

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 2021

Publicación realizada por la AVHH

digital

23/24/25/26

febrero 2021

XV reunión anual DE LA **avhh**

ASOCIACIÓN VALENCIANA
DE **hematología y hemoterapia**

Coordinadores

Dr. Guillermo Cañigral Ferrando, Hospital General Univ. de Castellón
Dr. Raimundo García Boyero, Hospital General Univ. de Castellón

Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia

Publicación oficial de la AVHH



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

La Asociación Valenciana de Hematología-Hemoterapia, AVHH, es una Sociedad Médico Científica sin fines lucrativos 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 licenciados 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.

Junta Directiva de la AVHH

Presidente: Guillermo Sanz

Vicepresidente: Mar Tormo

Secretario: Santiago Bonanad

Tesorero: Amando Blanquer

Vocales: Venancio Conesa, Raimundo García, María Guinot, Paqui López, Paz Ribas, José Verdú

Edición: Santiago Bonanad

Depósito Legal: V451-2016

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

Impreso en Sollana, Calatayud Estudi Gràfic SL

Editor: Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia (AVHH)

Comité Editorial: Santiago Bonanad, Amando Blanquer

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.

Contenido

03 Editorial

de los organizadores de la XV Reunión

05 Casos clínicos

05 Experiencia del primer lactante con Hemofilia A grave en profilaxis con emicizumab en la Comunidad Valenciana

Raquel García Ruiz, et al.

07 Neoplasia de células NK: importancia de un diagnóstico integrado

Irene Navarro Vicente, et al.

10 Paciente con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y cuadro poliadenopático

Beatriz Fernández Pérez, et al.

13 Emicizumab, una alternativa en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3

M^a Consejo Ortí Verdet, et al.

16 XV Reunión Anual AVHH

Programa y pósteres (17) presentados a la XV Reunión Anual de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia.

Premios a las dos mejores comunicaciones.

Editorial

Querid@s compañer@s:

Os damos una cálida bienvenida a esta especial **Reunión Anual de la AVHH de 2021 en Castellón**. Una bienvenida distinta porque no vamos a poder disfrutar de la maravillosa luz mediterránea que ilumina esta tierra, pero si os vamos a intentar acoger del modo más afectuoso y entrañable que la **tecnología virtual** nos permita.

Antes de nada, quisiéramos dar las gracias a la Junta Directiva de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia por haber depositado su confianza en nuestro centro, el Hospital General Universitario de Castellón, para coordinar la decimoquinta reunión anual de la AVHH desde nuestra ciudad. También estamos muy agradecidos al diligente trabajo de la Secretaria Técnica de Doctforum y por supuesto, a la Industria Farmacéutica por su esfuerzo en seguir apostando por la ciencia y nuestra especialidad. Y como no, agradecer enormemente el rigor y brillantez con la que cada uno de los ponentes y moderadores han preparado cada sesión científica que completa este variado programa, preparado con especial esmero.

En estos últimos meses, a todos nos ha tocado adaptar nuestra forma de vivir y trabajar, y para la AVHH, y para nuestro centro como coordinador de la reunión, también ha supuesto un gran ejercicio adaptativo. No hace demasiados meses, cuando volvimos del verano, una reunión virtual de la AVHH decidió, sin vuelta atrás, que este año 2021 no podía prescindir de nuestra reunión anual, ni siquiera con la tormenta que se nos avecinaba. También se decidió que la reunión sería virtual, sería la primera vez que este encuentro anual no acudía a visitar físicamente a alguna de nuestras tres provincias, y la primera vez que esas redes invisibles gestionarían nuestro Congreso. Lo dicho, un gran ejercicio adaptativo. Nos pusimos a trabajar con este empeño y finalmente la XV Reunión anual de la AVHH que correspondía coordinar a Castellón, tomó forma. Son tres tardes de Hematología y Hemoterapia, **24, 25 y 26 de febrero**, donde intentaremos enriquecernos con sobresalientes e inspiradoras **sesiones** de la mayoría de temas candentes de nuestra especialidad, con ponentes de reconocido prestigio nacional e internacional, profesionales de nuestra comunidad y contenidos diversos, incluyendo la presencia de la infección por SARS-CoV-2 y su relación con la Hematología y la Hemoterapia, y por supuesto la tradicional **Lección Magistral Javier Rafecas**. También hemos mantenido, de forma adaptada, esas reuniones con seleccionados expertos que se habían hecho habituales en los años precedentes en formatos de desayunos y almuerzos. En esta ocasión serán **reuniones monográficas** de temas de interés en patología hemato-oncológica que se expondrán la tarde previa al inicio de la reunión, 23 de febrero. A pesar de cambiar el formato habitual por las contingencias sanitarias, la investigación local seguirá estando representada por los **trabajos de los investigadores** de cualquier rincón de nuestra Comunidad. Dichos trabajos seguirán siendo premiados como hasta ahora, y la exposición de sus resultados quedarán publicados en esta revista y también serán grabados para poder estar accesibles para todos.

Con la tranquilidad del esfuerzo y la ilusión depositada en la coordinación de la reunión, con el agradecimiento por lo sencillo que ha resultado llevarlo adelante con la tutela de la Junta Directiva de la AVHH y la gestión y organización de la Secretaría técnica, no nos queda más que esperar el día del comienzo para recibir a todos los asistentes con un **enorme abrazo virtual**. Es lo que tenemos que hacer ahora, y ya vendrán otros mejores tiempos. Mucha salud y ánimo para tod@s.

Guillermo Cañigral Ferrando
Raimundo García Boyero

Coordinadores de la XV Reunión Anual de la AVHH

COLABORADORES

Diamante



Platino



Oro



Plata



Bronce



XV Reunión de la AVHH - Casos clínicos

Experiencia del primer lactante con Hemofilia A grave en profilaxis con emicizumab en la Comunidad Valenciana

Raquel García Ruiz, M Consejo Ortí, Irene Navarro Vicente, Saturnino Haya, Ana R. Cid, Santiago Bonanad
Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Introducción

La hemofilia A congénita es una patología con tendencia hemorrágica crónica consecuencia de una deficiencia cuantitativa del factor VIII (FVIII) de la coagulación. La prevalencia es de 1 por cada 5.000 varones. La causa es una alteración del gen *F8* que provoca una disminución en la síntesis de FVIII. El patrón de herencia es autosómico recesivo ligado al cromosoma X. La gravedad se define en función de los niveles plasmáticos residuales de FVIII, clasificándose como grave cuando los valores son menores de 0,01 UI/dL.

Los pacientes con hemofilia grave presentan un fenotipo hemorrágico caracterizado por presentar sangrados espontáneos o ante mínimos traumatismos principalmente a nivel de articulaciones y músculos desde una edad temprana. Los sangrados articulares recurrentes conllevan la destrucción cartilaginosa y ósea produciendo una complicación grave, la artropatía hemofílica, que condiciona una importante incapacidad, dolor crónico y, en general, un impacto negativo en la calidad de vida del paciente.

El tratamiento de los episodios hemorrágicos se basa en el tratamiento sustitutivo con concentrados del factor deficitario. Sin embargo, en abril de 2020 se aprobó la comercialización de un nuevo fármaco para el tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A denominado **emicizumab**. Este es un anticuerpo monoclonal de administración subcutánea que mimetiza la función del FVIII al unirse al FIXa y FX permitiendo la generación de trombina en ausencia de FVIII.

Descripción del caso

Varón de 4 meses de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, remitido al Servicio de Urgencias por clínica de movimientos clónicos y posterior pérdida de fuerza de brazo derecho. Se amplió el estudio con una TC

cerebral que evidenciaba una hemorragia intraparenquimatosa izquierda (**Figura 1**). En el control de hemostasia destacaba un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) muy alargado con un tiempo de protrombina (TP) ligeramente prolongado. El TP se corrigió con la administración de vitamina K pero en la dosificación de urgencia de los factores de la vía intrínseca se confirmó que los niveles de FVIII eran indetectables. El paciente fue diagnosticado de **Hemofilia A grave**. Previamente a la confirmación del diagnóstico, el paciente recibió una dosis de factor VII recombinante activado (rFVIIa, NovoSeven®) y, posteriormente, se trató con dosis altas de FVIII plasmático completando 14 días de tratamiento terapéutico intensivo a altas dosis. Además, en el contexto de la reciente aprobación del uso de emicizumab y ante la perspectiva de un paciente lactante con dificultad para el acceso venoso y con una larga vida por delante, se decidió iniciar tratamiento con **emicizumab** como profilaxis de futuros episodios hemorrágicos.

Pruebas complementarias

Pruebas de interés realizadas en Urgencias

TC cerebral: Hematoma agudo-subagudo frontal izquierdo con componente de predominio extraaxial (**Figura 1**).

Hemostasia: TP 16 s (12,5 – 15), TTPa 100,7 s (24-37)

Pruebas diagnósticas y evolutivas

Dosificación de factores: Factor VIII 0,80 UI/dL, Factor IX 78,60 UI/dL

TC cerebral (a los 13 días): Disminución del tamaño del hematoma en convexidad frontal izquierda.

Estudio genético: hemicigoto para la inversión del intrón 22 del gen *F8*. Esta anomalía es patológica y causa de hemofilia A grave.

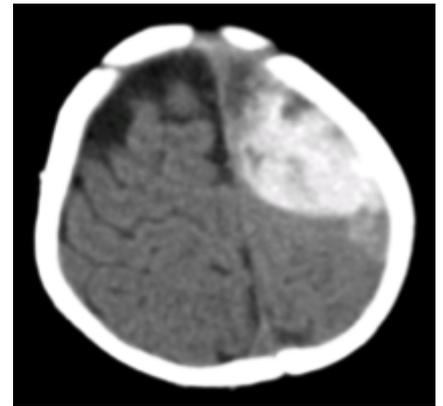


Figura 1. TC cerebral que muestra el hematoma agudo-subagudo frontal izquierdo con el que debutó la hemofilia.

