésta se extrajo muestra para cuantificar la actividad del ADAMTS13, siendo del 53% y, por tanto, descartando definitivamente una PTT, por lo que se suspendieron las sesiones de plasmaféresis.

Tras la realización de la cesárea no existió mejoría clínica: las cifras de plaquetas no fueron valorables los primeros días por las transfusiones que recibió debido a la cesárea pero

posteriormente la tendencia fue ascendente, con cifras entre 40.000 y 90.000 plaquetas/mm³. La cifra de hemoglobina disminuyó hasta 7.9 gr/dL. La LDH se mantuvo elevada, con discreta disminución tras la cesárea (800 U/L), pero volviendo a aumentar con el paso de los días hasta 1.111 U/L. El TTPa se mantenía elevado en torno a 40 seg. Persistía el mal control de la tensión arterial pese a tratamiento antihipertensivo intravenoso combinado. La paciente mantenía un buen ritmo de diuresis forzada médicamente. Pese a ello, existió un progresivo empeoramiento de la función renal, con cifras de creatinina de hasta 2,12 mg/dL. Además, las proteínas en orina de 24 horas fueron de 10,79 g evidenciando un síndrome nefrótico. Las transaminasas también se fueron elevando hasta alcanzar las GOT 71 U/L y las GPT 66 U/L, con discreto aumento de la bilirrubina a 1,22 mg/dL, con un deterioro máximo de ambas funciones sobre las 2-3 semanas posteriores a la cesárea.

Tras esta evolución tórpida post-cesárea, se replanteó el caso: se volvió a realizar una anamnesis más detallada en busca de entidades sistémicas que pudieran cursar con MAT. No había presentado previamente clínica de artralgias, afectación cutánea, úlceras orales, enfermedad tromboembólica. Se solicitaron autoanticuerpos siendo los ANAs positivos a títulos elevados de 1/1.280 (anti-RNP >200 y anti-Ro >200), anticuerpos antifosfolípidicos que fueron negativos y niveles de complemento que fueron normales. Posteriormente se realizó una biopsia renal dado el síndrome nefrótico que fue informada de glomerulonefritis membranosa.

La paciente siguió ingresada en Medicina Interna con una evolución favorable de su trombopenia, anemia, edemas, cifras tensionales y parcialmente de su función renal (creatinina al alta de 1.55 mg/dL). Posteriormente, fue dada de alta con seguimiento en Consultas Externas de Nefrología.

Discusión

Las MAT son un amplio y heterogéneo grupo de entidades nosológicas. En la **tabla 1** se presenta un resumen de dichas enfermedades, sin tener en cuenta las específicas de la gestación, respecto a las cuales cabe señalar que:

1. El riesgo de repetición de PTT en los casos congénitos (síndrome de Upshaw-Schulman) es del 100% en ausencia de profilaxis con infusiones de plasma periódicas. En el caso de la PTT adquirida (la mayoría de casos), el riesgo de recurrencia en los siguientes embarazos es, según las series, del 13-20%(3), que no justifica una profilaxis sistemática con recambios plasmáticos en siguientes embarazos, salvo que haya síntomas o signos de MAT(2) Por tanto, se

Entidad	Fisiopatología	Peculiaridades clínicas	Tratamiento	
MAT primarias	PTT	Descenso actividad ADAMTS 13 (congénita o autoinmune)	Rara la pñtada de Moschowitz	Plasmaféresis con recambios plasmáticos. Infusión de plasma si
	SHU típico	E. Coli (toxina Shiga)	Episodio previo de diarrea. Asocia insuficiencia renal	Soporte, no antibioterapia ni plasmaféresis
	SHU atípico	Déficit complemento	Asocia insuficiencia renal. Diagnóstico de exclusión (no causas secundarias, no PTT)	Soporte, plasmaféresis, Eculizumab
MAT secundarias	Inducido por fármacos	Inmune	Quinina. Inicio agudo. Afectación renal crónica	Plasmaféresis, inmunosupresión
		Toxicidad dosis-dependiente	Gemcitabina, platinos, CsA, tacrólimus... Inicio insidioso	No plasmaféresis
	Neoplasias	Tumores productores de mucina	Posible presentación de inicio	No plasmaféresis
	TPH	Fármacos, infecciones, EICH...	Mal pronóstico	No plasmaféresis
	LES	Autoinmunidad	Difícil diferenciar de PTT, autoanticuerpos	Tratamiento del LES. Si dudas diagnósticas: plasmaféresis
	VIH	Infección concomitante, nefropatía asociada	Diagnóstico diferencial con PTT	Causal
	SAF catastrófico	Anticuerpos antifosfolípidos	Difícil diferenciar de PTT	Tratamiento del SAF. Si dudas diagnósticas: plasmaféresis

Tabla 1. Resumen de las microangiopatías trombóticas(2-7). Clínicamente se sobreentiende la presencia en todas las entidades de anemia microangiopática y trombopenia. PTT: púrpura trombótica trombocitopénica, SHU: síndrome hemolítico urémico, CsA: ciclosporina A, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, EICH: enfermedad de injerto contra huésped, LES: lupus eritematoso sistémico, SAF: síndrome antifosfolípido, CID: coagulopatía intravascular diseminada.

- puede considerar el embarazo como un factor desencadenante de episodios de PTT(7-8).
- Por lo general, la PTT y el SHUa no van a solucionarse con el parto, como ocurre en el otro grupo de MAT relacionadas con la gestación, sino que van a requerir plasmaféresis de forma urgente por el riesgo vital asociado. Por ello, la PTT o el SHUa no van a requerir la finalización del parto salvo en situaciones especiales(2)(9).
 - El momento de aparición en relación con la edad gestacional es variable, soliendo aparecer en el 2º-3º trimestre en la PTT, post-parto en el SHUa y en cualquier momento en el SAF o LES(2).

En la **tabla 2** se resumen las características principales de las MAT relacionadas con la gestación. Estas tres entidades suelen acontecer en el tercer trimestre de la gestación. Su manejo consiste en finalizar la gestación: si el feto ha alcanzado las 34 semanas se debe proceder al parto, si por el contrario tiene menos de 34 semanas hay que inducir la maduración pulmonar con glucocorticoides durante 48 horas para posteriormente finalizar el embarazo.

Tras la finalización del embarazo suele producirse una mejoría clínica notable aunque puede no ser inmediata. Por ejemplo, en el síndrome HELLP, las alteraciones analíticas y/o la sintomatología suelen empeorar hasta las 24-48 horas post-parto. Por ello, se toma de forma arbitraria un límite para esperar una mejoría clínica de unas 48-72 horas. En la práctica clínica se dan situaciones en las cuales

Enfermedad	Características clínico-biológicas
Preeclampsia	Hipertensión, proteinuria +/- MAT (15%). Convulsiones (eclampsia).
HELLP	Preeclampsia + elevación enzimas hepáticas.
Hígado agudo graso	Clínica abdominal (dolor, ictericia), aumento bilirrubina y transaminasas, afectación función renal, hipoglucemia, CID.

Tabla 2. Resumen de las principales características clínico-diagnósticas de las MAT asociadas al embarazo. De un 10 a 20% de preeclampsias graves evolucionan a síndrome de HELLP. En este síndrome, la trombopenia es la que marca la gravedad de la enfermedad.(2)(9)

resulta muy complicado discernir entre ambos grupos de MAT. Es en estos casos de duda cuando está indicada la realización de plasmaféresis con recambio plasmático, así como en las situaciones en las cuales la evolución (clínica y/o analítica) post-parto no es lo suficientemente favorable a la esperada.

Este caso clínico refleja la dificultad en la práctica para realizar un rápido diagnóstico diferencial encaminado hacia un tratamiento específico. Pese a ser el cuadro inicial compatible con una preeclampsia, la evolución posterior no fue la esperada: no existió una mejoría inmediata en los días posteriores al parto (tratamiento de elección de la preeclampsia). No disminuyeron las cifras tensionales, la función renal continuó empeorando y persistió la MAT, por lo que se tuvo que realizar plasmaféresis ante la sospecha posterior de un SHUa (sospecha sobre todo fundamentada en el empeoramiento de la función renal). Hay que añadir la dificultad de monitorización de las plaquetas debido a las transfusiones por la cesárea. El diagnóstico de PTT fue poco probable desde el principio debido a la estabilidad de la cifra de hemoglobina y de plaquetas, que a pesar de estar descendidas, se mantuvieron estables. Posteriormente fue descartada dada la actividad de ADAMTS13.

La ampliación del estudio en búsqueda de enfermedades sistémicas asociadas a MAT, descartó causas sistémicas. No se encontró patología autoinmune como LES de inicio en el embarazo o SAF catastrófico, a pesar de la existencia de anticuerpos antinucleares, y debido a la ausencia de consumo de complemento, de elevación de reactantes de fase aguda y de lesiones sugestivas en la biopsia renal. El cuadro sindrómico no cumplía criterios clasificatorios de ninguna enfermedad autoinmune. Con todo ello se llegó al diagnóstico de preeclampsia complicado posteriormente con una glomerulonefritis membranosa que enmascaró la mejoría esperada tras el parto.

En conclusión, este caso es una prueba más de la dificultad diagnóstica en la práctica clínica de las MAT por el solapamiento de la sintomatología. Por ello, hay que tener en cuenta todo el amplio abanico de posibilidades nosológicas posibles y tomar las medidas

terapéuticas iniciales adecuadas con rapidez: finalización del embarazo frente a plasmaféresis. Es necesaria una colaboración rápida y eficaz de todos los servicios implicados en el manejo del paciente.

Bibliografía

- George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010;116(20):4059-69.
- Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121:38-47.
- George JN. Causes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. In UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
- Niaudet P. Complement-mediated hemolytic uremic syndrome. In UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
- Kaplan AA, George JN. Treatment and prognosis of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. In UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
- Niaudet P. Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. In UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
- George JN. Dignosis of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. In UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
- De la Rubia J, Contreras E, Río-Garma J. Púrpura trombótica trombocitopénica. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(12):534-40.
- George JN. Treatment and prognosis of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. In UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
- George JN. Thrombocytopenia in pregnancy. In UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.

Samuel Romero Domínguez es médico residente (R2) del Servicio de Hematología del Hospital La Fe de Valencia.

Amparo Sempere Talens es médico adjunto del Servicio de Hematología del Hospital La Fe de Valencia.

Federico Moscardó García es médico adjunto del Servicio de Hematología del Hospital La Fe de Valencia.

La AVHH

La AVHH en cifras

- 2** Presidencias:
Javier Rafecas: 2006-2012
Guillermo Sanz 2013-actual
- 2** Revistas de la AVHH
Número 1: Febrero 2013
Número 2: Febrero 2014
- 2** Guías clínicas
- 5** grupos de trabajo
Club Citológico
Sdr. Linfoproliferativos
Mieloma
Hemoterapia
Citometría de Flujo
- 8** reuniones anuales
- 18** Reuniones auspiciadas
4 en 2012, 14 2013
- 182** Socios
- 2006** fundación AVHH

VIII Reunión Anual de la AVHH

Alicante 2014

La AVHH se reúne en Alicante por tercera vez desde su fundación en 2006. Anteriormente, tuvieron lugar sendas reuniones en Alicante en 2008 y en Elx en 2011. Desde entonces, la AVHH ha madurado y ha crecido, sus actividades se han diversificado y ganado en complejidad, y sus socios han aumentado hasta alcanzar los 182 integrantes.

La AVHH dispone ya de una página web en internet totalmente funcional (www.avhh.org) y en la que se mantiene toda la información disponible de eventos y material de apoyo relacionada con la especialidad en todas sus áreas de trabajo.

Los integrantes de la AVHH han mantenido una actividad formativa y organizativa notable, lo que se plasma en el importante número de actividades desarrolladas a lo largo, fundamentalmente, de los últimos meses.

Es deseable que el camino emprendido hace ya 8 años siga con la intensidad actual, y crezca de forma sostenible para beneficio de profesionales y pacientes.