Evolución

El paciente ha progresado muy favorablemente, con una reabsorción completa del sangrado intracranial. Ha conseguido una mejoría progresiva de la movilización del brazo contralateral, inicialmente con mínima afectación con una adducción parcial de pulgar, hasta alcanzar una funcionalidad completa, correlacionada también con su crecimiento y maduración psicomotriz.

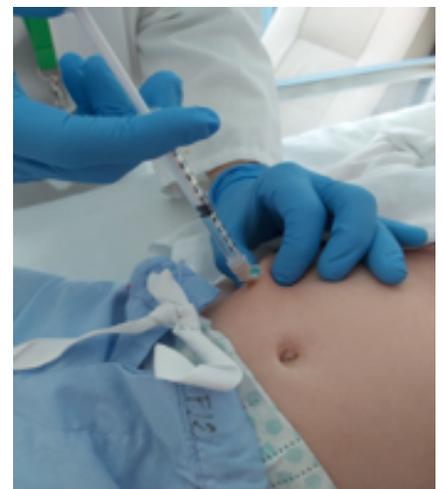


Figura 2. Primera dosis de administración de emicizumab durante el ingreso hospitalario.

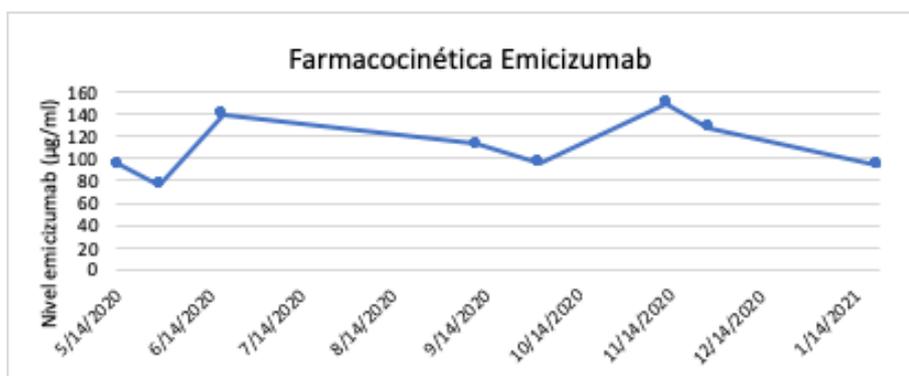


Figura 3. Evolución de los niveles de emicizumab durante el tratamiento.

El paciente continúa con el tratamiento profiláctico con emicizumab. Inicialmente se completó la dosis de carga con la administración subcutánea (Figura 2) de 30 mg (aproximadamente 3,9 mg/kg) semanal durante 4 semanas, y posteriormente se ha continuado con un esquema de administración quincenal. En la última revisión, con 13 meses de edad, se ha confirmado que ha recibido todas las dosis correspondientes del calendario vacunal sin ninguna complicación, ha presentado la erupción de varias piezas dentales y continua progresando en su desarrollo psicomotriz normal, todo ello sin incidencias. Recientemente tuvo que ser asistido en Urgencias por un traumatismo craneoencefálico casual leve, consecuencia de su mayor movilidad, que no ha revestido ningún problema. El empleo de emicizumab por el momento ha evitado la aparición de complicaciones hemorrágicas a ningún nivel.

Por otro lado, debido al riesgo elevado de desarrollo de inhibidores en este paciente, se ha llevado a cabo la inmunotolerización con administración semanal de FVIII plasmático consiguiendo 49 días de exposición. Durante esta etapa se han medido secuencialmente los niveles de FVIII, la presencia de inhibidores con el test de Bethesda y la farmacocinética de emicizumab (Figura 3), sin detectar inhibidores con título significativo en ningún momento, y con niveles plasmáticos de emicizumab dentro de los niveles esperados.

Discusión

En abril de 2020 el Ministerio de Sanidad autorizó la utilización de emicizumab en pacientes con hemofilia A grave con o sin inhibidor. Se trata de un **anticuerpo biespecífico** que mimetiza la función del FVIII carente en los pacientes con hemofilia y actúa uniendo el factor IXa y el factor X permitiendo la formación ulterior de trombina. La forma de administración consiste en la inyección subcutánea de 3 mg/kg/semana durante cuatro semanas como dosis de carga y posteriormente continuar con un régimen de administración cada 1, 2 o 4 semanas en función de las características individuales.

Uno de los retos a superar con este tratamiento es la capacidad de medir los niveles de FVIII y los títulos de inhibidor ya que emicizumab interfiere con la determinación clásica del FVIII por técnicas basadas en el TTPa. La activación es constitutiva de forma que se produce un acortamiento del TTPa desde la primera dosis, por lo que todas las determinaciones dependientes del TTPa se ven afectadas. Para subsanar esto se deben emplear técnicas basadas en reactivos de origen bovino, que no tienen reactividad con el anticuerpo de especificidad humana. Por otro lado, también es posible determinar los niveles de emicizumab mediante técnicas ya comercializadas (Diagnostica Stago), que nos permiten conocer la farmacocinética de nuestros pacientes.

Otros de los aspectos relevantes de este caso es el proceso de inmunotolerización al FVIII. La aparición de inhibidores

supone la complicación más importante de la terapia de sustitución. Este paciente tiene un elevado riesgo de desarrollo de inhibidores debido a la necesidad de tratamiento terapéutico sustitutivo a dosis altas a una edad muy temprana, así como por el tipo de alteración genética responsable de la enfermedad. Por ello, se llevó a cabo un proceso de inmunotolerancia con administración de 500 UI de FVIII de forma semanal hasta conseguir 49 días de exposición sin aparición de inhibidores. En la actualidad, se considera que la probabilidad de desarrollo de inhibidores es máxima en las primeras exposiciones, sobre todo con dosis intensivas como este caso, pero decrece de forma exponencial hasta ser mínima después de 50-75 exposiciones.

Por otro lado, y en contraposición con el tratamiento profiláctico sustitutivo que precisa de administración intravenosa y cada 2-3 días, emicizumab se administra de forma subcutánea y, tras completar la dosis de carga, la frecuencia de administración se puede separar entre 1 y 4 semanas. Esto supone una gran ventaja para los pacientes hemofílicos, evitando la necesidad del acceso venoso, sobre todo en edades tan tempranas donde el acceso venoso puede ser muy difícil, y facilitando una mejor adherencia, lo que finalmente comporta una mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

Referencias

1. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU; Young G, Santagostino E, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(9): 809-818.
2. Rodríguez-Merchan EC, Valentino LA. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia.* 2019;25(1): 11-20
3. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood.* 2019;134(24):2127-2138.

Neoplasia de células NK: importancia de un diagnóstico integrado

Irene Navarro Vicente, Amparo Sempere, Ana Isabel Vicente, María Leonor Senent, Raquel García Ruiz, M Consejo Ortí, Irene Luna, Rafael Andreu, Samuel Romero, Mónica Abdilla, Alberto Montava, Isidro Jarque, Javier de la Rubia.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Introducción

Se presenta el proceso diagnóstico y el manejo terapéutico de una paciente con síndrome hemofagocítico refractario a varias líneas de tratamiento.

Presentación del caso

Mujer de 40 años, sin antecedentes de interés, con diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario a primoinfección por virus de Epstein Barr (VEB). Sin respuesta al tratamiento inicial con dexametasona, rituximab y etopósido, fue trasladada a nuestro centro para completar estudio y continuar tratamiento. En la evaluación inicial, presentaba síndrome febril con empeoramiento de las citopenias, insuficiencia renal y disfunción hepática.

Pruebas complementarias

Bioquímica sérica: Filtrado glomerular 18 mL/min, creatinina 3,13 mg/dL, GOT/ GGT 1472/257 U/L, LDH 1.050 U/L; ferritina 33,511 ng/mL; iones, vitamina B12 y ácido fólico, normales. B2-microglobulina 14,54 mg/L. Proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas y estudio de autoinmunidad, sin hallazgos relevantes.

Hemograma: Hemoglobina 9,3 g/dL; VCM 91 fL; leucocitos $7,12 \times 10^9/L$ (neutrófilos $6,55 \times 10^9/L$, linfocitos $0,21 \times 10^9/L$, monocitos $0,33 \times 10^9/L$); plaquetas $92 \times 10^9/L$.

Frotis de sangre periférica: desviación izquierda y anisopoiquilocitosis eritroide.

Estudios microbiológicos: Hemocultivos, urinocultivo, cultivo de catéter y antigenuria en orina: negativos.

Serología para CMV, IgG positiva/ Ig M negativa; VEB IgG e IgM positivas; SARS-CoV-2, virus hepáticos y VIH, negativos.

PET-TC: Esplenomegalia moderada.

Aspirado de médula ósea inicial: Médula ósea normocelular con hiperplasia eritroide e inversión de la relación mielo/eritroide. Aumento de histiocitos con hemofagocitosis (1% de la celularidad nucleada total) y aisladas células de gran tamaño con amplio citoplasma basófilo vacuolado y núcleo de contorno irregular con cromatina laxa, sin nucleolos prominentes.

Biopsia de médula ósea: Médula ósea levemente hiper celular (65%). Aisladas imágenes de hemofagocitosis junto con células grandes de núcleo levemente irregular, algunas con nucleolo. Con técnicas de inmunohistoquímica (IQ) fueron positivas frente a CD3 y EBER y negativas para CD20, PAX-5, CD30, CD117 y CD34. Positividad parcheada

para CD56 sin expresión de CD2, CD7, CD8, CD4 y ALK.

Se reevaluó CD8 que se consideró positivo en los linfocitos T antes descritos. Este hallazgo, junto con la positividad parcheada frente a CD56, CD3 y EBER plantearon como primera opción diagnóstica que se tratase de linfocitos T citotóxicos reactivos por la infección del VEB.

Aunque el resultado no fue concluyente de síndrome linfoproliferativo T, se efectuó estudio molecular del receptor de célula T (RCT) que resultó policlonal.

Citometría de flujo: Se identificó un 3,9% de células de gran tamaño (*forward light scatter*, FSC) y complejidad (*side light scatter*, SSC) con inmunofenotipo de célula NK: CD2, CD56, CD38 y CD94 positivos con CD4, CD5, CD3s y CD3c

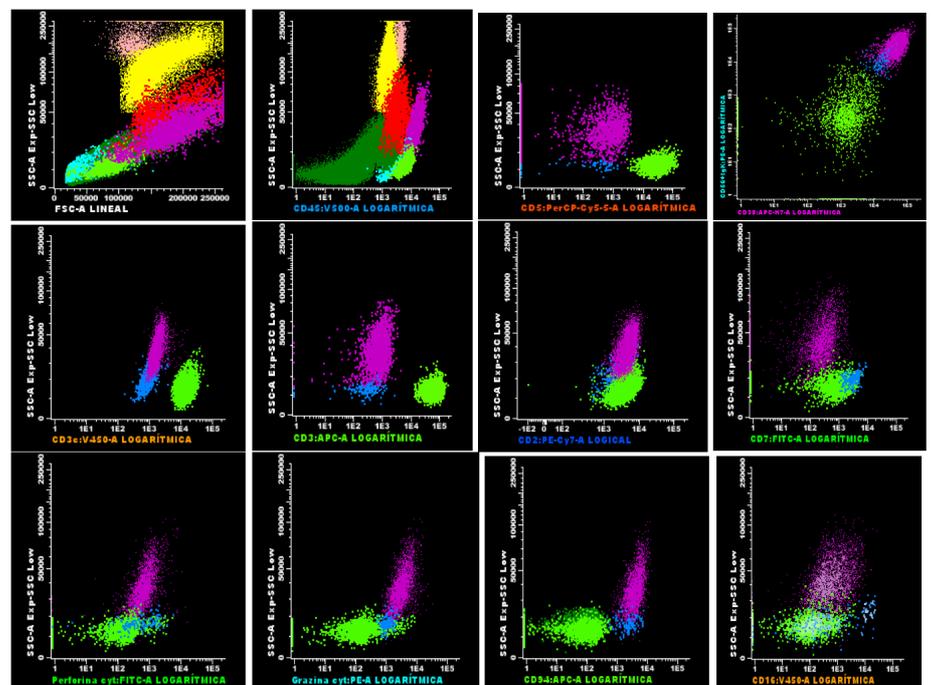


Figura 1. Estudio inmunofenotípico en médula ósea. Distribución de poblaciones celulares en diagrama de *forward light scatter* (FSC) frente a *side light scatter* (SSC) (A). Diagramas de SSC frente a CD45 y CD5 (B y C). Diagrama de CD38 frente a CD56 (D). Marcadores específicos de línea linfocitoide T: CD3s y CD3c (E y F). Marcadores de línea T y NK: CD2 y CD7 (G y H). Proteínas citotóxicas citoplasmáticas (I y J). Otros marcadores de célula NK: CD94 y CD16 (K y L). *Rojo: monocitos; amarillo: serie granulocítica; verde oscuro: serie roja; verde claro: linfocitos T; azul: células NK normales; fucsia: células NK patológicas.

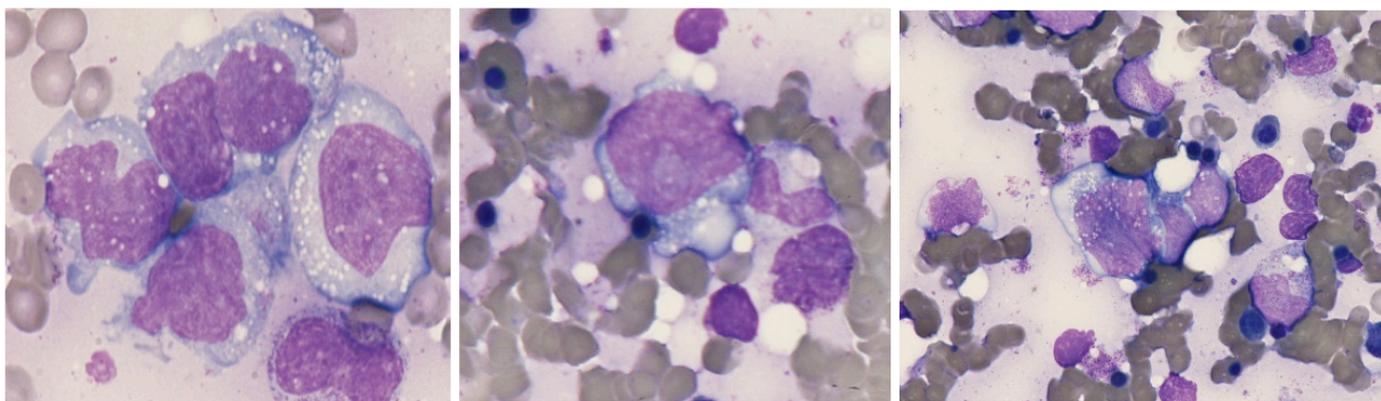


Figura 2. Aspirado de médula ósea con tinción de May-Grünwald-Giemsa (x1000). Células de gran tamaño con amplio citoplasma basófilo, vacuolización en citoplasma y laxitud de la cromatina. Estas células se disponían aisladas o en nidos.

negativos. Expresión de otros antígenos: CD25+, CD26+, CD8 y CD16+ débil, CD57 y perforina negativos y granzima B+. No se observó positividad para marcadores linfoides B. La infraexpresión de CD7 y la sobreexpresión de CD56, CD38 y CD45, junto con el resto de hallazgos del inmunofenotipo hicieron sospechar un síndrome linfoproliferativo de células NK (*Figura 1*).

Ensayo HUMARA: No concluyente por muestra deficiente, pero altamente sospechoso de clonalidad.

Segundo aspirado de médula ósea: Abundante grumo medular. Infiltración por células de gran tamaño con amplio citoplasma basófilo con vacuolas y núcleo de contorno irregular con cromatina laxa sin nucleolos prominentes. Estas células se encuentran de forma aislada y en ocasiones formando nidos. Persisten abundantes imágenes de hemofagocitosis (*Figura 2*).

Evolución

El estudio histológico inicial orientó hacia un proceso reactivo por infección por VEB, aunque no se pudo excluir completamente un síndrome linfoproliferativo T o NK. Con estos resultados y tras descartar

patología autoinmune o neoplásica, se consideró que el síndrome hemofagocítico era secundario a la primoinfección por VEB.

Se inició tratamiento con dexametasona e inmunoglobulinas con escasa mejoría por lo que, ante la serología compatible con primoinfección por VEB y la elevada carga viral (*Figura 3*), se inició terapia con aciclovir, etopósido y rituximab. Poco después del alta, la paciente reingresó por persistencia del síndrome febril y progresión de las citopenias. Sin aislamientos microbiológicos en los cultivos procesados, el empeoramiento se consideró secundario a la enfermedad de base. Por tanto, ante la refractariedad del síndrome hemofagocítico, se administró nivolumab (uso compasivo).

La mala evolución clínica y los resultados del estudio de citometría de flujo (CMF) que orientaban hacia una neoplasia de células NK obligaron a descartar la afectación nasofaríngea mediante TC y se realizó un segundo aspirado de médula ósea.

Finalmente, tras reevaluar toda la información disponible se llegó al diagnóstico definitivo de **leucemia de células NK**.

Dada la tórpida evolución y la falta de respuesta a las líneas terapéuticas

iniciales, se administró tratamiento quimioterápico con dexametasona, etopósido, ifosfamida, ciclofosfamida, metotrexate y asparraginasa (esquema SMILE). Desde el inicio de la nueva línea se constató una marcada mejoría del estado general, con disminución progresiva de la carga viral de VEB (*Figura 3*).

Discusión

Las neoplasias de células NK maduras son un grupo heterogéneo de tumores linfoides con presentación clínica, inmunofenotipo y características morfológicas muy heterogéneas. El diagnóstico es complejo y es necesario un abordaje multidisciplinar, siendo fundamental la integración de toda la información clínico-biológica.

Las neoplasias de células NK maduras incluyen diferentes entidades clínicas, como la leucemia agresiva de células NK (ANKTL) y el linfoma extraganglionar de células T /NK tipo nasal (ENKTL).

Los síndromes linfoproliferativos de células NK, a diferencia de los B y T, no presentan marcadores claros de clonalidad. En muchas ocasiones, además, los perfiles inmunofenotípicos no son exclusivos de una única entidad. La expresión de CD3 en células T y NK con técnicas de IQ dificultan, en ocasiones distinguir estos dos subtipos celulares. Al igual que las células NK normales, las células de las neoplasias NK no expresan CD3 y RCT en la membrana, sin embargo, a menudo tienen la cadena del CD3 en el citoplasma y pueden teñirse positivamente por IQ. En estos casos, la CMF puede ayudar al diagnóstico, demostrando la falta de expresión de CD3 tanto en la

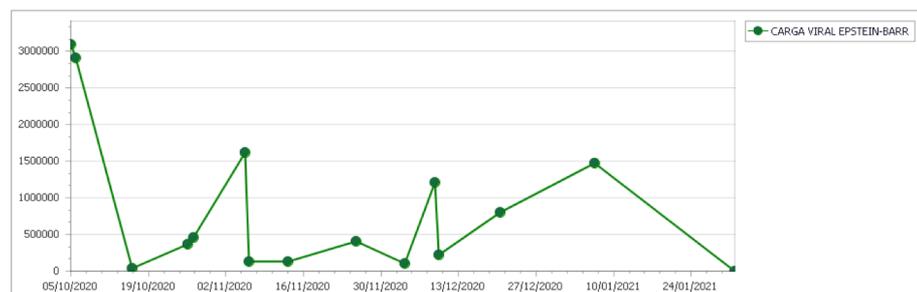


Figura 3. Evolución de la carga viral de VEB.

membrana como en el citoplasma de las células NK frente a la positividad para los linfocitos T, lo que permite diferenciar ambas líneas celulares e identificar junto con el resto del inmunofenotipo este tipo de neoplasias linfoides.