Últimas actividades registradas por la AVHH

	VII Reunión Anual de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia Alicante, del 13/02/2014 al 14/02/2014 Programa PDF
	Taller de Inmunohematología 2ª Edición Valencia, del 16/01/2014 al 17/01/2014 Programa PDF
	I Curso de Actualización en Hemopatías Malignas Valencia, del 14/01/2014 al 25/06/2014 Programa PDF
	Reunión Grupo Hemoterapia de la AVHH Dènia, 11/12/2013 Programa PDF
	LMC hoy y mañana: Búsqueda de la curación de la LMC Valencia, 27/11/2013 Programa PDF
	Actualización en tratamiento del mieloma múltiple Valencia, 21/11/2013 Programa PDF
	XIV Reunión grupo GELP Dènia, 20/11/2013 Programa PDF
	Semana hematológica en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia, del 04/11/2013 al 08/10/2013 Programa PDF
	Nuevas perspectivas en el tratamiento de LNH Valencia, 18/09/2013 Programa PDF

VIII Reunión Anual de la AVHH

Alicante, 13 y 14 de febrero de 2014

Comité de Honor

Honorable Sr. D. Manuel Llombart Fuertes - Consejero de Sanidad de la Comunidad Valenciana
Ilustrísimo Sr. D. Luis Ibáñez Gadea - Secretario Autonómico de la Agencia Valenciana de Salud, Conserjería de Sanidad de la Comunidad Valenciana
Ilustrísima Sra. D.ª Sofía Clar Gimeno - Directora General de Asistencia Sanitaria de la Conserjería de Sanidad de la Comunidad Valenciana

Comité Organizador y Científico

Presidente: Dr. Domingo Borrego - Hospital General Universitario Virgen de la Salud, Elda, Alicante
Secretario: Dr. Javier Bernabéu - Hospital General Universitario Virgen de la Salud, Elda, Alicante
Vocales: Dr. Guillermo Cañigal - Hospital General Universitario de Castellón, Castellón
Dr. José Cervera - Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
Dr. Venancio Conesa - Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante
Dra. Carmen Fernández - Hospital General de la Vega Baja, Orihuela, Alicante
Dr. Pascual Fernández - Hospital General Universitario de Alicante, Alicante
Dr. Pascual Marco - Hospital General Universitario de Alicante, Alicante
Dra. María Isabel Ortiz de Salazar - Centro de Transfusión de Alicante, Alicante
Dr. José Luis Sánchez-Majano - Hospital Universitario de San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante
Dr. Fabián Tarín - Hospital General Universitario de Alicante, Alicante



Programa Científico

Jueves, 13 de febrero de 2014

17:00 - 17:30 Recogida de documentación

17:30 - 17:45 Inauguración oficial

17:45 - 18:00 **Presentación de la reunión.** Dr. Domingo Borrego. Hospital General Universitario Virgen del la Salud, Elda, Alicante

18:00 - 19:30 **Actualización en Linfoma de Hodgkin.** **Moderador:** Dr. Pascual Fernández - Hospital General Universitario de Alicante

18:00 - 18:30 **Tratamiento de rescate en Linfoma de Hodgkin.** Dra. Anna Sureda - Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona

18:30 - 19:00 **Trasplante haploidéntico en Linfoma de Hodgkin.** Dr. José Luis Díez - Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

19:00 - 19:30 **Guía de práctica clínica para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin (GELTAMO 2013).** Dr. José María Moraleda - Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

19:30 - 20:15 **Lección conmemorativa Dr. Javier Rafecas Estrategias diagnósticas y pronósticas de los Síndromes Linfoproliferativos B Leucemizados.** Dra. Estella Matutes - Hospital Clínic, Barcelona. **Moderador:** Dr. Fabián Tarín - Hospital General Universitario de Alicante

20:30 *Cóctel de bienvenida*

Programa Científico

Viernes, 14 de febrero de 2014

09:00 - 09:30 **Hemorragia crítica.** Dr. Pascual Marco - Hospital General Universitario de Alicante. **Moderadora:** Dra. Mabel Ortiz de Salazar - Centro de Transfusión de Alicante

09:30 - 10:00 **Actualización en microangiopatías trombóticas.** Dr. Javier de la Rubia - Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. **Moderador:** Dr. Javier Bernabéu - Hospital General Universitario Virgen de la Salud, Elda, Alicante

10:00 - 11:00 **Actualización en tratamiento de Síndromes Linfoproliferativos** **Moderador:** Dr. José Luis Sánchez-Majano - Hospital Universitario de San Juan de Alicante, San Juan de Alicante

10:00 - 10:30 **Novedades en inmunoterapia para el tratamiento de los Síndromes Linfoproliferativos.** Dr. Miguel Canales - Hospital Universitario La Paz, Madrid

10:30 - 11:00 **Leucemia Linfática Crónica Refractaria: manejo terapéutico.** Dra. María José Terol - Hospital Clínico Universitario, Valencia

11:00 - 11:30 *Café*

11:30 - 12:30 **Tema a debate: uso de Biosimilares en Hematología** **Moderador:** Dr. Domingo Borrego - Hospital General Universitario Virgen de la Salud, Elda, Alicante

A favor. Dr. José Francisco Horga - Hospital General Universitario de Alicante
En contra. Dr. Antonio Fernández - Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

12:30 - 12:45 **Aspectos prácticos en el manejo de los nuevos anticoagulantes orales.** Dra. Elvira Mora - Hospital General Universitario de Alicante. **Moderador:** Dr. Guillermo Cañigral - Hospital General Universitario de Castellón

12:45 - 13:15 **Mieloma Indolente: ¿tratar o no tratar?.** Dra. María Victoria Mateos - Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca. **Moderador:** Dr. Venancio Conesa - Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante

13:15 - 13:45 **Experiencia en el tratamiento de la Mielofibrosis.** Dra. María del Carmen García - Hospital General Universitario de Alicante. **Moderador:** Dr. José Cervera - Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

13:45 - 14:15 **Comunicaciones orales.** Moderadora: Dra. Carmen Fernández - Hospital General de la Vega Baja, Orihuela, Alicante

14:15 - 16:00 *Almuerzo de trabajo*

16:00 - 17:30 **Asamblea General de la AVHH**

17:30 - 19:30 **Reuniones de los grupos de trabajo**

19:30 *Despedida*

Principales Colaboradores



Otros Colaboradores



Reunión Anual de la AVHH

Alicante, 13 y 14 de febrero de 2014

Pósters VIII Reunión Anual de la AVHH

Poster 01:

ANEMIA POR DÉFICIT DE COBRE: A PROPÓSITO DE UN CASO. S. Ortiz, C. Villegas, M. Linares, M. Orero, A. Miguel-Sosa, F. Carbonell. Hospital General Universitario de Valencia

Poster 02:

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ASCITIS ASOCIADAS A TRASLOCACIÓN BACTERIANA. Mauricio A¹, Zapater P², Bellot P³, Ochando MD¹, Francés R², Such J³, Marco P¹. ¹Sección de Hemostasia y Trombosis. ²CIBER de Enfermedades Hepáticas. ³Servicio de Medicina Digestiva. Hospital General Universitario. Universidad M. Hernández, Alicante

Poster 03:

ESTUDIO DE ALTERACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS MEDIANTE LA TÉCNICA DE MLPA EMPLEANDO DNA AMPLIFICADO. Martín-Castillo I, Baldominos P, Ibáñez M, López-Pavía M, Gómez-Seguí I, Such E, Luna I, Villamón E, Alonso CM, Lancharro A, Cano I, Iacoboni G, Company D, Senent L, Cerdón L, Sempere A, Gomis F, Oltra S¹, Cervera J y Sanz MA. Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ¹Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Poster 04

ALGIAS ÓSEAS COMO PRESENTACIÓN DE UN LINFOMA PRIMARIO DE MÉDULA ÓSEA. A PROPÓSITO DE UN CASO. Panero M, García A, Cejalvo MJ, Varzaru A, Ribas P, Juan ML, Pedreño M, Fernández-Llavador MJ, Fernández-Zarzo M, Marco J, Marriaga L, Tolosa A, Sayas MJ. Servicio de Hematología, H. Dr. Peset, Valencia.

Poster 05:

EXPERIENCIA DE ESTUDIO INMUNOFENOTIPO EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA. P Amat, M Gómez, MJ Remigia, B Navarro, I Marugán, M Calabuig, R Goterris, MJ Terol, M. Tormo. Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV). Fundación Investigación Clínico de Valencia Instituto de Investigación Sanitaria - INCLIVA. AECC.

Poster 06:

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN VARÓN ADULTO. Sánchez-Sempere MJ, Mora E, Fdez-Abellán P, Sánchez R*, Tomsa I, Mauricio A, López T, Martirena F, Giménez A, Jiménez M, Gil C, De Paz FJ, Verdú J, Villarrubia B, Tarín F, Rivas C, Verdú JJ. Servicio de Hematología y Hemoterapia. *Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante.

Poster 07:

A PROPÓSITO DE UN CASO DE ANEMIA FERROPÉNICA CONGÉNITA POR MUTACIÓN DEL DMT1. A. Giménez, F. De Paz, J. Verdú, M. Jiménez, M.J. Sánchez, T. López, F. Martirena, F. Tarín. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante.

Poster 08:

VALOR DE NUEVOS FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) PRIMARIO DE BAJO RIESGO. Calabuig M, Ferrer B, Aguilar F, Jaddi H, Pérez A, Herrera JC, Marugán M, Navarro B, Gómez M, Amat P, Remigia MJ, Tormo M. Servicio Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA

Poster 09:

GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE: DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS. Varzaru A, Panero M, García A, Fernández MJ, Fernández M, Ribas P, Juan ML, Tolosa A, Andreu R, Marco J, Cejalvo MJ, Pedreño M, Marriaga L, Sayas MJ. Servicio Hematología, Hospital Dr Peset, Valencia.

Poster 10:

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA TRAS TRASPLANTE ORTOTÓPICO DE HÍGADO. Cano I, Lancharro A, López M, Alonso C, Luna I, Gómez I, Ibáñez M, Such E, Salazar C, Cañigral C, Boluda B, Iacoboni G, López F, Senent L, Moscardó F, Sanz G, Sanz MA. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Poster 11:

NECROSIS RETINIANA EXTERNA PROGRESIVA POR VIRUS VARICELA ZÓSTER. M.

Valero-Núñez, A. López-Martínez, T. Bautista-Claver, P. Cárcel-Corella, V. Cánovas-Gimenez, C. Benet-Campos, M.D. Carrera-Merino, R. Sancho-Tello de Carranza, V. Amigo-García, E. Francés, C. Arroyo, E. Monzó-Castellano, J.R. Mayans-Ferrer. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Servicio de Oftalmología. H Arnau Vilanova, Valencia

Poster 12:

EXPERIENCIA DE AGRANULOCITOSIS EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS. Paola Beneit Villena¹, Carmen Fernández Miñano¹, Roberto Hurtado García², Ana Lucas Dato², Belén Martínez López², J.M. Cepeda Rodrigo², A. Acedo Martínez¹ ¹Servicio de Hematología, ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Vega Baja.

Poster 13:

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOFIBROSIS EN UN SOLO CENTRO. Balaguer A, Moscardó F, Lancharro A, Senent L, Martínez J, Such E, Iacoboni G, Romero S, Sanz G, Sanz MA. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari i Politécnico La Fe, Valencia

Poster 14:

RELACIÓN ENTRE EL GRUPO SANGUÍNEO Y LAS PURPURAS TROMBÓTICAS TROMBOCITOPÉNICAS EN LA PROVINCIA DE ALICANTE. Jiménez Esteso M, Botella C, Verdú J, Fernández P, De Paz F, Giménez A, Sánchez MJ, Mora E, Mauricio A, Marco P, Verdú Verdú JJ. S. de Hematología y Hemoterapia. HGU de Alicante.

Poster 15:

LA EXPRESIÓN DE CD49d EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B PREDICE EL TIEMPO DE DUPLICACIÓN LINFOCITARIA EN LLC-B INDOLENTE DE NUEVO DIAGNÓSTICO. M. Jiménez, F. Tarín, R Cartagena, T. López Cerdeño, MJ Sánchez Sempere, L. Blázquez, M Palmero, J Verdú, FJ de Paz, A Giménez Richarte, F. Martirena, D Borrego*, M Blanes*, V Castaño*, JA Fernández**, JL Sánchez Majano**, S Sánchez Sánchez***, M Tahoces***, JJ Verdú(Hospital General Universitario, Hospital de Elda*, Hospital U. de San Juan**, Hospital Marina Baixa Villajoyosa***).



Poster 01

ANEMIA POR DÉFICIT DE COBRE: A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Ortiz, C. Villegas, M. Linares, M. Orero, A. Miguel-Sosa, F. Carbonell

Hospital General Universitario de Valencia

Objetivos:

Describir un caso de anemia de etiología poco común a tener en consideración como diagnóstico diferencial en el momento de abordar pacientes con anemia y neuropatía en aras de evitar retrasos terapéuticos que podrían derivar en secuelas irreversibles.

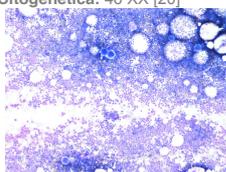
Introducción:

El cobre actúa como cofactor en múltiples vías fisiológicas y es esencial en diversas reacciones enzimáticas. Se han implicado distintas cuproenzimas que participan en diferentes momentos de la hematopoyesis. Un déficit cualitativo o cuantitativo de éstas, puede derivar en una o más citopenias: formas variables de anemia (con mayor frecuencia microcítica), leucopenia y menos frecuentemente trombocitopenia. Desde el punto de vista neurológico, puede producir mielopatía con ataxia sensitiva y neuropatía periférica. Las causas de déficit de cobre son múltiples, destacando la intoxicación por Zinc como la más frecuente y el déficit primario como la más infrecuente.

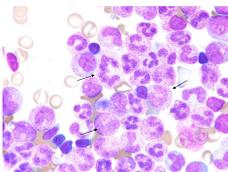
Descripción del Caso:

Mujer de 36 años con la siguiente clínica de aproximadamente 4 semanas de evolución: pérdida de peso, astenia y adinamia, disminución de agudeza visual, edemas y parestesias en miembros inferiores. Fumadora de 40 paq/año. Consumo de alcohol diario. No otros tóxicos.