La ANKL se presenta con mayor frecuencia en adultos jóvenes y es relativamente infrecuente en Occidente, siendo algo más prevalente en la población asiática. Es característico un curso clínico fulminante y presenta una estrecha relación con la infección por el VEB. Se ha observado también la asociación con un síndrome hemofagocítico al inicio o durante la evolución de la enfermedad. Existe afectación primaria de la sangre periférica con frecuente infiltración de la médula ósea. Comparte características comunes con el ENKTL, aunque en este último la infiltración medular es menos frecuente, salvo en estadios avanzados.

Algunos marcadores pueden ayudar a discriminar estas dos entidades como la mayor expresión de CD2, CD56 y CD16 en la ANKL mientras que, en el ENKTL, es más típica la positividad de CD3, CD30 y proteínas citotóxicas.

En los últimos años ha cobrado importancia la caracterización inmunofenotípica de estas neoplasias que ha mejorado la identificación de las células NK tumorales y su diferenciación de las normales y reactivas. Con este objetivo, se han sugerido algunos

parámetros inmunofenotípicos que podrían ayudar en la identificación y caracterización de las neoplasias NK como son: un **porcentaje de células NK superior al 10%** de la totalidad de la población linfoide, el marcado **aumento de FSC** en las células tumorales, la **sobreexpresión de CD56 y CD38**, la pérdida o expresión alterada de **antígenos de línea NK**, así como la **positividad frente a CD30 o CD336** que orientarían hacia un origen neoplásico de estas células NK, siendo estos hallazgos menos probables en células de origen reactivo.

La rareza de este tipo de síndromes linfoproliferativos NK con comportamiento agresivo y sin marcadores claros de clonalidad, hace necesaria una elevada sospecha clínica y un diagnóstico integrado que permita la correcta identificación y caracterización de estas neoplasias hematológicas.

Referencias

1. Marsh RA, Haddad E. How I treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2018;182(2):185-199.
2. Wang JC, Deng XQ, Liu WP, Gao LM, Zhang WY, Yan JQ, Ye YX, Liu F, Zhao S. Comprehensive flow-cytometry-based immunophenotyping analysis for accurate diagnosis and management of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Cytometry B Clin Cytom.* 2020;98(1):28-35.
3. Lima M. Extranodal NK/T cell lymphoma and aggressive NK cell leukaemia: evidence for their origin on CD56+bright CD16-/+dim NK cells. *Pathology.* 2015;47(6):503-514.
4. Dong LH, Liu J, Zu P, Gao X, Du JW, Wang YS, Li YF. PD-1 blockade with nivolumab-controlled Epstein-Barr virus infection and associated haemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(11):1438-1440.
5. Lima M. Aggressive mature natural killer cell neoplasms: from epidemiology to diagnosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;1(8):95.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-2390.

Paciente con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y cuadro poliadenopático

Beatriz Fernández Pérez, Irene Pastor Galán, Paula Amat Martínez, María José Remigia Pellicer, Mar Tormo Díaz
Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción

La LMMC es una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa cuya heterogeneidad tanto en la fisiopatología como en las características clínicas, supone un reto en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Se presenta a continuación, el proceso diagnóstico de una paciente con un síndrome constitucional, un cuadro poliadenopático, anemia y trombopenia, hipoalbuminemia con proteinuria y autoinmunidad positiva.

Presentación del caso

Mujer de 65 años con antecedentes de HTA, DM no insulino dependiente y trombopenia leve desde 2016 con estudio medular dentro de la normalidad. Ingresa en septiembre de 2020 en el servicio de cirugía maxilofacial por presentar una colección cervical con una adenopatía abscesificada. La paciente además refería pérdida de aproximadamente 20 kg de peso y astenia. A la exploración física se objetivaban múltiples adenopatías cervicales bilaterales y una adenopatía axilar izquierda de 2 cm.

Pruebas complementarias

Pruebas realizadas durante el ingreso

Hemograma: hemoglobina 7,6 g/dL, VCM 91 fL, Leucocitos 17,77 x 10⁹/L (Neutrófilos 11,38 x 10⁹/L, Monocitos 3,65 x 10⁹/L), Plaquetas 54 x 10⁹/L.

Tomografía computerizada (TC) cuello: adenopatía submandibular derecha aumentada de tamaño con pequeña colección en su interior de 16 x 15 mm que asocian cambios inflamatorios alrededor. Abundantes adenopatías cervicales bilaterales.

Se realiza drenaje de la colección cervical, desbridamiento y biopsia-exéresis de una adenopatía cervical.

La paciente es dada de alta y remitida a Medicina Interna para estudio.

Pruebas complementarias realizadas en Medicina Interna

TC cervico-toraco-abdomino-pélvico: múltiples adenopatías significativas supra e infradiaphragmáticas. Esplenomegalia de 16,5 cm y hepatomegalia. Hallazgos compatibles con síndrome linfoproliferativo.

Hemograma: Hemoglobina 7,2 g/dL con VMC 88 fL, Leucocitos 14,12 x 10⁹/L (N 7,09 x 10⁹/L, L 3,48 x 10⁹/L, M 3,50 x 10⁹/L) Plaquetas 65 x 10⁹/L. Reticulocitos 115 x 10⁹/L. VSG 1^h 87mm.

Bioquímica: Creatinina 1,01 mg/dL, ácido úrico 11,1 mg/dL, GOT 62 U/L, GPT 33 U/L, ferritina 1082 mg/dL, triglicéridos 73 mg/dL, albúmina 2 g/dL, LDH 713 U/L, β2-microglobulina 14,8 mg/L, PCR 19,2 mg/dL, vitamina B12 > 2000 pg/mL, ácido fólico 2,5 ng/mL.

Proteinograma: patrón policlonal. Elevación de las cadenas ligeras Kappa y Lambda con cociente normal.

Inmunofijación: ausencia de componente monoclonal.

Inmunoglobulinas: IgG 4.624 mg/dL, IgA 1.316 mg/dL, IgM 101 mg/dL.

Proteínas totales en orina 24 horas 0,58 g/24 horas.

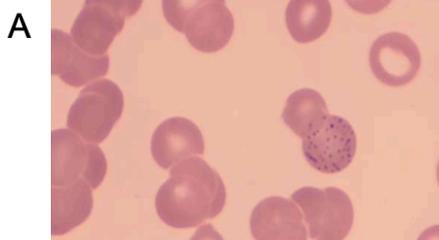
Autoinmunidad: FR+, AC anti-dsDNA (IgG)+++ . ANA+ (>1/1.280) Patrón AC-1 homogéneo. AC anti-DFS70+++ , Ac anti-nucleosomas. Consumo del complemento (C4 y C3).

Coombs directo positivo.

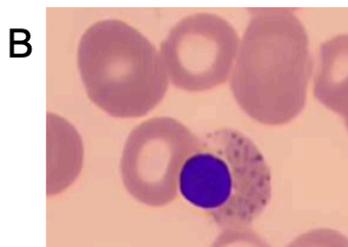
El resultado de la **anatomía patológica** de la biopsia de la adenopatía fue negativa para malignidad e informada como material necrótico.

Ante tales hallazgos, se amplía **frotis de sangre periférica (SP)** en el que se objetiva anisopoiquilocitosis eritrocitaria con presencia de hematíes con punteado basófilo. 9/100 eritroblastos. Fórmula manual: mielocitos 8%, metamielocitos 6%, cayados 24%, neutrófilos 38%, basófilos 3%, linfocitos 7%, monocitos 14%. Se observa displasia en neutrófilos con hipogranulación generalizada, hiposegmentación con *pseudopelger*. No se observan células inmaduras. (**Figuras A-C**).

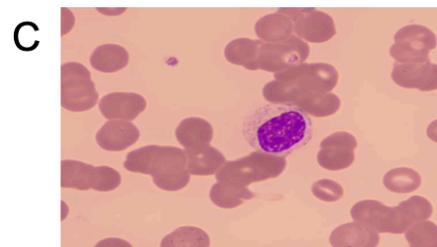
Ante hallazgos sugestivos de síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo (SMD/SMP) en la morfología de sangre periférica, se remite a la paciente a consultas externas de hematología para continuar estudio.



Hematíes con punteado basófilo



Eritroblastos con punteado basófilo



Neutrófilo hiposegmentado-hipogranulado

Pruebas realizadas en Hematología

Inmunofenotipo de monocitos en sangre periférica. (Figura D)

- Monocitos clásicos (CD14+/CD16-): 95,11% (color **amarillo**)
- Monocitos intermedios (CD14+/CD16+): 3,52% (color **azul**)
- Monocitos no clásicos (CD14+d/CD16+): 0.13% (color **rojo**)
- Conclusión: estudio sugestivo de Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

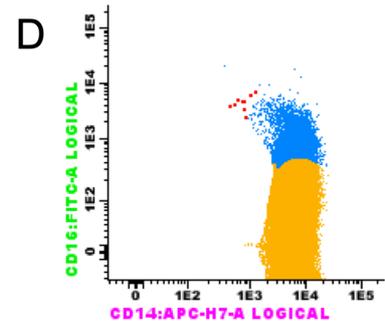
Aspirado de médula ósea (AMO):

- **Mielograma:** Grumo medular con abundante celularidad valorable. Predominio de la serie granulocítica sobre la eritroide. Se objetiva displasia en serie granulocítica con presencia de formas degranuladas. Se cuantifica un 18% de monocitos maduros, 2% promonocitos y 3% de células de aspecto inmaduro. Conclusión: compatible con un SMD/SMPC tipo LMMC tipo I. (Figuras E-F).

- **Fenotipo:** sin evidencia de infiltración por linfoma. Se objetiva alteración en la maduración del granulocito como signo de mielodisplasia.
- **Citogenética:** 46,X,idelic(X) (q13) [17]/47,idem,+idelic(X) (q13) [3]. FISH sin alteraciones.
- **Estudio NGS:** Presencia de mutación de *ASXL1* p.(Gly646Trpfs*12) exon 13 VAF 38.4 %, *KRAS* p.(Gly12Arg) exon 2 VAF 30.9 %, *NRAS* p.(Gly12Val) exon 2 VAF 11.9 %, *SRSF2* p.(Pro95Arg) exon 1 VAF 42.1 %.

Biopsia de médula ósea (BMO): tejido hematopoyético que representa el 95% de los espacios medulares, observándose imágenes madurativas de las distintas series y abundantes células inmaduras de difícil tipificación. CD34 revela un 10% de blastos. Se identifican múltiples nódulos paratrabeculares y centrales formados por células intermedias de núcleo hendido, las cuales son positivas para CD123, siendo compatibles por morfología e inmunohistoquímica con células dendríticas. Fibrosis reticulínica grado 2.

Diagnóstico: Hallazgos compatibles con SMD/SMP tipo LMMC con hiperplasia

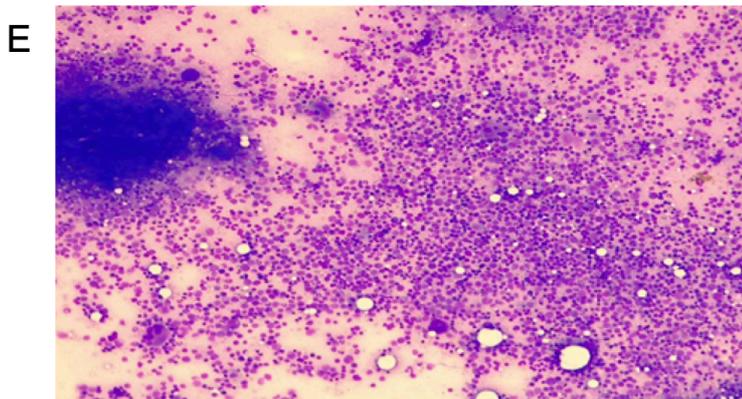


Inmunofenotipo de monocitos en SP

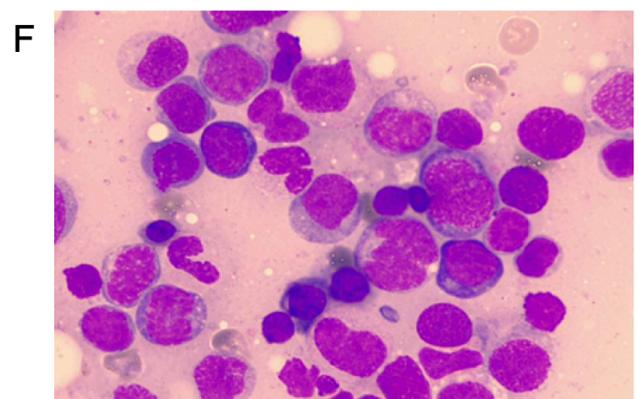
nodular de células dendríticas plasmocitoides. (Figuras H-I).

Desenlace

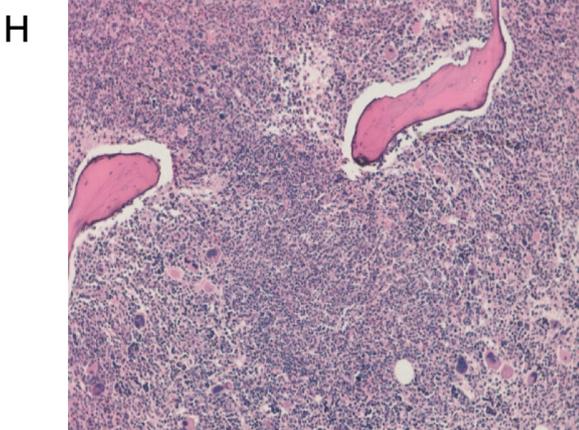
Ante paciente con autoinmunidad positiva se remitió al servicio de Medicina Interna para estudio, sin poder clasificar a la paciente dentro de una entidad concreta por ausencia de clínica autoinmune. Recibe inicialmente bolos de metilprednisolona por la sospecha de asociar una anemia hemolítica *Coombs* directo positivo sin ninguna mejoría.



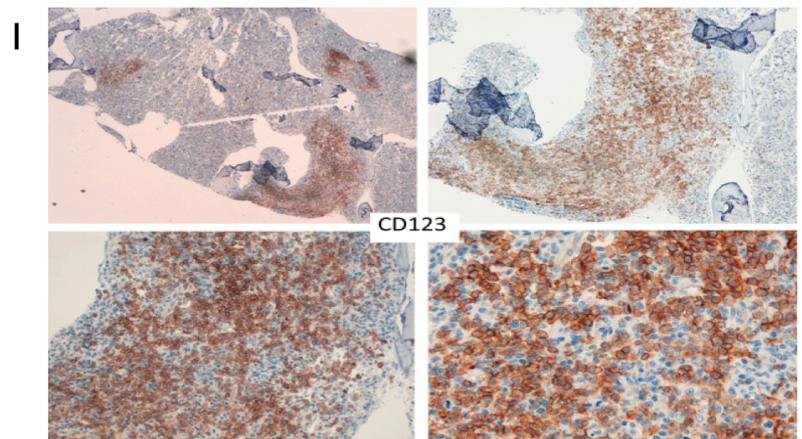
Médula ósea hipercelular



Aumento de monocitos y displasia granulocítica en médula



Médula ósea hipercelular con área nodular paratrabecular



Nódulos paratrabeculares de células dendríticas.

Por tanto, tras la realización del estudio completo concluimos el diagnóstico de un SMD/SMP tipo LMMC tipo 1 (5% blastos en AMO; aunque por BMO 10%) variante mieloproliferativa ($>13 \times 10^9/L$ leucocitos). CPSS 3 puntos (Intermedio-2). CPSS-Mol 3 puntos (grupo genético de alto riesgo).

A pesar de tratarse de una paciente de alto riesgo, no se consideró candidata a tratamiento quimioterápico intensivo y trasplante de progenitores hematopoyéticos dado su estado basal y comorbilidades, decidiéndose tratamiento con 5-azacitidina. Hasta la fecha actual, la paciente ha recibido 3 ciclos de tratamiento.

Discusión

La LMMC es una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con una amplia variabilidad clínica, pudiéndonos encontrar desde pacientes asintomáticos a otros con numerosas manifestaciones clínicas, entre las que encontramos adenopatías, infiltración cutánea y afectación de serosas. Nuestra paciente presentaba leucocitosis, múltiples adenopatías, esplenomegalia y estudio de autoinmunidad positivo. Además, era muy llamativos los infiltrados nodulares de células dendríticas en la médula ósea.

Aproximadamente un 15-20% de las LMMC se asocia con enfermedades inflamatorias y autoinmunes (SIAD).¹ La

patogénesis de esta asociación no está bien establecida: por una parte, en la LMMC se produce una disregulación inmune asociada con linfocitos T clonales y de manera inversa las SIAD puede inducir el desarrollo de la LMMC mediante la estimulación inmune crónica. Un estudio reciente mostró una asociación significativa con mutaciones de *IDH*, *TET2* y *SRSF2* y que las mutaciones en *TET2/IDH* a su vez estaban asociadas a una alteración de la homeostasis de los linfocitos T.²

Por otra parte, varios estudios han mostrado la presencia de células dendríticas plasmocitoides (pDC) formando agregados en la médula ósea de pacientes con LMMC. Un reciente estudio concluye que estas pDC son clonales y se asocian con mutaciones de genes de la vía RAS.³ La IDO (indoleamina 2,3-dioxigenasa) es una enzima de punto de control inmune que induce la tolerancia inmune sistémica a través de múltiples mecanismos, entre los que se incluye la expansión de células T. Esta enzima se expresa en los agregados de células dendríticas y parecen ser las responsables de la progresión leucémica.⁴

Nuestra paciente presenta, por tanto, una forma mieloproliferativa de LMMC asociada a SIAD y a mutaciones de la vía RAS (*KRAS* y *NRAS*) y *SRSF2* donde destaca de manera muy significativa la gran proliferación de células dendríticas plasmocitoides en médula ósea. Se necesitan más estudios que precisen el papel de las mutaciones de ciertos genes

(*TET2*, *IDH*, *SRSF2*, *RAS*) en el desarrollo de esta asociación. Por otra parte, el tratamiento de estos pacientes constituye un reto y el uso de ciertos inhibidores del punto de control inmune asociados a los agentes hipometilantes podrían jugar un papel en esta entidad.

Referencias

1. Zahid MF, Barraco D, Lasho TL, et al. Spectrum of autoimmune diseases and systemic inflammatory syndromes in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(6): 1488-1493.
2. Zhao L-P, Boy M, Azoulay C, et al. MDS/CMML with TET2 or IDH mutation Are Associated with Systemic Inflammatory and Autoimmune Diseases (SIAD) and T Cell Dysregulation. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. December 5-8, 2020.
3. Lucas N, Duchmann M, Rameau P, et al. Biology and prognostic impact of clonal plasmacytoid dendritic cells in chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 2019;33(10):2466-2480.
4. Manganonkar AA, Reichard K, Binder M, et al. Bone marrow dendritic cell aggregates associate with systemic immune dysregulation in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood Adv*. 2020 Nov 10;4(21): 5425-5430.