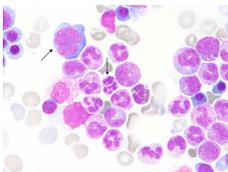
Hemograma: Hb **8.8 g/dL**, Hto 26.2%, VCM **132.7 fL**, HCM 44.3 pg, ADE 19%. Leucocitos 5400/L: Ne 3100/L - Li 1700/L - Mo 600/L. Plaquetas 411.000/L. Reticulocitos 38.800/L. Presencia de anisocitosis, macrocitosis, policromasia y neutrófilos con aumento de granulación citoplasmática, algunos con hiperlobulación nuclear. **Bioquímica básica:** normal. **Vitamina B12 y Ácido Fólico** normales. **Ácido Metil-malónico** 0,17 mmol/L (0.08 – 0.56). **Serologías víricas:** negativas. **Médula Ósea:** Displasia megacariocítica (20%). Ligeros rasgos displásicos y megaloblásticos (<10%) en series mielóide y eritroide. **Citogenética:** 46 XX [20]



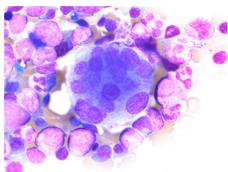
Hiperplasia con representación de las tres series



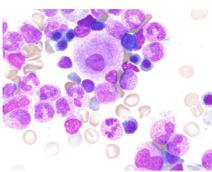
Ciudad gigantes. Neutrófilo gigante hiperlobulado



Promieloblasto de contorno nuclear irregular. Neutrófilo con hipersegmentación nuclear



Megacariocito hiperlobulado



Megacariocito pequeño con núcleo hiperlobulado

RMN cerebral: imagen puntiforme hiperintensa en secuencia Flair coronal localizada en la sustancia blanca frontal derecha

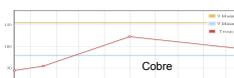
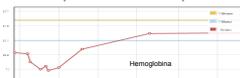
Estudios Neurofisiológicos: Polineuropatía sensitivo-motora mixta de predominio sensitivo y distribución dominante en miembros inferiores. Ausencia de potencial evocado visual de forma bilateral.

Ampliación del estudio diagnóstico:

Zinc 36.9 ug/dL [68 -107] - **Cobre** 45 ug/dL [80 – 155] - **Ceruloplasmina** 12 mg/dL [20 – 60].

Se inicia tratamiento sustitutivo con Sulfato de Cobre oral objetivándose la normalización de sus valores y con ello la recuperación hematológica. Neurológicamente resolución de las parestesias con persistencia del déficit visual

— Paciente
— V. Max
— V. Min



Conclusiones:

- El déficit de cobre es una causa de anemia, si bien infrecuente, a tener en cuenta como diagnóstico diferencial.
- Produce alteraciones hematológicas variables por mecanismos no del todo conocidos. Son necesarios más estudios experimentales que expliquen dichos mecanismos.
- La clínica neurológica semeja la producida por déficit de Vit B12 y puede ser irreversible si no se instaura tratamiento precoz.

Referencias:

1. Three distinct cases of copper deficiency in hospitalized pediatric patients. Dembinski K, Gargasz AE, Dabrow S, Rodríguez L. Clin Pediatr (Phila). 2012 Aug;51(8):759-62.
2. Copper and Human Health: Biochemistry, Genetics, and Strategies for Modeling Dose-response Relationships. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2007;10:157-222.
3. Copper Deficiency Myelopathy (Human Swayback). Kumar N. Mayo Clin Proc. October 2006;81(10):1371-1384
4. The copper-iron chronicles: the story of an intimate relationship. Fox PL. Biometals. 2003 Mar;16(1):9-40
5. Hypocupremia associated cytopenia and myelopathy: a national retrospective review. Alemayehu A, Gabreyes et al. European Journal of Haematology. 2012; 90 (1-9)
6. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 20. Copper, Cu (mg) Content of Selected Foods per Common Measure, sorted by nutrient content.

Poster 02

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ASCITIS ASOCIADAS A TRASLOCACIÓN BACTERIANA

Mauricio A¹, Zapater P², Bellot P³, Ochando MD¹, Francés R², Such J³, Marco P¹

¹Sección de Hemostasia y Trombosis. ²CIBER de Enfermedades Hepáticas. ³Servicio de Medicina Digestiva. Hospital General Universitario, Universidad M. Hernández, Alicante

INTRODUCCIÓN: La cirrosis hepática condiciona una compleja disfunción de la hemostasia que se manifiesta por riesgo hemorrágico y trombótico. La traslocación bacteriana (TB) en pacientes cirróticos con ascitis, evidenciada por la presencia de ADN bacteriano (ADNbact) en suero o líquido ascítico, incrementa la expresión de citocinas proinflamatorias y se relaciona con las infecciones comunes en la cirrosis. Se sugiere que existe una fuerte asociación entre el sangrado gastrointestinal y la infección bacteriana, siendo un factor pronóstico independiente de resangrado temprano.

OBJETIVO: Determinar la relación existente entre el ADNbact, interleucina-6 y las alteraciones de la hemostasia en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS: Incluimos de forma sucesiva a 20 pacientes cirróticos con ascitis (10 mujeres y 10 hombres), en los que determinamos: Índice de Quick (IQ), APTT, recuento de plaquetas, fibrinógeno, inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), factor VIII (FVIII:C), micropartículas procoagulantes (MP) y generación de trombina (TGT, método fluorogénico de Hemker). Dichos resultados los analizamos en relación al ADNbact en suero y la concentración de IL-6. Los resultados de MP y TGT los comparamos con 45 controles. El análisis estadístico se hizo con SPSS v.20, el *t*-test y el coeficiente de correlación de Pearson.



RESULTADOS

- La media de edad de los pacientes fue de 58 años, 55% tenían un IQ descendido y el 95% presentaba trombopenia. La mayoría presentó APTT y fibrinógeno normales. Se observó además que la afectación hepática estaba relacionada con una menor actividad del TAFI (media: 53,1%) y con niveles de FVIII:C elevados (media: 151,2%).
- En el 55% de pacientes se detectaron trazas de ADNbact en suero, indicativo de TB. Además, los pacientes cirróticos mostraron una reducción en la generación de trombina (ETP: 1209 vs 1547 UA; $p=0,000$. Pico: 164 vs 296 nM; $p=0,000$) con retraso en alcanzar el pico respecto a los controles (lagtime: 3,2 vs 2,4 min; $p=0,029$. TTP: 6,7 vs 5,7 min; $p=0,026$). No observamos diferencias significativas en la actividad de las MP entre cirróticos y controles.
- Los pacientes cirróticos no mostraron diferencias significativas en el ETP y la cantidad de trombina generada en función de la TB. Sin embargo, en los pacientes con ADNbact en suero observamos tiempos significativamente más prolongados para iniciar la producción y alcanzar el pico de trombina (lagtime: 3,7 vs 2,5 min; $p=0,028$; TTP 7,5 vs 5,8 min; $p=0,035$). Asimismo, las concentraciones de IL-6 fueron mayores en presencia de ADNbact (14,36 vs 5,31 pg/ml; $p=0,113$). Ver tabla 1 y 2.

Tabla 1. Resumen de los parámetros hemostáticos y la generación de trombina.

PARÁMETROS HEMOSTÁTICOS			ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA GENERACIÓN DE TROMBINA EN LOS PACIENTES CIRRÓTICOS				ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA GENERACIÓN DE TROMBINA SEGÚN LA PRESENCIA DE ADNbact					
Variable	n	media	Variable	Grupo	n	media	p	Variable	PCR ADNbact	n	media	p
IQuick (%)	20	63,20	MCEPc (nM)	Paciente	20	149,92	0,177	MCEPc (nM)	Positivo	11	138,35	0,310
APTT (seg)	20	33,49	Lagtime (min)	Control	20	125,69			Negativo	9	164,05	
Plaquetas (plaq/mm ³)	20	86150	ETP (UA)	Paciente	20	3,15	0,029*	Lagtime (min)	Positivo	11	3,70	0,028*
Fibrinógeno (mg/dl)	15	250	Pico (nM)	Control	25	2,43			Negativo	9	2,48	
TAFI (%)	15	53,13	TTP (min)	Paciente	15	1208,57	0,000*	ETP (UA)	Positivo	10	1255	0,319
FVIII C (%)	15	151,23	Start-tail (min)	Control	25	1546,56			Negativo	5	1115	
				Paciente	20	164,02	0,000*	Pico (nM)	Positivo	11	168,55	0,649
				Control	25	296,46			Negativo	9	158,48	
				Paciente	20	6,73	0,026*	TTP (min)	Positivo	11	7,48	0,035*
				Control	25	5,65			Negativo	9	5,81	
				Paciente	19	27,45	0,000*	Start-tail (min)	Positivo	10	28,10	0,435
				Control	25	20,20			Negativo	9	26,72	

IQuick: índice de Quick. APTT: tiempo de tromboplastina activada. TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina. FVIII:C: factor VIII coagulante. MCEPc: micropartículas procoagulantes. ETP: potencial endógeno de trombina. TTP: tiempo para alcanzar el pico de trombina. *p estadísticamente significativa.

Tabla 2. Concentraciones de IL-6 (pg/ml) en función de la presencia de ADNbact

CONCENTRACIÓN DE IL-6 (pg/ml) EN FUNCIÓN A LA PRESENCIA DE ADNbact			
	POSITIVO	NEGATIVO	p
	12,15	2	
	34,93	2,59	
	24,19	4,84	
	44,68	13,2	
	8,46	14,31	
	2,59	8,79	
	7,04	15,01	
	7,5	5,49	
	12,99		
MEDIAS	17,17	8,27	0,113

CONCLUSIÓN: Los pacientes con traslocación bacteriana muestran un retraso en el inicio de la generación del potencial endógeno de trombina y en alcanzar el pico de trombina respecto a los pacientes sin traslocación, este hallazgo podría relacionarse con el incremento de las complicaciones hemorrágicas en los pacientes cirróticos con ascitis e infecciones.

Agradecimientos ATS y Colaboradores: ¹José Llorca Sellés y ¹Ma Dolores Sánchez Morcillo, ²Paula Giménez. ¹Sección de Hemostasia y Trombosis. ²CIBER de Enfermedades Hepáticas. Hospital General Universitario de Alicante.

Poster 03

ESTUDIO DE ALTERACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS MEDIANTE LA TÉCNICA DE MLPA EMPLEANDO DNA AMPLIFICADO



Martín-Castillo I, Baldominos P, Ibáñez M, López-Pavía M, Gómez-Seguí I, Such E, Luna I, Villamón E, Alonso CM,, Lancharro A, Cano I, Iacoboni G, Company D, Senent L, Cordón L, Sempere A, Gomis F, Oltra S¹, Cervera J y Sanz MA.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.. 1- Unidad de Genética , Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ISCIII CM11/00354, CM09/00038, CM10/00321; CM13/00227; FIS 2012/01047; PS09/01828; RD09/0076/00021, RD12/0036/0014, RH-2010-31 y PROMETEO 2011/025.

INTRODUCCIÓN

El gen *NF1* es un gen supresor de tumores, localizado en 17q11.2 y constituido por 60 exones. Este gen, responsable del desarrollo de la Neurofibromatosis tipo 1, se ha relacionado con diversas neoplasias mieloides, dado su papel como regulador negativo de la vía RAS. Se han detectado deleciones hasta en un 5% de los pacientes con diversas neoplasias mieloides (7% en LMA, 4% LMMC y 1% SMD).

El estudio de deleciones de *NF1* en pacientes hematológicos se puede abordar mediante MLPA (*Multiplex Ligation Probe Amplification*). MLPA es una técnica basada en una PCR múltiple con una única pareja de cebadores y multitud de sondas específicas para 50 *loci* diferentes. Esta técnica permite la cuantificación relativa de ganancias o pérdidas en regiones específicas del genoma respecto a un control sano.

Las muestras de DNA de los pacientes hematológicos son muestras valiosas y, en ocasiones, la cantidad obtenida o almacenada al diagnóstico es insuficiente para realizar varios estudios genéticos. La técnica basada en MDA (del inglés, *Multiple Displacement Amplification*) permite la amplificación completa del DNA genómico a partir de una pequeña cantidad. Esta técnica ha resultado útil para estudios de PCR convencional, secuenciación Sanger y secuenciación masiva dirigida, reproduciendo los resultados obtenidos con DNA genómico. Sin embargo, su empleo en técnicas de cuantificación del número de copias no está suficientemente estudiado.

OBJETIVOS

Determinar la validez del DNA amplificado mediante MDA para la detección de ganancias y pérdidas en el gen *NF1* empleando la técnica de MLPA.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 8 pacientes diagnosticados de neoplasias hematológicas con muestra de DNA genómico. La calidad, integridad y cantidad del DNA se determinó mediante espectrofotometría y la migración en gel de agarosa para visualización del nivel de degradación. Las muestras fueron amplificadas mediante el kit REPLI-g MINI Kit. El DNA amplificado se diluyó en TE a una concentración 1:20 y se emplearon 5µl del DNA-REPLI-g diluido para cada reacción de MLPA. Se utilizaron muestras de DNA genómico y amplificado de 3 controles sanos en cada experimento.

Para el estudio de deleciones en *NF1* el kit comercial utilizado fue el SALSA P81/P82. Los productos de PCR obtenidos se separaron por electroforesis capilar en el secuenciador ABI PRISM 3130XL DNA Analyzer. Los datos se analizaron con el programa GeneMapper v3.2 y el resultado de cada muestra, definido como el número de copias relativo de cada fragmento, se obtuvo normalizando las áreas de los picos con respecto a los controles. Los valores < 0.7 se interpretaron como pérdida de material genético (delección) y > 1.3 como ganancia (duplicación). Previo a la interpretación de los resultados, se comprobó que se cumplían los criterios de calidad en función a los parámetros dados por el fabricante (*Q-fragments* y *D-fragments*).