XV Reunión de la AVHH - Casos clínicos

Emicizumab, una alternativa en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3

M^a Consejo Ortí Verdet, Raquel García Ruíz, Irene Navarro Vicente, Saturnino Haya Guaita, Ana R. Cid Haro, Santiago Bonadad Boix
Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Introducción

La enfermedad de Von Willebrand (EVW) tipo 3 con aloanticuerpos es una entidad clínica grave y con pocas opciones terapéuticas, sobre todo si coexiste con fenómenos de hipersensibilidad.

En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias eficaces y seguras para la hemofilia A que podrían beneficiar a pacientes con otras diátesis hemorrágicas como es la EVW tipo 3, aunque la experiencia clínica es muy limitada y hay una gran incertidumbre sobre su aplicabilidad real.

Descripción

Presentamos el caso de una niña de 6 años remitida en 2016 a la Unidad de hemostasia y trombosis (UHT) para estudio por sangrados en piel y mucosas.

Sin antecedentes familiares de interés, padres y abuelos sanos sin problemas hemorrágicos, no tenía hermanos. Tampoco clínica de sangrados en familiares de tercer y cuarto grado.

Como antecedentes hemorrágicos, la paciente presentó durante el primer año

de vida un hematoma en nalgas en dos ocasiones en los lugares de punción tras la administración de vacunas, y algún episodio de epistaxis y gingivorragia autolimitado. No otra clínica hemorrágica asociada: no sangrados patológicos tras heridas y cortes, no ha sido intervenida quirúrgicamente ni ha precisado de transfusión en ninguna ocasión.

Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas para poder determinar el origen de la diátesis hemorrágica:

- **Hemograma:** hemoglobina 9,8 g/dl, plaquetas $204 \times 10^3/\mu\text{l}$.
- **Estudio de hemostasia (Tabla 1).**
- **Estudio genético:** se encontró una mutación en heterocigosis para la variante c.7672_7676delCCCTC en el exón 45 del gen *VWF*, que origina una proteína truncada no funcional por lo que se clasifica como variante patológica.

El hemograma y el estudio de hemostasia se repitieron tras un mes con resultados similares, por lo que con todo ello se diagnosticó a la paciente de **enfermedad de von Willebrand tipo 3**.

Se realizó el estudio a los padres. Ambos presentaron estudio de hemostasia normal, pero en el estudio genético del padre se encontró la misma mutación que la encontrada en su hija, en grado de 10% por técnica Sanger semicuantitativa.

Evolución

La paciente continuó en seguimiento en consultas externas de la UHT. En 2017, cuando la paciente tenía 3 años presentó un hemartros en rodilla derecha que fue tratado de forma intensiva con concentrados de FVIII plasmático rico en FVW. A los 3 meses, presentó un nuevo hemartros en esa articulación (**Figura 1**) objetivando una mala respuesta al

tratamiento pautado y la presencia de aloanticuerpos frente al FVW (1,60 unidades Bethesda FVW), al tiempo que su madre refería la existencia de parestesias peribucales tras la administración de factor plasmático. Desde entonces se evitó la administración de este factor por el riesgo de reacciones alérgicas y anafilácticas y se trató con factor VII recombinante activado (rFVIIa, NovoSeven®), con lo que se consiguió resolver el hemartros.

Con 4 años la paciente presentó un nuevo episodio de epistaxis grave que precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por anemia importante y necesidad de intubación para control de la hemorragia local por parte de Otorrinolaringología, realizándose cauterización y taponamiento posterior. Preciso la administración de 3 concentrados de hematíes, la administración de rFVIIa (dosis de 90-120 mcg/Kg/2-3 horas), antifibrinolíticos (15 mg/kg/8h iv) y dosis altas de factor VIII (dosis de 50-100 UI/kg/6-8 horas) para conseguir la hemostasia.

Tabla 1. Estudio de hemostasia al diagnóstico.

Prueba	Resultado	Rango normalidad
Indice de Quick	97,2 %	80,00 - 115,00
TTPA	65,7 seg	20,00 - 40,00
Factor VIII	6,80 UI/dL	60 - 140
FVW:Ag	1,19 UI/dL	47 - 197
FVW:RCo	< 5,00 UI/dL	50 - 170
FVW:RCo/FVW:Ag	4,2 (no valorable)	
FvW:CBA	< 1,00 UI/dL	60 - 130
Multímeros de FVW	Ausencia total de multímeros	

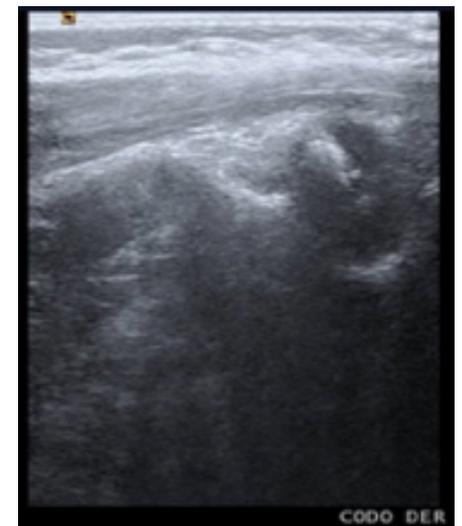


Figura 1. Ecografía de codo izquierdo. Se observa contenido ecogénico en fosa olecraneana y fosa coronoidea con desplazamiento del componente graso en relación con hemartros

Posteriormente, durante los siguientes dos años, ha requerido ingreso en **seis ocasiones**, por episodios de epistaxis, hematoma en brazo y hemartros en codo izquierdo, en estas ocasiones no ha precisado ingreso en UCI y se ha controlado con rFVIIa y antifibrinolíticos.

En noviembre de 2020, la paciente sugirió un nuevo episodio de epistaxis grave con requerimiento de ingreso en UCI para control hemorrágico local, recibiendo mismo tratamiento que la vez anterior, y la trasfusión de 2 concentrados de hematíes.

En ese momento, dada la gravedad de la clínica hemorrágica de la paciente y la presencia de aloanticuerpos contra el FVW, se planteó iniciar profilaxis con emicizumab mediante uso compasivo. Se informó a los padres sobre las características de este medicamento, su eficacia y seguridad, su comercialización en una indicación diferente a la enfermedad de su hija, y la posibilidad de que podría beneficiar a la paciente al restablecer al menos parcialmente los defectos asociados a las formas graves de EVW. Los padres aceptaron dicho tratamiento y se obtuvo la autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Se inició tratamiento con emicizumab a 3 mg/kg semanales durante 4 semanas, seguidos posteriormente de pauta quincenal con la misma dosis, adiestrando a los padres para la administración subcutánea del fármaco.

En el momento de la preparación de este caso clínico, la paciente ya ha recibido 10 dosis del fármaco y durante estos tres meses desde el inicio del tratamiento no ha presentado ningún tipo de clínica hemorrágica. Ha iniciado la escuela y actividad física, con alguna caída leve sin presentar más que pequeños hematomas.

Discusión

La EVW tipo 3 es una enfermedad poco frecuente,¹ de herencia autosómica recesiva y caracterizada por niveles indetectables de FVW, lo que produce que el FVIII también esté descendido. Clínicamente los pacientes presentan una tendencia hemorrágica grave con sangrados mucocutáneos así como hemartros.² El tratamiento implica reemplazo de los factores deficitarios con concentrados de FVIII rico en FVW o FvW recombinante. Sin embargo entre un 5-10% de los pacientes con EVW tipo 3 desarrollan aloanticuerpos contra el FVW,

lo que conlleva que los pacientes no respondan a este tratamiento y puedan presentar reacciones alérgicas o anafilácticas graves.³ En estos casos la opción terapéutica se limita al uso de agentes *bypass* como el rFVIIa. El uso de concentrados de FVIII recombinantes libres de FVW es también otra opción, pero de escasa utilidad ya que presentan una vida media muy corta al no ser estabilizados por el FVW ausente y no suplen tampoco la función hemostática del FVW de forma íntegra. Además, requieren ser administrados de forma frecuente por vía intravenosa.

En este caso, la paciente presentaba clínica hemorrágica muy relevante, similar a la que presenta la hemofilia A grave, con hemartros en varias ocasiones y también episodios de epistaxis grave que fueron controlados con dificultad con rFVIIa y rFVIII, lo que hizo plantearnos la opción de emicizumab como posible profilaxis eficaz en este caso.

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado y biespecífico que une el factor IXa y el factor X para imitar la función cofactora del factor VIII, formando el complejo tenasa para la activación de la trombina.⁴ Está aprobado para la profilaxis de los episodios de sangrados en pacientes con hemofilia A congénita con y sin inhibidores.⁵ Es un fármaco de administración subcutánea y ha presentado una evidencia sostenida de superioridad en eficacia respecto a otras terapias, perfil de seguridad y mejoría de la calidad de vida para los pacientes tratados con esta nueva terapia.

En la EVW tipo 3 la carencia de FVW tiene su propia expresión clínica, con sangrados mucosos y postraumáticos graves, pero al acompañarse de una disminución intensa de los niveles de FVIII, se suma también la clínica característica de la hemofilia A grave, con sangrados intraarticulares y musculares. La utilización de emicizumab no corrige el defecto asociado a la deficiencia grave de FVW, pero sí la carencia de FVIII, con lo que es posible la limitación, al menos teóricamente, de la expresión hemorrágica de estos pacientes. Emicizumab es un anticuerpo monoclonal, por lo que no existe riesgo de reacciones inmunoalérgicas cruzadas en el caso de la presencia de anticuerpos inhibidores frente a FVW o FVIII.

La profilaxis con emicizumab en este caso, aunque solo lleva 3 meses de seguimiento, parece ser eficaz, a la vez que reduce el coste económico al disminuir los ingresos hospitalarios y la administración frecuente de factores, mejorando la calidad de vida de la paciente.

Aunque no es una indicación aun establecida y por el momento solo hay muy pocos casos aislados comunicados,^{6,7,8} la experiencia con este caso permite sugerir que emicizumab podría ser una opción terapéutica en los pacientes con EVW tipo 3 en un futuro próximo, dada la gravedad de esta enfermedad, la similitud en la patogenia con la hemofilia A y el limitado arsenal terapéutico para estos pacientes.