RESULTADOS

Ninguno de los controles amplificados mediante REPLI-g fue válido para su análisis, dado que no cumplían los criterios mínimos de cantidad de DNA según lo recomendado por el fabricante (*Q-fragments*). Idéntico resultado se obtuvo también en los pacientes sometidos a estudio cuando se empleaba este tipo de muestra. A pesar de ello, se procesaron los datos y se compararon con los resultados obtenidos en los mismos pacientes con DNA genómico.

El análisis de las muestras con DNA amplificado mostró incoherencias en cuanto a pérdidas y ganancias de material genético en los diferentes exones de *NF1* (Figura 1).

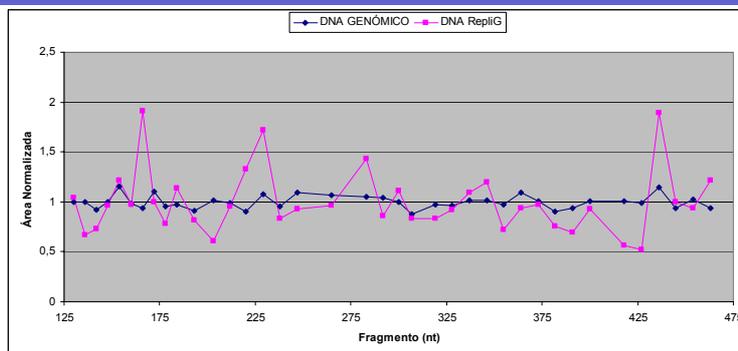


Figura 1. Comparativa del número de copias

CONCLUSIONES

El empleo de DNA amplificado no es adecuado para el estudio de alteraciones en el número de copias mediante la técnica de MLPA.

Poster 04

ALGIAS ÓSEAS COMO PRESENTACIÓN DE UN LINFOMA PRIMARIO DE MÉDULA ÓSEA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Panero M, García A, Cejalvo MJ, Varzaru A, Ribas P, Juan ML, Pedreño M, Fernández-Llavador MJ, Fernández-Zarzoso M, Marco J, Marriaga L, Tolosa A, Sayas MJ. Servicio de Hematología H. Dr. Peset

INTRODUCCIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Se trata de un varón de 17 años sin antecedentes patológicos ni hábitos tóxicos que ingresa en junio de 2010 por cuadro de 3 semanas de evolución de dolores óseos refractarios a la analgesia habitual con marcada astenia, picos febriles aislados y en morfología de sangre periférica síndrome leucoeritroblástico. En la analítica destacaba una anemia normocítica y un aumento de LDH de 920 UI/L. Serología vírica negativa y sin hallazgos patológicos en RX tórax y ecografía abdominal.

Se realizó un estudio por PET/TAC que evidenció hipermetabolismo difuso de la médula ósea sin afectación hepática, esplénica o adenopática. (dibujos 1 y 2). En el estudio de médula ósea, infiltrado difuso por células de tamaño grande con inmunorreactividad para CD20, Cd79a, CD10, bcl-2 y bcl-6, compatible con Linfoma Difuso de Célula Grande B (LDCG-B) fenotipo de centro germinal. El estudio de citogenética fue normal.

En la resonancia, afectación difusa de la médula ósea con múltiples lesiones focales acompañadas de edema óseo en somas vertebrales, costillas, pelvis y sacro.

EVOLUCIÓN:

Con el diagnóstico de LDCG-B primario de médula ósea, IPI 3, inició tratamiento con R-CHOEP21 (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona), eritropoyetina y G-CSF por 6 ciclos con quimioprofilaxis intratecal los ciclos impares. El paciente tuvo muy buena tolerancia clínica a la terapia.

Se realizó reevaluación de la enfermedad tras el 4º ciclo de tratamiento, objetivando remisión completa, con médula ósea negativa para infiltración de linfoma y PET/TAC sin lesiones. Tras finalizar tratamiento, se intensificó con quimioterapia de acondicionamiento BEAM (carmustina, etopósido, Ara-C, melfalán) y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos. Desde entonces permanece en remisión completa y libre de enfermedad.



Dibujo 1



Dibujo 2



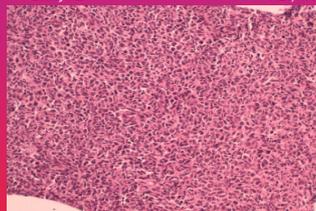
PET/TAC antes de tratamiento



PET/TAC después de tratamiento



Biopsias médula ósea: HE (4x)



Biopsias médula ósea: HE (20x)



CD20



CD3



Ki-67



CD10

CONCLUSIONES:

El LDCG-B primario de médula ósea es una entidad muy infrecuente con una presentación clínica atípica: citopenias, astenia, dolores óseos, aumento de LDH, ausencia de adenopatías y normalmente en estadios avanzados. El reconocimiento temprano de esta entidad es importante para establecer un diagnóstico preciso y empezar el tratamiento más adecuado. El estudio por PET/TAC resulta útil para una mejor caracterización y control evolutivo de la enfermedad. Tiene un pronóstico pobre aunque es potencialmente curativo con esquemas de quimioterapia basados en rituximab seguidos de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Chang H, Hung YS, Lin TL, Wang PN, Kuo MC, Tang TC, Wu JH, Dunn P, Shih LY. Primary bone marrow diffuse large B cell lymphoma: a case series and review. Ann Hematol. 2011; 90:791-6
- 2.- Martínez A, Ponzoni M, Agostinelli C, Hebeda KM, Matutes E, Peccatori J, Campidelli C, Espinet B, Perea G, Acevedo A, Mehriardi AZ, Martínez Bernal M, Gemumur M, Zucca E, Pileri S, Campo E, López-Guillermo A, Rozman M; International Extranodal Lymphoma Study Group. Primary bone marrow lymphoma: an uncommon extranodal presentation of aggressive non-hodgkin lymphomas. Am J Surg Pathol. 2012; 36:296-304

Poster 05

Experiencia de estudio inmunofenotipo en síndromes mielodisplásicos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia

P Amat, M Gómez, MJ Remigia, B Navarro, I Marugán, M Calabuig, R Goterris, MJ Terol, M. Tormo

Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV). Fundación Investigación Clínico de Valencia Instituto de Investigación Sanitaria - INCLIVA. AECC.

INTRODUCCIÓN

La citometría de flujo (CF) en síndrome mielodisplásicos (SMD) complementa a la morfología y a la citogenética en el diagnóstico y en el pronóstico de los SMD, existiendo cada vez más estudios que validan el papel de dicha técnica. Su utilidad radica en el análisis de los diferentes compartimentos medulares; incluyendo el estudio de la población de células inmaduras CD34, el estudio de la maduración de las diferentes poblaciones celulares y sus características inmunofenotípicas.

OBJETIVOS

Presentar nuestra experiencia de un año de evolución en el estudio de los síndromes mielodisplásicos por CF

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron un total de 25 pacientes diagnosticados de SMD en el año 2013 en el HCUV. De ellos únicamente en 18 pacientes se había realizado estudio por CF en médula ósea (MO) en el momento del diagnóstico junto con estudio del mielograma, tinción de PERLS y estudio citogenético.

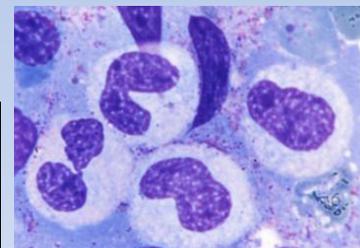
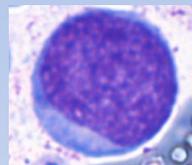
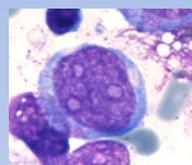
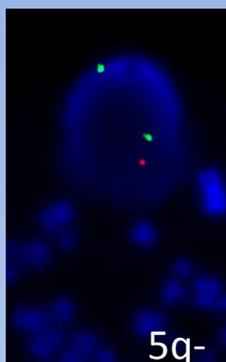
El estudio CF realizado a la mayoría de estos pacientes fue el siguiente: (Adquisición de 250000 eventos/tubo)

En el análisis de las diferentes subpoblaciones seleccionadas por FSC/SSC/CD45/CD34 y por marcadores específicos.

Se estudiaron: La población de células inmaduras (c. inm) por CD34, la expresión en las c.inm de CD117/HLADR, la maduración de la población de granulocitos neutrófilos por la clásica combinación de CD11b y CD13. Estudio de la población de monocitos por la expresión de CD36 y CD64. Estudio de la serie eritroide por expresión de CD45, CD36, CD71 y Glicoforina.

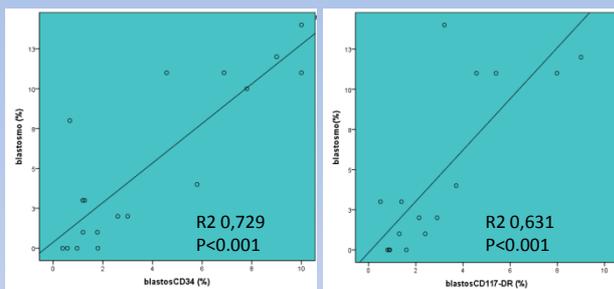
FITC	Pe	PerCP	PeCy7	APC	APC-H7
CD11B	CD13	CD117	HLADR	CD34	CD45
CD36	CD64	CD34	CD38	CD33	CD45
CD71	GLY	CD34	CD4	CD56	CD45

Sexo	1:1 (h:m)
Edad	74,56 (52,9-88,6)
Dtco (WHO 2008)	33% AREB-2
	38,9% CRDM
	5,6% CRDU
	16,7% SMD/SMPC/LMC
	5,6% Sd 5q-
Citogenética	44,4% normal
	11,1% anormal
Blastos sp	1,1 (0-9)
Blastos MO	5,16 (0-14)
Blastos CD34	3,85 (0,38-10)
Blastos CD117-HLADR	3,04 (0,5-9)
Hb g/dl	9,73 (6,4-14)
Plaquetas	120 (25-308)
Leucocitos	4,98 (1,43-17)
Monocitos	8,96 (1-32)
Diseritropoyesis	18,82 (0-46)
Disgranulopoyesis	49,81 (0-90)
Distrombopoyesis	58,67 (0-98)
Bloq mad Neuro(cf)	74%

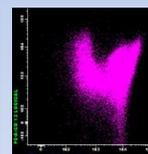
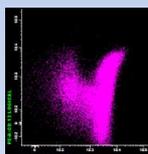
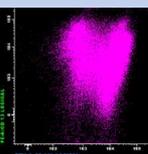
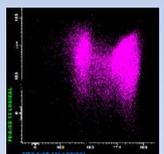
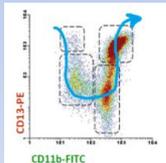


RESULTADOS:

- Características clínicas(tabla adjunta)
- Correlación blastos morfológicos-blastos fenotipo



-Bloqueo madurativo en neutrófilos



CONCLUSIONES

- La evaluación de las alteraciones por CF en las diferentes poblaciones celulares es un método fiable para la identificación de pacientes con una o múltiples líneas aberrantes, objetivándose correlación significativa con la morfología
- La evaluación de patrones por CF tiene un papel en el diagnóstico y pronóstico de los SMD. Ayuda a identificar a los pacientes de menor y mayor riesgo. El paciente con 5q- presentaba menor número de blastos y la maduración de neutrófilos dentro de la normalidad (no significativo por escasos pacientes a estudio)

Wells et al. Blood 2003. Matarraz S et Leukemia, 2008. Matarraz S et al. Clinical Cytometry part B, 2010. Sung-Chao et al. Leukemia Research 2011. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in MDS, Haematologica 2009

Poster 06

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN VARÓN ADULTO

Sánchez-Sempere MJ, Mora E, Fdez-Abellán P, Sánchez R*, Tomsa I, Mauricio A, López T, Martirena F, Giménez A, Jiménez M, Gil C, De Paz FJ, Verdú J, Villarrubia B, Tarín F, Rivas C, Verdú JJ.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. *Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante.

INTRODUCCIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es un enfermedad rara cuya base fisiopatogénica afecta al sistema histiocítico-macrofágico. Existen dos formas: primaria o familiar y secundaria. La forma familiar tiene una herencia autosómica recesiva, de aparición en la infancia y se asocia a mutaciones en el gen de la perforina (PRF1) en el 20-40% de los casos.

El síndrome hemofagocítico secundario (sHLH) puede ser desencadenado por una infección (viral, bacteriana o parasitaria), neoplasia o enfermedad reumatológica.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre y hepatoesplenomegalia. Analíticamente se detectan citopenias, hipertrigliceridemia, hipoferritinemia e hipofibrinogenemia. La presencia de hemofagocitosis en médula ósea, adenopatías o en bazo es característica.

CASO CLÍNICO

Varón de 66 años sin antecedentes de interés, que consulta por malestar general, diarrea, náuseas y coluria de 4 días de evolución.

La exploración física revela un abdomen doloroso en hipocondrio derecho e ictericia conjuntival.

Analíticamente presenta Hb 82 g/L, leucocitos 3.670/mm³ (neutrófilos 2.350/mm³) y plaquetas 6.000/mm³, con abundantes equinocantocitos y 1-2 esquistocitos por 100 hematíes, en el estudio de sangre periférica.

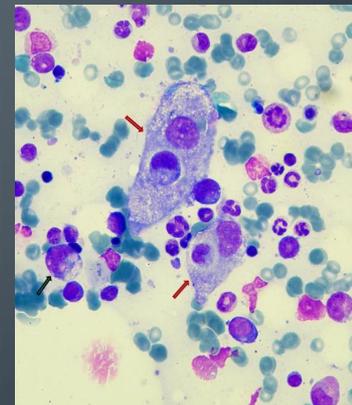
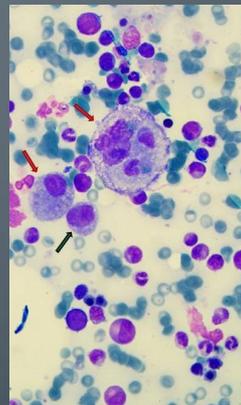
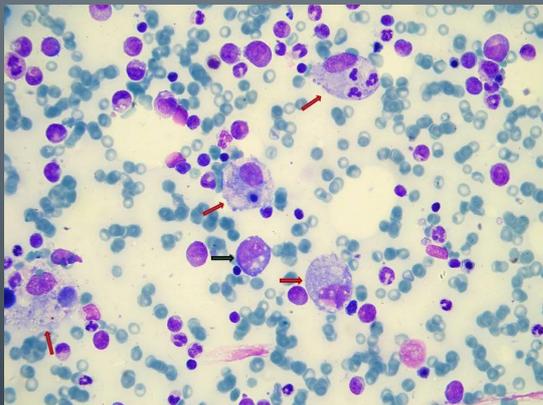
Presenta además bilirrubina de 6,4 mg/dL (directa 4,1 mg/dL), Cr 1,80 mg/dL, PCR 27 mg/L, niveles de ferritina sérica elevados (2783 µg/L), y triglicéridos normales. El índice de Quick es del 54% y se objetiva hipofibrinogenemia.

Se descartaron causas neoplásicas e infecciosas e inmunológicas.

En **pruebas de imagen**, la ecografía y TC abdominal evidenciaron hepatoesplenomegalia, sin adenopatías patológicas. En **médula ósea** se objetivó un 20% de macrófagos, de los cuales el 60% presentaban fenómenos hemofagocíticos (ver imágenes: **flechas rojas**: macrófagos con hemofagocitosis; **flechas negras**: células inmaduras del sistema macrofágico). No se objetivaron metástasis de tumores sólidos. El **estudio genético** no mostró mutaciones en los genes PRF1 ni STX11. El receptor soluble de la IL-2 (CD25) fue normal.

Tras no mejorar con tratamiento sintomático, el paciente precisó **tratamiento específico** según el protocolo HLH-04 (dexametasona, etopósido e inmunoglobulinas), alcanzando la remisión completa.

Actualmente (12 meses sin tratamiento), el paciente continúa en remisión completa salvo por persistencia de leve esplenomegalia. Se encuentra asintomático y no se ha llegado a evidenciar la causa desencadenante del cuadro de HLH.



CONCLUSIÓN

El sHLH es una enfermedad rara, sobretodo en adultos, asociada a infección, neoplasia o proceso autoinmune que generalmente se resuelve al controlar la causa desencadenante.

No obstante, en ocasiones se requiere tratamiento quimioterápico asociado, como en el caso clínico presentado al no encontrar la causa desencadenante y presentar el cuadro un curso progresivo. Se obtuvo una respuesta completa con etopósido, dexametasona e inmunoglobulinas (protocolo HLH-04), que se mantiene en la actualidad.

Poster 07

A PROPÓSITO DE UN CASO DE ANEMIA FERROPÉNICA CONGÉNITA POR MUTACIÓN DEL DMT1

A. Giménez, F. De Paz, J. Verdú, M. Jiménez, M.J. Sánchez, T. López, F. Martirena, F. Tarín.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE. HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA.

INTRODUCCIÓN

En niños y recién nacidos las anemias más frecuentes son las **anemias ferropénicas adquiridas**. Las **anemias por déficit de hierro congénitas** son un grupo con una prevalencia muy baja. Dentro de este grupo encontramos las provocadas por la **mutación del DMT1**.

OBJETIVOS, MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de nuestro trabajo es **presentar un caso clínico de un niño** con anemia ferropénica congénita por mutación del DMT1, exponer el complicado proceso diagnóstico desde su nacimiento, presentar los hallazgos del frotis de sangre periférica, comentar la evolución clínica del paciente, y por último realizar un breve recordatorio de este tipo de patologías.

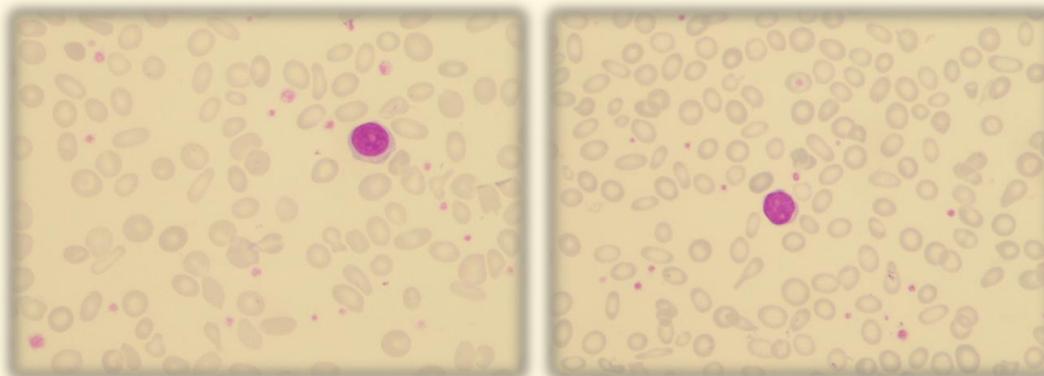
RESULTADOS

Varón de 11 años de edad que cursó con cuadro de **anemia congénita** con cifras de **hemoglobina de 50 g/l**, trombocitopenia de 65.000 plaquetas/mm³, hepatoesplenomegalia e hidrops fetal. Ha seguido controles evolutivos presentando valores de Hb de 60-80 g/l. En los frotis de sangre periférica destaca la intensa **anemia microcítica, hipocrómica, importante anisopoiquilocitosis y presencia de eliptocitos**, compatible con anemia ferropénica. El perfil férrico es compatible con déficit funcional de hierro.

Ha recibido tratamiento tanto con **hierro vía oral como intravenosa**, sin presentar mejoría en las cifras de hemoglobina ni en las de ferritina. Se han descartado otras causas de microcitosis. Se realiza **aspirado de MO** siendo también el resultado compatible con anemia ferropénica.

Con la sospecha de anemia microcítica por alteración del metabolismo del hierro se realiza estudio molecular siendo homocigoto para la **mutación p.Gly75Arg en el exón 4 del gen DMT1 (Transportador de metales divalente 1)**.

Posteriormente ha recibido tratamiento con **darbepoetina alfa y soporte transfusional**, manteniendo hasta el momento actual cifras de Hb de 75 - 80 g/l.



CONCLUSIONES:

El **DMT1** es un **co-transportador de cationes divalentes** (incluido el Fe²⁺) que encontramos en la superficie apical de los enterocitos y en la **membrana** de otras células, entre ellas los eritroblastos. Clásicamente sus mutaciones suelen cursar con anemia congénita microcítica intensa, sideremia elevada, aumento de la saturación de la transferrina, elevación de la ferritina y aumento del sTfR. **No suelen responder adecuadamente al tratamiento con hierro**, siendo necesario el **soporte trasfusional** y utilizándose con diverso éxito los **análogos de la eritropoyetina**.

Poster 08



Fundación Investigación Clínica de Valencia
Instituto de Investigación Sanitaria – INCLIVA

VALOR DE NUEVOS FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) PRIMARIO DE BAJO RIESGO

Marisa Calabuig, Blanca Ferrer, Fabiola Aguilar, Hind Jaddi, Ariadna Pérez, Juan Carlos Herrera, Maribel Marugán, Blanca Navarro, Montse Gómez, Paula Amat, María José Remigia y Mar Tormo.
Servicio Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA

Introducción

Los SMD presentan gran variabilidad pronóstica por lo que es necesario disponer de índices para adaptar el tratamiento al riesgo estimado. El IPSS es el índice más empleado en la práctica habitual pero con serias debilidades. El WPSS da valor a la independencia transfusional y a la clasificación de la OMS. Recientemente se ha publicado el IPSS revisado (IPSS-R) que añade mayor valor pronóstico al riesgo citogenético y a la profundidad de las citopenias. El Grupo Español de SMD (GESMD) ha demostrado la importancia pronóstica de la neutropenia y la trombopenia grave en pacientes con SMD de riesgo bajo e intermedio bajo del IPSS. La existencia de mielofibrosis también parecen asociar un pronóstico peyorativo.

Objetivo

- Comparar los tres índices pronósticos (IPSS, WPSS y IPSS-R) en pacientes con SMD primario diagnosticados en nuestro centro.
- Evaluar el impacto de nuevos factores pronósticos propuestos por el GESMD en el subgrupo de pacientes con SMD de bajo riesgo.

Métodos

- Se incluyeron 113 pacientes diagnosticados de SMD de novo en nuestro centro desde octubre de 1995 hasta enero 2013.
- Análisis realizados: supervivencia global (SG) y tiempo de evolución a leucemia aguda (LA) en función de los grupos de cada índice pronóstico y en el grupo de pacientes de bajo riesgo con ≥ 1 nuevos factores pronósticos del GESMD.
- Para el estudio de la SG, se realizó un análisis de Kaplan-Meier evaluando su significación con el log-rank test y los HR asociados a cada grupo de riesgo. La discriminación de cada modelo se evaluó con el índice de Harrell y el modelo de regresión de Cox.

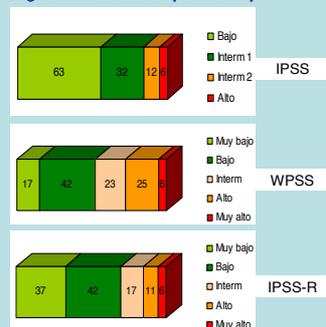
Resultados

- La mediana de edad de los pacientes fue de 74 años [28-93] con 65 varones (57.5%) y 48 mujeres (42.5%).
- La mediana de seguimiento fue de 20 meses (0.53-210).
- La distribución por diagnósticos según la clasificación de la OMS 2008 se encuentra en la Tabla 1.
- La distribución según el valor de los índices pronósticos (IPSS, IPSS-R, WPSS) se encuentra en la Figura 1.

Tabla 1. Distribución por diagnóstico

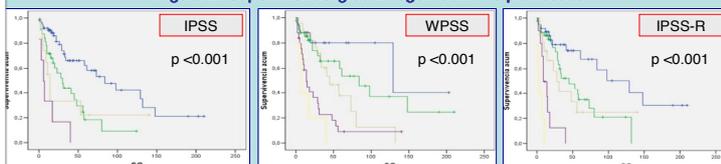
SUBTIPO OMS 2008	
CRDU	11 (9.7%)
ARS	17 (15%)
CRDML	45 (39.8%)
AREB-1	17 (15%)
AREB-2	14 (12.4%)
5q-	4 (3.5%)
SMD inclasificable	5 (4.4%)

Figura 1. Distribución por índice pronóstico



- En el seguimiento fallecieron 64 pacientes (56.6%).
- La SG según el índice pronóstico (IPSS, IPSS-R y WPSS) se muestra en la Figura 2.
- Pudimos comprobar que el IPSS-R es el índice que mayor capacidad predictiva tiene tanto en el análisis multivariante ($p < 0.001$) como en el índice de concordancia de Harrell ($c = 0.705$).

Figura 2. Supervivencia global según el índice pronóstico

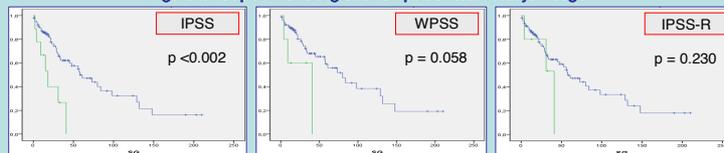


- La Tabla 2 muestra el análisis de los nuevos factores pronósticos en cada uno de los grupos de bajo riesgo según el IPSS, WPSS y IPSS-R.
- El análisis de la SG de los pacientes de bajo riesgo ($IPSS \leq 1, IPSS-R \leq 4.5, WPSS \leq 2$) con ≥ 1 nuevos factores pronósticos se muestra en la Figura 3.

Tabla 2. Distribución de los nuevos factores pronósticos

	Neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$	Plaquetas $< 30 \times 10^9/L$	Mielofibrosis	Anomalías citogenéticas
IPSS	2/95 (2.1%)	0/95	3/59 (5.1%)	2/95 (2.1%)
WPSS	0/82	0/82	3/54 (5.6%)	0/82
IPSS-R	1/95 (1.1%)	0/95	3/56 (5.4%)	0/95

Figura 3. Supervivencia global en pacientes de bajo riesgo



Conclusiones

- En nuestra experiencia los 3 índices pronósticos (IP) demuestran su validez en la estratificación pronóstica tanto en la SG como en la SLE a LA. Sin embargo, el IPSS-R aparece como el IP con mayor capacidad predictiva con respecto a los otros dos analizados.
- Los nuevos factores pronósticos propuestos por el GESMD parecen discriminar un subgrupo de pacientes de bajo riesgo con una SG menor principalmente cuando el IP utilizado es el IPSS.

Poster 09

GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE: DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS

Varzaru A., Panero M., García A., Fernández MJ, Fernández M., Ribas P., Juan ML., Tolosa A., Andreu R., Marco J., Cejalvo MJ, Pedreño M., Marriaga L., Sayas MJ, Servicio Hematología Hospital Dr Peset

Introducción:

La Granulomatosis Linfomatoide fue descrita por primera vez por Liebow en el año 1972. Es un proceso linfoproliferativo angiocéntrico y angiodestructivo con afectación extranodal. Se trata de células B infectadas por VEB, con importante acompañamiento de células T, que normalmente son las que predominan.