Referencias

1. Franchini M, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost.* 2018; 44(6):590-594
2. Eikenboom JC. Congenital von Willebrand disease type 3: clinical manifestations, pathophysiology and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001;14(2):365-379.
3. Bergamaschini L, Mannucci PM, Federici AB, et al. Posttransfusion anaphylactic reactions in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor. *J Lab Clin Med.* 1995; 125(3): 348-355
4. Blair HA. Emicizumab: A Review in Haemophilia A. *Drugs.* 2019;79(15): 1697-1707. doi: 10.1007/s40265-019-01200-2.
5. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU; Young G, Santagostino E, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(9): 809-818.
6. Weyand AC, Flood VH, Shavit JA, Pipe SW. Efficacy of emicizumab in a pediatric patient with type 3 von Willebrand disease and alloantibodies. *Blood Adv.* 2019 Sep 24;3(18):2748-2750.
7. Cefalo MG, Ronco F, Di Felice G, Rinelli M, Oriana V, Massoud M, Merli P, Luciani M. Effectiveness of emicizumab in preventing life-threatening bleeding complications in type 3 von Willebrand disease with inhibitors: A paediatric report. *Haemophilia.* 2020 Nov 20.
8. Barg AA, Avishai E, Budnik I, Brutman TB, Tamarin I, Dardik R, Bashari D, Misgav M, Lubetsky A, Lalezari S, Livnat T, Kenet G. The potential role of emicizumab prophylaxis in severe von Willebrand disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2021 Mar; 87:102530.

Reunión Anual de la AVHH 2021

Con el aval científico de:



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

XV Reunión de la AVHH

Programa



Jueves, 25 febrero

Leucemias Agudas y Trasplante

Moderadora:
Dra. Mar Tormo, Hospital Clínico Univ. Valencia

- 16.00 - 16.20 **Novel therapies and individualizing therapy for AML**
Dra. Courtney DiNardo, Department of Leukemia, Division of Cancer Medicine, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
- 16.20 - 16.40 **Seguimiento molecular de LMA en RC**
Dra. Eva Barragán, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
- 16.40 - 17.00 **Alternativas al trasplante hematopoyético de donante familiar HLA idéntico**
Dr. Jaime Sanz, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
- 17.00 - 17.20 **Discusión on line**
- 17.20 - 17.30 **Pausa**
- Síndromes Mielodisplásicos / Neoplasias Mieloproliferativas**
Moderador:
Dr. Mario Montagud, Hospital de Comarcal de Vinaroz, Castellón
- 17.30 - 17.50 **New treatments for anemia of lower-risk Myelodysplastic Syndromes**
Dr. Uwe Platzbecker, Medical Clinic and Policlinic I Hematology and Cell Therapy, University Hospital Leipzig
- 17.50 - 18.10 **Tratamiento de la mielofibrosis**
Dr. Juan Carlos Hernández, Hospital Clínico de Valencia
- 18.10 - 18.30 **Suspensión de ITK en LMC**
Dra. Elvira Mora, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
- 18.30 - 18.50 **Discusión on line**

Miércoles, 24 febrero

- 15.50 - 16.00 **Bienvenida y apertura**
Dr. Guillermo Cañigral, Hospital General Univ. de Castellón
Dr. Guillermo Sanz, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
- Gammapatías Monoclonales**
Moderadora:
Dra. María Guinot, Hospital La Plana de Villarreal, Castellón
- 16.00 - 16.20 **Mieloma Múltiple con expresión extramedular**
Dra. Adriana Gascón, Hospital General Univ. de Castellón
- 16.20 - 16.40 **GMSI y MM indolente, ¿Cuándo tratar?**
Dra. María Victoria Mateos, Hospital Clínico Univ. de Salamanca
- 16.40 - 17.00 **Paciente no candidato a intensificación**
Dr. Mario Arnao, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
- 17.00 - 17.20 **Discusión on line**
- 17.20 - 17.30 **Pausa**
- Síndromes Linfoproliferativos Crónicos**
Moderadora:
Dra. Carolina Cañigral, Hospital General Univ. de Castellón
- 17.30 - 17.50 **Linfoma primario mediastínico**
Dra. Eva Donato, Hospital Univ. Doctor Peset, Valencia
- 17.50 - 18.10 **Algoritmo terapéutico de la LLC en 2021**
Dr. Isidro Jarque, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
- 18.10 - 18.30 **CAR-T en linfomas: experiencia inicial y desarrollo futuro**
Dr. Rafael Hernani, Hospital Clínico Univ. Valencia
- 18.30 - 18.50 **Discusión on line**

Viernes, 26 febrero

Hemostasia y Medicina Transfusional

Moderadora:
Dra. Cristina Vilar, Consorcio Hospitalario Prov. de Castellón

- 16.00 - 16.20 **Use of emicizumab in hemophilia A patients without inhibitors**
Dra. María Elisa Mancuso, Center for Thrombosis and Haemorrhagic Diseases, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan
- 16.20 - 16.40 **Fotoféresis terapéutica**
Dra. Inés Gómez-Seguí, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
- 16.40 - 16.45 **Discusión on line**
- Lección Magistral Javier Rafecas**
- 16.45 - 16.50 **Presentación**
Dr. Guillermo Sanz, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
- 16.50 - 17.25 **La Hematología y Hemoterapia en tiempos de incertidumbre**
Dr. Guillermo Cañigral, Hospital General Univ. de Castellón
- 17.25 - 17.35 **Pausa**
- Hematología en tiempo de COVID-19**
Moderador:
Dr. Raimundo García Boyero, Hospital General Univ. de Castellón
- 17.35 - 17.55 **Medicina transfusional en tiempos de COVID-19**
Dra. Virginia Callao, Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana
- 17.55 - 18.15 **COVID-19 y patología trombótica**
Dr. Santiago Bonanad, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
- 18.15 - 18.35 **Infección por SARS-CoV-2 en Hematología**
Dr. Miguel Salavert, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
- 18.35 - 18.55 **Discusión on line**
- 18.55 - 19.05 **Cierre de la Reunión Anual**
Dr. Raimundo García Boyero, Hospital General Univ. de Castellón
- 19.15 - 20.10 **Asamblea General de la AVHH**

XV Reunión de la AVHH

Premio mejor comunicación

Pósteres

Reunión Virtual, Castellón, 24, 25 y 26 de febrero de 2021

Póster 01

PAPEL DE LA CLASIFICACIÓN SANGUÍNEA EN LA ESTADIFICACIÓN DE LA MICOSIS FUNGOIDE / SÍNDROME DE SÉZARY

Amorós, Carmen; Orero, Ma Teresa; Pérez, Amparo; Uribe, Marisol; López, Patricia; Mompel, Olga; Hernández, Fernando; Linares, Mariano.

Póster 02

ESTUDIO DEL REORDENAMIENTO IGHV POR *HIGH-THROUGHPUT SEQUENCING* PARA LA MONITORIZACIÓN LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA_CASE REPORT

Serrano Alcalá A, Fuentes Trillo A, Ferrer Lores B, Amat P, Ivorra C, Chaves Martínez J, Terol Casterá MJ.

Póster 03

ANÁLISIS DE SECUENCIACIÓN POR AMPLICONES DE LA CADENA PESADA DE LAS INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA CON EL "IMMCANTATION FRAMEWORK"

Azahara Fuentes, Susanna Márquez, Alicia Serrano, Blanca Ferrer, María José Terol, Steven H. Kleinstein, F Javier Chaves

Póster 04

IMPACTO PRONÓSTICO DEL RATIO NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN EL MIELOMA INDOLENTE (*SMOLDERING*)

Olga Mompel, Patricia López-Menargues, Marisol Uribe, Rocío García-Serra, Cristina Játiva, Pedro Pérez, Mónica Roig, Francisco Ibáñez, M^a José Lis, María López-Pavía, Armando Mena, Carmen Amorós, Rosa Collado, M^a Teresa Orero, Fernando Hernández, Mariano Linares

Póster 05

LINFHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA: REVISIÓN DE 4 CASOS Jiménez Castillo M; Meseguer Martínez E; Francés Aracil E; Cortés Ortega OS; Cejalvo Andújar MJ; Donato Martín E; Fernández Llavador MJ; Fernández Zarzoso M; García Fera A; Gómez Beltrán E, Juan Marco ML; Legarda Campos M; López Cruz I; Marco Buades JE; Orenes Vera AV; Ribas García P; Serrano Maestro A; Tolosa Muñoz A; Sayas Lloris MJ.

Póster 06

INHIBIDORES PD-1 EN LINFOMA DE HODGKIN COMO TRATAMIENTO PRE Y POST TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (alo-TPH). EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

E. Algar, A. Pérez, JC Hernández-Boluda, R. Hernani, MJ. Terol, Al. Teruel, A. Saus, B. Ferrer, JL. Piñana, C. Carretero, C. Solano.

Póster 07

TROMBOCITOPENIA ALOINMUNE FETAL Y NEONATAL: A PROPOSITO DE 2 CASOS.

Buelvas de la Ossa Katusca; Mas Esteve María; Claros Barrachina Nuria; Trejos Carvajal Margarita; Torres Macías Monica; Freixes García Alejandro; Carrascosa Mastell Patricia;

García Boyero Raimundo; Fernández-Delgado Momparder Manuel; Linares Latorre Maria Dolores; Feiria Alberte Carmen; Serrano Picazo Luis; Clavel Pia Juana; Gascón Buj Adriana; Cañigral Ortiz Carolina; Cañigral Ferrando Guillermo.

Póster 08

ANÁLISIS DEL FACTOR VON WILLEBRAND Y ADAMTS13 COMO MARCADORES DE GRAVEDAD EN PACIENTES CON NEUMONIA Y COVID-19

Ana Marcoa, Natalia Gutiérrez, Marina Morillas, Pascual Marco.