Caso 1:

Mujer de 58 años remitida a Hematología en enero de 2013 ante la sospecha de Linfoma. Como antecedentes:

- nódulo mamario en feb 2011 diagnosticado de mastitis crónica granulomatosa no necrotizante,
- mielopatía dorsal aguda inflamatoria en marzo 2011,
- consolidaciones pulmonares parcheadas bilaterales en mayo 2011, donde en la biopsia se observa un infiltrado linfocitario de carácter reactivo sin granulomas, que mejoró con corticoides.

En diciembre 2012 acude por empeoramiento de su estado general con disnea marcada, artritis, esplenomegalia, y reaparición de los infiltrados pulmonares que son muy sugestivos por la imagen radiológica de granulomatosis linfomatoide.

En febrero 2013 se realiza biopsia de médula ósea: infiltración por linfoma difuso de célula grande B, mientras que la biopsia pulmonar muestra un infiltrado por linfocitos T CD3+, CD45RO+, CD8+, CD43+, CD68+, lisozima+, CD20-, CD79-, CD15-, CD30-, TdT-, SS-100-, EMA-. Ki-67 60-70%. Ingresa en la UCI, donde se administra el primer ciclo de CHOP, pero 5 días más tarde fallece. Se realiza necropsia, donde se confirma el diagnóstico de Granulomatosis Linfomatoide

Caso 2:

Varón de 58 años, ex fumador y diabetico tipo II , que acude a Urgencias en enero 2013 por disnea a mínimos esfuerzos.

Se realiza TAC pulmonar, dónde se objetivan dos masas, una en el LSD y otra en el LID e ingresa en Neumología para estudio. Se realiza lavado bronco-alveolar y biopsia transbronquial , no concluyentes.

Finalmente en mayo 2013 se deriva a Cirugía Torácica para biopsia pulmonar, siendo el diagnóstico de Granulomatosis linfomatoide grado I.

Se decide iniciar tratamiento, en julio 2013, con Rituximab semanal. Tras 4 ciclos se realiza TAC pulmonar de control, que no evidencia respuesta, por lo que se decide iniciar el tratamiento con R-CHOP en octubre.

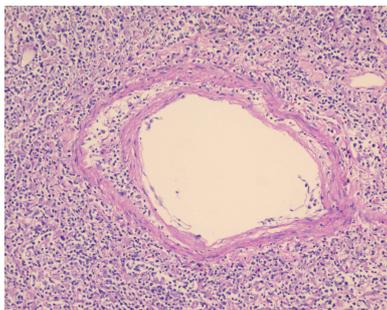
Como complicaciones, ha precisado ingresos hospitalarios por neutropenia febril tras el 3er y 4º ciclo.

Actualmente se encuentra tras el 4º ciclo, realizándose TAC de control, dónde se evidencia progresión de enfermedad, por lo que está pendiente de cambiar la línea de tratamiento.

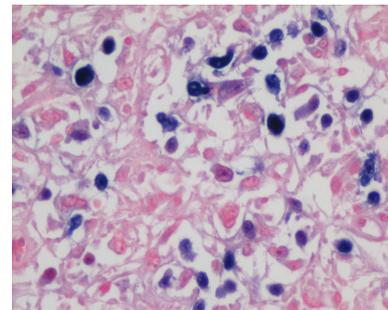
- Grado 1:** lesiones con un infiltrado polimorfo linfocitario sin atipias. Células VEB+ <5%
- Grado 2:** lesiones con linfocitos grandes o polimorfos con background acompañante. Células VEB+ entre 5-20%
- Grado 3:** lesiones con importante background inflamatorio que contiene linfocitos B grandes , atípicos que pueden agregarse y que son VEB + en >50%



Pulmon, granulomas en bases



Pulmon, destrucción de la estructura pulmonar normal e infiltración por células de pequeño tamaño



Ganglio, células VEB positivas

La Granulomatosis linfomatoide es una entidad rara e infrecuente y por tanto de conocimiento escaso. Es mas frecuente en adultos jóvenes varones y en pacientes con inmuno-deficiencias.

El principal afectado es el **pulmón (90%)** normalmente desde el diagnóstico. Otros cerebro (26%), riñón (32%), hígado (29%) y piel (25-50%). Los nódulos linfáticos y el bazo rara vez están afectados.

Morfología: Sustitución del parénquima pulmonar por un infiltrado linfocitario angiocéntrico y angiodestructivo con marcada infiltración de la intima arterial y venosa, acompañada de necrosis. El infiltrado está compuesto por una mezcla de linfocitos pequeños, linfocitos grandes con varios grados de atipia, histiocitos y algunas células plasmáticas. Los linfocitos B atípicos , son normalmente pocos, de tamaño medio/grande, CD 20 + e infectados por VEB. A ellos se añade un importante background de células inflamatorias incluidos linfocitos T.

Tratamiento: R-QT en el grado 3, ya que se considera un linfoma de alto grado . Grados 1 y 2 pueden responder a Interferon alfa 2-b o inmunoterapia. En cualquier caso al ser una entidad rara no está bien definido el mejor tratamiento posible.

Pronóstico: Algunos pacientes muestran un curso oscilante de la enfermedad e incluso se han descrito remisiones espontáneas. Normalmente la enfermedad tiene un curso más agresivo, con una media de supervivencia de 2 años.

Bibliografía: 1)Lymphomatoid Granulomatosis-Insights Gained Over 4 Decades Anna-Luise A. Katzenstein, MD, Erika Duxtader, MD, and Sonia Narendra, MD, Am J Surg Pathol Volume 34, Number 12, December 2010. 2) LYMPHOMATOID GRANULOMATOSIS A *Clinicopathologic Study of 152 Cases* ANNA-LUISAE. KATZENSTEIN, D, CHARLEBS. CARRINGTON, D, ANDAVERILAL. LIEBOW, D*, CANCER January 1979, 3) Lymphomatoid Granulomatosis:Radiologic Features and PathologicCorrelations Jin Seong Lee Rubin Tuder David A. Lynch, AJR:175, November 2000, 4) Lymphomatoid Granulomatosis, Mark Roschewski, MD and Wyndham H. Wilson, MD, PhD, The Cancer Journal & Volume 18, Number 5, September/October 2012.

Enfermedad del injerto contra huésped aguda tras trasplante ortotópico de hígado

Cano I*, Lancharro A*, López M, Alonso C, Luna I, Gómez I, Ibáñez M, Such E, Salazar C, Cañigral C, Boluda B, Iacoboni G, López F, Senent L, Moscardó F, Sanz G, Sanz MA
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

ISCIII CM11/00354, CM09/00038, CM10/00321; CM13/00227; FIS 2012/01047; PS09/01828; RD09/0076/00021, RD12/0036/0014, RH-2010-31 y PROMETEO 2011/025.
 *Estas autoras han colaborado por igual.



INTRODUCCIÓN

La enfermedad del injerto contra huésped (EICH) es el resultado del reconocimiento como extraños de antígenos del receptor por parte de los linfocitos T del donante. Es la complicación más frecuente tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, la EICH puede aparecer en otras situaciones clínicas como la transfusión de hemoderivados o el trasplante de órgano sólido. En estos casos, una cercanía en la identidad HLA (población japonesa) o un estado de inmunosupresión previa, pueden favorecer fenómenos de escape al control inmunológico que en condiciones normales ejerce el receptor, resultando en el injerto de los linfocitos T del donante. Esta es una complicación rara tras el trasplante hepático, fundamentalmente en sus formas más graves en las que presenta una tasa de mortalidad alrededor del 80-100%. El diagnóstico temprano es prioritario para instaurar tratamiento e intentar obtener la remisión.

OBJETIVO

Descripción de dos casos clínicos EICH grave tras trasplante hepático, incluyendo las características clínicas, el diagnóstico biológico y el tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se describen dos casos clínicos presentados durante el año 2013 en dos receptores de trasplante ortotópico de hígado que desarrollan pancitopenia entre la tercera y sexta semana del posoperatorio, junto con rash cutáneo y manifestaciones gastrointestinales. En la Tabla 1 se describen las características de los pacientes. En los dos casos se realizó aspirado-biopsia de médula ósea (MO) y biopsia cutánea. Tras diagnosticar la EICH clínica e histológicamente se confirmó la presencia de una población linfocida T del donante hepático mediante el estudio de quimerismo con PCR-STR.

Caso	Enfermedad de base Donante (año diagnóstico)	Trasplante Donante	Inmunosupresión post-trasplante	Forma de presentación (Día posoperatorio)	Procesos concomitantes (día inicio)	
1	Receptor: ♀ 47 años Trasplante 1º: 2/7/2013	Poliquistosis hepatorenal (1992)	Trasplante 1º: 53 años. Sexo desconocido.	Tacrolimus 5mg Prednisona 20mg Micofenolato mofetilo 1000mg	Pancitopenia Diarrea Fiebre Rash cutáneo	Sospecha reacción medicamentosa (13/08) Parvovirus B19 en MO y sangre (22/08) Bacteriemia (14/09)
	Trasplante 2º (por trombosis de la Art. Hepática): 10/7/2013	Trasplante 2º: 12 años. Sexo desconocido			(42)	
2	Receptor: ♂ 63 años Trasplante 1º: 17/9/2013	Cirrosis VHB (2002) Hepatocarcinoma (2013)	♀ 77 años	Ciclosporina 500/12h Metilprednisolona (MPD) 20mg	Pancitopenia (20) Diarrea (55) Fiebre+rash cutáneo (58)	VHS-6 en sangre (10/10) CMV en sangre (21/10 y 18/11) CMV en MO (24/10) VEB en sangre (25/10 y 18/11) Sepsis bacteriana (17/11) Sd hemofagocítico (22/11)

RESULTADOS

La sospecha de EICH post-trasplante hepático se estableció en base a la clínica de pancitopenia, rash cutáneo y alteraciones gastrointestinales.

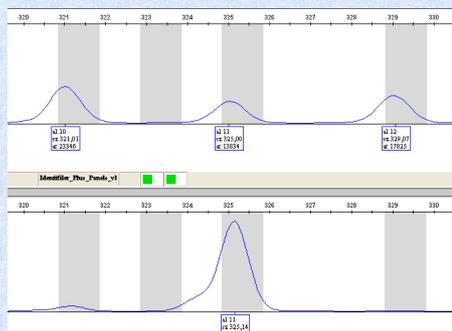
Los estudios de médula ósea mostraron desde una aplasia inicial en el caso 1 hasta un cuadro de hiperplasia evolucionado a hipoplasia grave en el caso 2. Las biopsias de piel de ambos casos fueron compatibles con EICH.

El estudio de quimerismo demostró un prendimiento de la serie linfocida T en ambos receptores (46% y 42% de celularidad T del donante, respectivamente).

Confirmado el diagnóstico, en el caso 1 se pautó ciclosporina iv y prednisona a 2 mg/kg. Dos semanas más tarde, se inició segunda línea con diez dosis de timoglobulina (ATG) y posteriormente dos dosis de infliximab. El día 17/10/2013 se realizó un TPH haploidéntico de su hija. Finalmente, la paciente fallece por infección y fallo primario de injerto (en el día +14 postTPH, sólo hay células autólogas) en el día 128 del THO.

En el caso 2, se reinició ciclosporina-previamente suspendida-y se aumentó la dosis de MPD pero el paciente falleció en el día 68 postoperatorio por fracaso multiorgánico secundario a infección, sin poder implantar otra estrategia terapéutica.

Figura 1: Ejemplo de quimerismo mixto en población linfocida T



CONCLUSIONES

La EICH secundaria a trasplante hepático es una entidad grave que compromete la vida del paciente. Su incidencia real no es del todo clara y el diagnóstico es complejo. Ante la aparición de pancitopenia precoz y, fundamentalmente si está va acompañada de manifestaciones cutáneas o gastrointestinales, debe considerarse a la EICH entre las causas potenciales para el diagnóstico diferencial.

La primera aproximación diagnóstica es clínica. El aspirado y biopsia de médula ósea puede ser útil, aunque no necesariamente debe observarse una aplasia en el momento del estudio. La biopsia cutánea puede ser informativa. Pero, en nuestra opinión, es el estudio de quimerismo en SP o MO el que más utilidad aportaría al mostrar la presencia de linfocitos T del donante. Este aspecto merece estudios futuros para concretar el nivel del quimerismo hematopoyético al que el cuadro clínico es significativo.

Poster 11

NECROSIS RETINIANA EXTERNA PROGRESIVA POR VIRUS VARICELA ZÓSTER

M. Valero-Núñez, A. López-Martínez, T. Bautista-Claver, P. Cárcel-Corella, V. Cánovas-Gimenez, C. Benet-Campos, M.D. Carrera-Merino, R. Sancho-Tello de Carranza, V. Amigo-García, E. Francés, C. Arroyo, E. Monzó-Castellano, J.R. Mayans-Ferrer.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Servicio de Oftalmología.
Hospital Arnau de Vilanova de Valencia

INTRODUCCIÓN:

- El principal agente etiológico conocido de la necrosis retiniana externa progresiva (NREP) es el virus varicela zóster (VVZ). Un 57-60% de los pacientes tienen historia previa de herpes zóster cutáneo (1 y 2).
- Descrita por vez primera por Forster y col. en 1990. Se encuentran en la literatura pocos casos descritos, en su mayoría, en relación con estadios avanzados de SIDA. Se ha descrito algún caso de NREP en pacientes con antecedentes de trasplante de progenitores hematopoyéticos (3).
- Se caracteriza por manchas blanco amarillentas localizadas más frecuentemente en polo posterior, rápidamente progresivas y confluentes. En un inicio afecta las capas externas de la retina y tardíamente afecta la totalidad de la retina produciendo una necrosis extensa. Típicamente no presentan afectación vascular, vitritis o inflamación de la cámara anterior.
- Presenta alta tasa de recurrencia y de afectación del ojo contralateral, con lo que el pronóstico visual es malo, produce hasta un 65% de amaurosis al mes del diagnóstico (1).

CASO CLÍNICO:

Mujer de 65 años con antecedentes de HTA y DM tipo I.

Historia hematológica: Mieloma Múltiple (MM) en quinta progresión (analítica), en tratamiento actual según esquema lenalidomida Dexametasona (DXM).

Previamente había sido tratada (inicio en agosto de 2006) con: poli quimioterapia alternante (VBMCP/VBAD) seguido de autotrasplante de sangre periférica acondicionado con Melfalán200 con posterior mantenimiento con interferón durante dos años, Lenalidomida-DXM, Bortezomib-Doxorrubicina, Bendamustina-Prednisona, RT sobre plasmocitoma-Bortezomib-Lenalidomida-DXM. Como complicaciones desarrolló polineuropatía axonal sensitivo-motora de grado moderado y carácter crónico.

Ingreso en septiembre-octubre de 2013 por varicela generalizada con afectación muco-cutánea, pulmonar y gastrointestinal que se trató con aciclovir endovenoso (ev) durante el ingreso y ambulatoriamente con valaciclovir.

Una semana tras el alta ingresa de nuevo con cuadro de hemianopsia y fopsias en ojo derecho y empeoramiento de la marcha.

EXPLORACIÓN FÍSICA: Anodina salvo neuropatía periférica conocida y alteración visual.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- Analítica: Hb 8.8 gr/dl, Leucocitos $2.6 \times 10^9/l$ (Neutrófilos $1.4 \times 10^9/l$, Linfocitos $0.8 \times 10^9/l$, Monocitos $0.4 \times 10^9/l$), Plaquetas $137 \times 10^9/l$, VSG 83 mm/h, PCR 206 mg/l.
- RMN cerebral: Sin hallazgos que justifiquen la clínica visual.
- Examen oftalmológico muestra Necrosis Retiniana Externa Progresiva (figura 1).
- En humor acuoso se detecta VVZ por PCR.

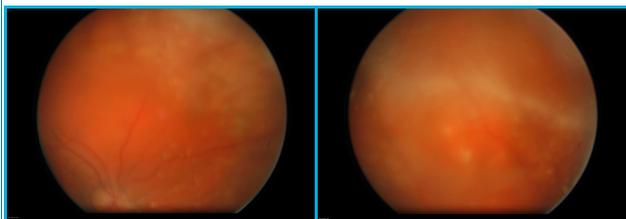


Figura 1. Imágenes en el momento del diagnóstico. Necrosis retiniana externa en progresión. En la imagen de la derecha se observa la lesión que progresa en forma de banda blanquecina.

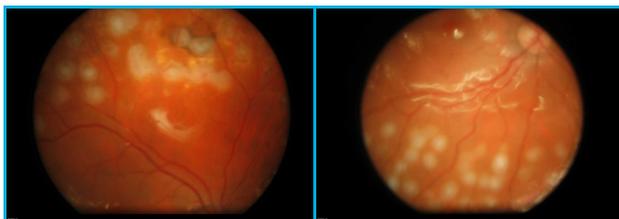


Figura 2. Control tras el tratamiento intravítreo. No se observa progresión de la necrosis. Se observan los impactos de la fotocoagulación con láser para evitar el desprendimiento de retina.

EVOLUCIÓN:

Se inició tratamiento con aciclovir y foscarnet ev. + foscarnet intravítreo. Además se realizó vitrectomía con colocación de endotapón.

Se consiguió la NO progresión de la necrosis (Figura 2).

CONCLUSIONES:

- En raros casos se ha descrito NREP por VVZ tras trasplante de progenitores hematopoyéticos (3). Se debe sospechar ante la aparición de alteraciones visuales en pacientes con historia de herpes zóster diseminado.
- El pronóstico es malo, por lo que la sospecha, el diagnóstico temprano y el inicio de tratamiento precoz son muy importantes. El retraso en el inicio del tratamiento puede suponer necrosis y desprendimiento de retina con ceguera.
- Son necesarias series más extensas para establecer tanto la incidencia en individuos con hemopatías de larga evolución y sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos como su pronóstico en este grupo de pacientes.
- El tratamiento intravítreo asociado a la terapia antivírica sistémica han mejorado el pronóstico visual de los pacientes (comparado con la terapia sistémica exclusiva que se utilizaba anteriormente), a pesar de ello, continua tratándose de una infección muy agresiva (4).

(1) Perez-Blazquez, E.; Redondo, M.I. y Gracia, T. Sida y oftalmología: una visión actual. *Anales Sis San Navarra* [online]. 2008, vol.31, suppl.3, pp. 69-81. ISSN 1137-6627

(2) Sitivarakul W, Au-anee N. Clinical features, management and outcomes of progressive outer retinal necrosis (PORN) in southern Thailand. *J Med Assoc Thai* 2009 Mar;32(3):360-6.

(3) Gil H, Cheung J, Wong I, Liu AK, Kwong YL. Varicella zoster virus progressive outer retinal necrosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2012 May;157(3):279. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09059.x. Epub 2012 Feb 14.

(4) Daniel M, Gore, Sri K Gore, Linda Visser. Progressive Outer Retinal Necrosis. Outcomes in the Intravitreal Era. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(6):700-706.

Poster 12

Experiencia de agranulocitosis en nuestro centro en los últimos diez años

Paola Beneit Villena¹, Carmen Fernández Miñano¹, Roberto Hurtado García², Ana Lucas Dato², Belén Martínez López², J.M. Cepeda Rodrigo², A. Acedo Martínez¹
 1. Servicio de hematología, 2. Servicio de medicina interna
 Hospital Vega Baja

Introducción:

- La agranulocitosis inducida por fármacos es una desaparición selectiva y prácticamente absoluta de los granulocitos de la sangre ($<0.5 \times 10^9/L$) como consecuencia de una reacción idiosincrásica a un fármaco administrado a dosis convencionales.
- La incidencia anual media en Europa es de 3-4 casos/1 000 000 de habitantes.

Objetivos:

- Analizar la incidencia y complicaciones derivadas por la agranulocitosis en nuestro centro.

Material y Métodos:

- Análisis retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de agranulocitosis secundaria a fármacos en nuestro centro, en el periodo de tiempo comprendido entre 2004 y 2014.
- Se incluyeron 15 pacientes que presentaban neutropenia severa sin causa conocida ($<0.5 \times 10^9/L$), y a los cuales se les había realizado un medulograma de confirmación de la enfermedad.

Resultados:

- De los 15 pacientes analizados, la mayoría eran **mujeres** y de **origen británico**, con una media de edad de 65 años, y un rango de [20-84].
- El fármaco más frecuentemente implicado en el desarrollo de la neutropenia fue el **metamizol** (en 9 de los pacientes analizados, siendo 7 de ellos de origen británico).
- La sintomatología principal fue la instauración aguda de un **síndrome febril con clínica infecciosa**. Los focos más frecuentes fueron celulitis, respiratorio, urinario, perianal y digestivo.
- 3 pacientes precisaron ingreso en UCI, con deterioro del estado general e inestabilidad hemodinámica.
- La mortalidad en nuestra serie fue del 20% (3 pacientes, 2 de ellos en menos de 24 horas).
- Todos los pacientes fueron tratados con G-CSF, y alcanzaron la recuperación de la respuesta hematológica aproximadamente a las 2 semanas del diagnóstico.

	SEXO	EDAD	ORIGEN	FÁRMACO	CLÍNICA	UCI	EXITUS	RAN>1500
1	Mujer	55	Reino Unido	Desconocido	Urinaria Perianal Celulitis			20 días
2	Mujer	64	Reino Unido	Desconocido	Celulitis Sepsis Vaginitis	Sí	Sí, en 24h	
3	Mujer	69	España	Desconocido	Sinusitis maxilar			6 días
4	Hombre	62	Reino Unido	Metamizol	Neumonía Celulitis Urinaria			27 días
5	Hombre	20	España	Metamizol	Sin foco			33 días
6	Mujer	70	España	Desconocido	Urinaria	Sí		10 días
7	Mujer	73	España	Digoxina Furosemida	Dermis			10 días
8	Mujer	72	España	Ibuprofeno	Digestivo Celulitis Bacteriemia			9 días
9	Hombre	57	Reino Unido	Metamizol	Celulitis Plomiasis Infección prótesis rodilla Bacteriemia			9 días
10	Hombre	84	Reino Unido	Metamizol Dexketoprofeno	Sepsis Pancreatitis	Sí	Sí, en 24h	
11	Hombre	70	Reino Unido	Metamizol	Neumonía Urinaria Infección prótesis rodilla Bacteriemia		Exitus en 8 días	
12	Mujer	72	España	Metamizol	Infección prótesis rodilla			3 días
13	Mujer	78	Reino Unido	Metamizol	Neumonía Sepsis	Sí		7 días
14	Hombre	74	Reino Unido	Metamizol	Gastrointestinal Bacteriemia			6 días
15	Mujer	70	Reino Unido	Metamizol	Bacteriemia			7 días

Conclusiones:

1. La agranulocitosis secundaria a fármacos es una complicación muy grave. Es importante la identificación y suspensión rápida del fármaco que la produce, y recibir tratamiento precoz con G-CSF y antibioterapia, para reducir la severidad de las infecciones y los días de hospitalización.
2. El metamizol es uno de los analgésicos de uso más frecuente en España, por su alta biodisponibilidad vía oral. Ha sido identificado como causa de agranulocitosis, y ésta aparece principalmente en los primeros 2 meses de tratamiento. Hay predisposición entre la población del norte de Europa.
3. Sin embargo, no podemos olvidar que existen otros fármacos causantes de agranulocitosis, y es una complicación a considerar no sólo en población de esa región.

Bibliografía:

1. Sanz MA, et al. *Agranulocitosis inducida por fármacos*. Manual práctico de hematología clínica. 4ª edición. 2.4: 113-117 (2012).
2. Huber M, et al. *Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study*. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Dec; 3
3. Andrés E, et al. *Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis*. Expert Rev Hematol. 2011 Apr;4(2):143-51.

Poster 13

Análisis descriptivo de pacientes diagnosticados de mielofibrosis en un solo centro

Balaguer A, Moscardó F, Lancharro A, Senent L, Martínez J, Such E, Iacoboni G, Romero S, Sanz G, Sanz MA

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

INTRODUCCIÓN

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia clonal mieloproliferativa que se caracteriza por una proliferación de megacariocitos y granulocitos en la médula ósea, dando lugar a una progresiva fibrosis reactiva, hematopoyesis extramedular y riesgo aumentado de evolución a leucemia mieloide aguda (LMA).

La mediana de supervivencia descrita es de aproximadamente 6 años. Se han objetivado distintos factores pronóstico desfavorables que permiten la clasificación en grupos de riesgo con distinta supervivencia, como la clasificación según el IPSS (*International Prognostic Scoring System, 2009*) o el modelo pronóstico DIPSS-plus (*Dynamic International Prognostic Scoring System* que incorpora la trombocitopenia, la dependencia transfusional y el cariotipo desfavorable como factores de riesgo).

OBJETIVOS

Describir las características clínicas y biológicas de la mielofibrosis idiopática y analizar supervivencia y los distintos factores pronósticos que influyen en la misma.

MATERIAL Y METODOS

Se analizan 27 pacientes diagnosticados de mielofibrosis idiopática (MF) entre febrero de 2006 y junio de 2013. El diagnóstico se basó en los criterios diagnósticos de la OMS de 2008, exigiéndose en todo caso una biopsia de médula ósea. El diagnóstico de MF secundaria a policitemia vera (PV) o trombocitemia esencial (TE) se efectuó según criterios diagnósticos del IWG-MRT (*International Working Group for MPN Research and Treatment*). Se describen las características clínicas y biológicas de los distintos pacientes

Las variables categóricas han sido valoradas según las frecuencias y las variables continuas de acuerdo a las medianas y valores mínimos y máximos. Para la estimación de la probabilidad de supervivencia se ha utilizado el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre las curvas se han analizado según el test de log-rank.

RESULTADOS

Tabla 1. Características de los pacientes al diagnóstico.

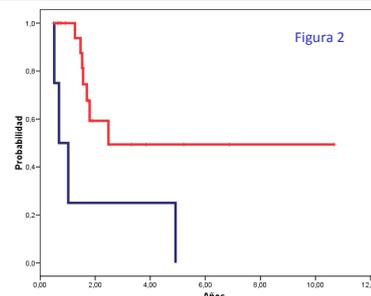
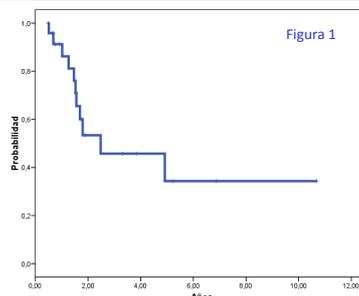
Edad, mediana (años)	58 (26 - 82)
Sexo (H/M)	17/9
Mielofibrosis, n:	
-Primaria	17 (63%)
-Post-TE	8 (30%)
-Post-PV	2 (7%)
Síndrome constitucional, n	9 (33%)
Esplenomegalia	23 (85%)
Hemograma, mediana (rango)	
-Hemoglobina (g/dL)	9,8 (7,3-15,4)
-Leucocitos (10 ⁹ /L)	8,7 (1-58,9)
-Plaquetas (10 ⁹ /L)	231 (9-793)
-Blastos en sp (%)	2 (0-8)
LDH (U/L)	1053 (311-2761)
AMO valorable	13 (48%)
Blastos MO (%), mediana (rango)	4 (1-19)
BMO, n (%)	
-Fibrosis reticulínica	27 (100)
-Fibrosis colágena	13 (48)
-Osteosclerosis	1 (3,7)
Citogenética (n, %):	23 (85%)
- Cariotipo normal	11/23 (47,8)
Mutación V617FJAK-2	11 (40,7%)

AMO: aspirado médula ósea. BMO: biopsia médula ósea

Las características de los pacientes están detalladas en la [Tabla 1](#). Ocho pacientes recibieron un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos que no tuvo influencia sobre la supervivencia global. 16 pacientes (60%) recibieron soporte transfusional y/o agentes estimulantes de la eritropoyesis en el transcurso de la enfermedad.

Tres pacientes evolucionaron a LMA (11%).

La supervivencia global a los 5 años fue del 34% ([Figura 1](#)). La única variable que influyó sobre la supervivencia global fue la presencia de una cifra de plaquetas por debajo de 100.000 por mm³ (94% vs. 25% a un año; P = 0,009; [Figura 2](#)).



CONCLUSIONES

Las características clínicas y biológicas de nuestra población de pacientes con mielofibrosis son superponibles a las previamente descritas en otras series. Sólo la cifra de plaquetas inferior a 100.000 por mm³ se asoció con el pronóstico de la enfermedad, si bien el bajo número de pacientes limita las conclusiones en este sentido.

Poster 14

RELACIÓN ENTRE EL GRUPO SANGUINEO Y LAS PURPURAS TROMBÓTICAS TROMBOCITOPÉNICAS EN LA PROVINCIA DE ALICANTE

Jiménez Esteso M., Botella C., Verdú J., Fernández P., De Paz F., Giménez A., Sánchez MJ., Mora E., Mauricio A., Marco P., Verdú Verdú JJ.
Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario de Alicante

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombótica trombopénica (PTT) es un tipo de anemia hemolítica microangiopática grave. Cursa con anemia y trombopenia, a veces se acompaña de alteraciones neurológicas, renales y fiebre. Su incidencia es de 2-10 casos por millón de habitantes/año. Afecta a pacientes de mediana edad jóvenes, con predominio en mujeres. La etiología más frecuente es la forma idiopática, seguida de las causas secundarias a tumores, infecciones y gestación. La metaloproteasa del FvW, ADAMTS13, actúa en la superficie de las células endoteliales regulando la escisión de los multímeros de alto peso molecular del FvW. En la PTT, los niveles de ADAMTS13 están severamente disminuidos, lo que desencadena una regulación inadecuada que aporta una capacidad proagregante en estos pacientes. Tras conocer el papel del ADAMTS13 en la fisiopatología, se intentó relacionar la evolución de pacientes con PTT según su grupo sanguíneo, ya que la variabilidad de los niveles del FvW en plasma depende en más de un 40% del grupo sanguíneo. (AB>B>A>O).

OBJETIVO

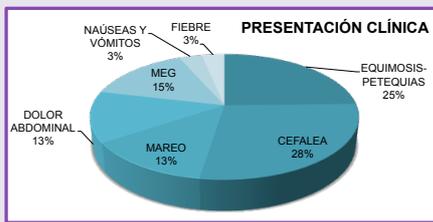
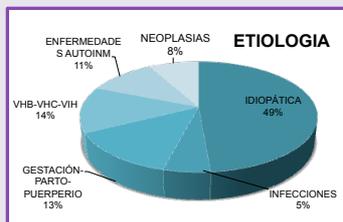
Determinar la influencia del grupo sanguíneo ABO en las características clínico-biológicas y evolución de los pacientes con PTT en la provincia de Alicante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo, analizando un total de 37 pacientes diagnosticados de PTT en nuestro hospital desde el año 1983 hasta el año 2013. Se han revisado datos clínicos, parámetros de laboratorio, recidivas de la enfermedad y tipos de tratamiento recibidos. Los datos han sido analizados con el paquete estadístico SPSS v.19.0, para analizar las diferencias clínico-biológicas entre ambos grupos se han utilizado pruebas t de Student para variables cuantitativas y chi-cuadrado para las cualitativas.

RESULTADOS

Se han analizado las historias clínicas de 37 pacientes, siendo la incidencia de 2 casos por millón de habitantes/año. El 73% de los pacientes fueron mujeres frente al 27% de hombres con edad media de 42,9+/- 15,0 años. Los grupos sanguíneos se distribuyeron en 48.6% en el grupo A, 37.8% del O y el 13.5% del B.



Los parámetros hematimétricos al diagnóstico fueron muy variables. El nivel medio de hemoglobina fue de 8.7+/-1.6 g/dl, el recuento medio de la cifra de plaquetas fue de 19.000+/- 14.000/mm3 y el de leucocitos de 9100+/- 3520 mm3. De los 37 pacientes, se determinaron los niveles de ADAMTS13 en 15 de ellos, presentando descensos marcados de los niveles en todos los casos.

El 100% de los pacientes fue tratado con plasmaféresis, con una media de sesiones de 9.13+/-6.7. El 37.8% de los pacientes recayeron.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS COMPARATIVAS ENTRE LOS GRUPOS

	PACIENTES CON GRUPO A/B (n=23)	PACIENTES CON GRUPO O (n=14)	P (ESTADÍSTICO DE FISHER)
MUJERES	18 (78,3%)	9 (64,3%)	0,454
HOMBRES	5 (21,7%)	5 (35,7%)	0,454
ETIOLOGIA IDIOPÁTICA	14 (60,9%)	4 (28,6%)	0,091
CEFALEA	14 (60,9%)	3 (21,4%)	0,040
MAREO	4 (17,4%)	4 (28,6%)	0,445
DOLOR ABDOMINAL	5(21,7%)	3 (21,4%)	1,000
PIEBRE	1 (4,3%)	1 (7,1%)	1,000
CLINICA HEMORRÁGICA	11 (47,8%)	4 (28,6%)	0,314
RECAÍDA	6 (26,1%)	8 (57,1%)	0,085
ÉXITUS	1 (4,3%)	2 (14,3%)	0,544

	PACIENTES (n)	MEDIA DE SESIONES PLASMAFERESIS	P (ANOVA INTERGRUPOS)
PACIENTES GRUPO A	15	6,4+/- 2,17	
PACIENTES GRUPO B	4	21,25+/- 6,70	0,005
PACIENTES GRUPO O	11	8,45+/- 6,36	

CONCLUSIONES

En los pacientes estudiados en nuestro hospital, sólo hemos encontrado diferencias (p=0,04) entre los del grupo O que debutaron en menor número con cefalea que los del grupo A y B. En el resto de datos analizados (sexo, edad, etiología, debut clínico al diagnóstico, datos hematimétricos, tratamiento, recaídas y éxitus), no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación con el grupo sanguíneo. Los pacientes del grupo B, necesitaron un mayor número de sesiones de plasmaféresis siendo estadísticamente significativo con respecto al grupo A y O. En nuestra experiencia, a pesar del pequeño número de pacientes, podemos concluir que nuestros pacientes del grupo B han presentado una evolución más tórpida que el resto de pacientes del grupo A o del O.

Poster 15

LA EXPRESIÓN DE CD49d EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B PREDICE EL TIEMPO DE DUPLICACIÓN LINFOCITARIA EN LLC-B INDOLENTE DE NUEVO DIAGNÓSTICO

M. Jiménez, F. Tarín, R Cartagena, T. López Cerdeño, MJ Sánchez Sempere, L. Blázquez, M Palmero, J Verdú, FJ de Paz, A Giménez Richarte, F. Martirena, D Borrego*, M Blanes*, V Castaño*, JA Fernández**, JL Sánchez Majano**, S Sánchez Sánchez***, M Tahoces***, JJ Verdú(Hospital General Universitario, Hospital de Elda*, Hospital U. de San Juan**, Hospital Marina Baja Villajoyosa***)

INTRODUCCIÓN

El aumento de expresión de CD49d (integrina $\alpha 4$) se relaciona con el tiempo hasta tratamiento y supervivencia. Sin embargo hay pocos datos que nos indiquen su relación con el tiempo de duplicación linfocitaria (TDL).

MATERIAL Y MÉTODOS

PACIENTES

Se analizan las muestras de 114 pacientes asintomáticos y con estadios de RAI 0, 1 o 2 y Binet A o B y perfil FISH de bajo riesgo (13q14 o normal) diagnosticados desde el año 2010. Se recogen los datos clínicos y analíticos recomendados por las guías de referencia en la valoración de LLC.

CITOMETRÍA DE FLUJO

Panel de anticuerpos: CD49 FITC (Beckmann-Coulter), cZAP70 PE (Becton Dickinson), CD19 PerCPCy5.5 (Becton Dickinson) y CD5 APC (Becton Dickinson) además de los habituales para el diagnóstico de LLC-B. Lectura en citómetro FACSCANTO II (Becton Dickinson).

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

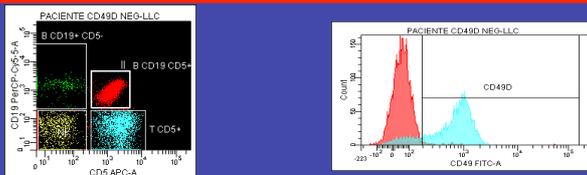
Paquete estadístico SPSS y los test de bondad de ajuste, comparación de medias y regresión disponibles.

RESULTADOS

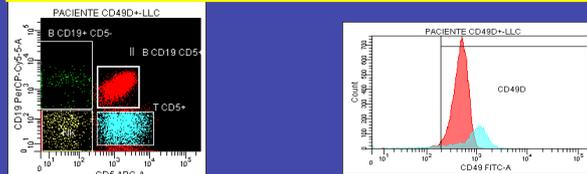
Tabla 1: Variables relacionadas con el TD (estudio univariante)

	T DUPL	Media	P (t test)
% cels. CD38	> 1 año	13,31 ±2,4	<0,01
	< 1 año	25,30 ±3,9	
% cels. CD49D	> 1 año	19,30±1,7	<0,01
	< 1 año	27,06±2,4	
% cels. ZAP70	> 1 año	20,44 ±3,6	0,03
	< 1 año	58,67 ±5,9	
BETA 2 mg	> 1 año	2,50 ±0,16	0,04
	< 1 año	3,40 ±0,31	

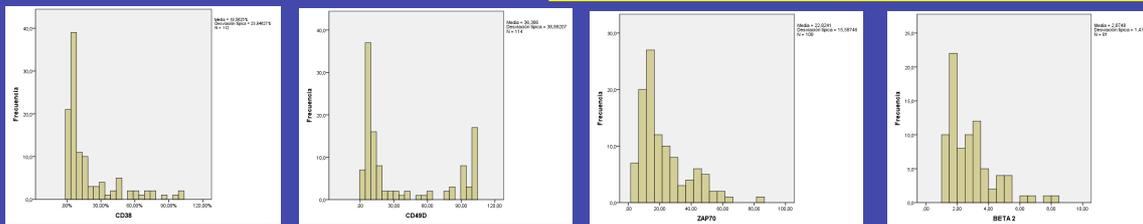
La única variable independiente es la expresión de CD49d (Regresión logística binaria, $p < 0.01$). Con el punto de corte del 40% se clasifican correctamente un 75% de los pacientes, que incluyen un 83% de los que duplican en <1 año y un 65% de los que lo hacen en más de un año (Odds Ratio de 2.8).



La población LLC-B seleccionada (rojo) es negativa para CD49d (en azul, población T, control +)



La población LLC-B seleccionada (rojo) es positiva para CD49d (en azul, población T, control +)



La expresión de CD49d en LLC presenta una distribución bimodal. Es sencillo discriminar los pacientes en torno al punto de corte del 40%

CONCLUSIÓN

El estudio de la expresión de CD49d en pacientes con LLC-B indolente, de citogenética favorable y sin factores de alto riesgo puede resultar un dato de interés para predecir su evolución independientemente de otros parámetros de valor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- A Zucchetto, Ch Caldana, D Benedetti et al. CD49d is overexpressed by trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia cells:evidence for a methylation-dependent regulation mechanism.Blood. Prepublished online September 25, 2013
- Shanafelt TD, Geyer SM, Bone ND, et al. CD49d expression is an independent predictor of overall survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a prognostic parameter with therapeutic potential. Br J Haematol. 2008;140:537-546.
- Zucchetto A, Vaisitti T, Benedetti D, et al. The CD49d/CD29 complex is physically and functionally associated with CD38 in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. Leukemia. 2012;26(6):1301-1312.



Avda. de la Plata, 20. 46013 VALENCIA

REVISTA DE LA AVHH

Una publicación periódica de la AVHH

Valencia, febrero de 2014

ISSN

2445-1010 (Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)

Edición: sbonanad@gmail.com



<http://www.avhh.org/>