Póster 09

IMPACTO PRONÓSTICO DE LOS SUBTIPOS CENTRO GERMINAL Y CÉLULA B ACTIVADA EN LINFOMAS B DIFUSOS DE CÉLULA GRANDE B

Patricia López-Menargues, Olga Mompel, Marisol Uribe, Rocío García-Serra, Cristina Játiva, Mónica Roig, Ma José Lis, Pedro Pérez, Armando Mena, Francisco Ibáñez, María López-Pavía, Carmen Amorós, Rosa Collado, Mo Teresa Orero, Fernando Hernández, Mariano Linares

Póster 10

UTILIDAD DE LOS INDICES PRONÓSTICOS DEL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE PARA LA DETECCIÓN DE PACIENTES DE ALTO RIESGO.

Patricia López-Menargues, Olga Mompel, Marisol Uribe, Rocío García-Serra, Cristina Játiva, Mónica Roig, Ma José Lis, Pedro Pérez, Armando Mena, Francisco Ibáñez, María López-Pavía, Carmen Amorós, Rosa Collado, Mo Teresa Orero, Fernando Hernández, Mariano Linares

Póster 11

A PROPOSITO DE UN CASO: ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DEL PACIENTE GRAVE CON MÚLTIPLES FACTORES DE RIESGO HEMORRÁGICO Y TROMBÓTICO

Asensi Cantó P., Belloch Ripollés V., Blanquer A., Ferrando Gosp F., De la Rubia Comos J. y Bonanad Boix S.

Póster 12

FACTORES DE LA COAGULACIÓN EN PLASMADESCONGELADO Asensi Cantó P, Solís Ruiz J, Lloret Madrid P, Navarro Vicente I, Gómez Seguí I, De la Rubia Comos J. y Solves Alcaína P.

Póster 13

COMPLICACIONES TROMBÓTICAS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS, EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO.

Buelvas de la Ossa Katusca; Mas Esteve María; Claros Barrachina Nuria; García Boyero Raimundo; Trejos Carvajal Margarita; Freixes García Alejandro; Torres Macías Monica; Carrascosa Mastell Patricia; Feiria Alberte Carmen; Fernández-Delgado Momparder Manuel; Linares Latorre Maria Dolores; Serrano Picazo Luis; Clavel Pia Juana; Gascón Buj Adriana; Cañigral Ortiz Carolina; Cañigral Ferrando Guillermo.

Póster 14

CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA ENTRE LA CMF Y EL ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO DE LAS MUESTRAS DE ADENOPATÍAS RECIBIDAS EN 2020. RESULTADOS DE NUESTRO CENTRO.

Trejos Carvajal, Diana Margarita; Freixes García, Alejandro; Fernandez-Delgado Momparder, Manuel; Linares Latorre, Maria Dolores; Cañigral Ortiz, Carolina; Martinez Gaspar, Teresa; García Boyero, Raimundo; Gascon Buj, Adriana; Buelvas Delaossa Katusca Mercedes; Torres Macías, Monica Lisseth; Feiria Alberte, Carmen; Mas Esteve, María; Clarós Barrachina, Nuria; Clavel Pia, Juana; Serrano Picazo Luis; Carrascosa Mastell, Patricia; Guinot Martínez, María; Cañigral Ferrando, Guillermo.

Póster 15

MIELOMA MULTIPLE NE RECAIDA EXTRAMEDULAR DE SSITEMA NERVIOSO CENTRAL Y FACTORES DE RIESGOS ASOCIADOS

Garcés Piquer Sonia; Risco Gálvez Irene; Tejada Chavez Christian; Pérez Bravo Marina; Martí de Talavera Jaime; Alonso Prieto Carmen; Benet Campos Carmen; López Chuliá Francisca; Lorente Alegre Pablo; García Navarro Inmaculada; Valero Nuñez Marta; Mas Ochoa Carmen; Regadera Gonzales Ana Isabel; Cáceres Sansaloni Amparo; López Martínez Aurelio; Lancharro Anchel Aima.

Póster 16

MPC COMO VALOR DE ACTIVACIÓN PLAQUETAR EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL

López Pérez, Eugenia; Ruiz Rodríguez, Samuel; Molina Guillamón, José Antonio; López Abadía, Emma; Romero Casanova, Alberto.

Póster 17

ROTURA ATRAUMÁTICA ESPLÉNICA DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTE CON DIAGNOSTICO DE NEOPLASIA BLASTICA DE CELULAS DENDRITICAS PLASMOCITOIDE.

López Pérez, Eugenia; Ruiz Rodríguez, Samuel; Molina Guillamón, José Antonio; López Abadía, Emma; Romero Casanova, Alberto.

Póster 01

PAPEL DE LA CLASIFICACIÓN SANGUÍNEA EN LA ESTADIFICACIÓN DE LA MICOSIS FUNGOIDE / SÍNDROME DE SÉZARY

Amorós, Carmen; Orero, M^a Teresa; Pérez, Amparo*; Uribe, Marisol; López, Patricia; Mompel, Olga; Hernández, Fernando; Linares, Mariano.

Servicio de Hematología y Hemoterapia, *Servicio de Dermatología; Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Introducción y Objetivos

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) son un grupo raro de linfomas no Hodgkin que se presentan en la piel. La micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS) son los tipos clásicos de LCCT. La MF es el tipo más común de LCCT. Tiene una presentación variable en la piel en forma de manchas, placas y tumores, y es posible que haya afectación de la sangre periférica y los ganglios linfáticos, específicamente en las etapas posteriores de la enfermedad. El SS es un tipo leucémico poco común de LCCT que se presenta en la piel, la sangre y los ganglios linfáticos, y es mucho más agresivo que la MF. Ambas entidades comparten el mismo sistema de estadiaje, pero resulta complejo unificar resultados dado que existen varias subclasificaciones de estadios en lo que respecta a la afectación de sangre periférica. Sin embargo, el estudio de células de Sézary en sangre periférica resulta importante desde el punto de vista de diagnóstico, pronóstico, repercusión terapéutica e incluso tiene implicación en la valoración de respuesta al tratamiento. De ahí la necesidad de una definición objetiva y universal en lo que se refiere a la clasificación sanguínea en la estadificación de la MF/SS. **Objetivos:**

- Implantar los criterios de la EORTC 2018 (según citometría de flujo) para el estadiaje de los pacientes con Micosis fungoide/Síndrome de Sézary.
- Valorar el papel del estadio B1 (pequeña afectación de sangre periférica) según EORTC 2018.
- Comparar los resultados inmunofenotípicos con el estudio molecular del reordenamiento del receptor de células T como técnica de referencia.

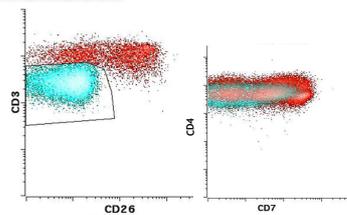
Materiales y Métodos

Implantamos el protocolo Euroflow (tubo 1 Síndromes linfoproliferativos crónicos T: CD4-V450/CD45-V500/CD7-FITC/CD26-PE/CD3-PerCPCy5.5/CD2-PECy7/CD28-APC/CD8-APCH7) en todos los pacientes a los que se les solicitó investigación de células de Sézary durante el período de un año (iniciado en octubre de 2019), incluyendo: 16 pacientes con eritrodermias no neoplásicas, 21 pacientes con MF y un paciente con criterios de SS, también se estudió la sangre periférica de 10 controles sanos. Las muestras fueron analizadas utilizando el software Infinicyt.

Resultados

Subclasificación según EORTC 2018

Según cifra de linfocitos T CD4+/CD7- y/o CD4+/CD26-	ERITRODERMIAS REACTIVAS (n=16)	MF/SS (n=22)
ESTADIO B0 (< 250/mm ³)	8 (50%)	4 (18.18%)
ESTADIO B1 (250-1000/mm ³)	8 (50%)	17 (77.27%)
ESTADIO B2 (>1000/mm ³)	0 (0%)	1 (4.54%)



Azul: linfocitos T CD4 neoplásicos
Rojo: linfocitos T CD4 normales

Tanto en individuos normales como en eritrodermias reactivas se detectaron linfocitos T CD4 con pérdida de CD26 y/o CD7, incluso en una cuantía suficiente como para subclasificar a un 50% de las eritrodermias reactivas en estadio B1. Por otro lado, un 81% de las MF fueron subclasificadas en estadio B1. El caso de SS fue subclasificado como estadio B2.

En los 10 controles sanos se encontró 2-12% de linfocitos T CD4+/CD26- y/o CD4+/CD7- (% calculado sobre la población linfoide).

22 pacientes con MF/SS: características analíticas

Estadiaje EORTC 2018	Linfocitosis	Células de Sézary por morfología	Reordenamiento TCR por PCR
Estadio B0 (n=4)	0 (0%)	0 (0%)	1/3 (33.33%)
Estadio B1 (n=17)	2 (11.76%)	5 (29.41%)	3/9 (33.33%)
Estadio B2 (n=1)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)

La linfocitosis fue un hallazgo poco frecuente (9,5%) entre los pacientes con diagnóstico de MF. Pero incluso en ausencia de linfocitosis, se pudo detectar la presencia de células morfológicamente identificadas como células de Sézary en un 27% de los pacientes.

En 13 de los 22 pacientes con MF/SS se realizó el estudio molecular del reordenamiento del receptor de célula T en sangre periférica. Aproximadamente un tercio de los pacientes con estadio B0 y otro tercio de los pacientes en estadio B1 presentaron reordenamiento clonal del receptor de células T, desconociendo su impacto pronóstico. Solo en 2 de los 5 casos con clonalidad T positiva en sangre periférica se había realizado el estudio del reordenamiento del receptor de células T en la biopsia cutánea, coincidiendo en estos 2 casos el estudio molecular en sangre con el de la biopsia cutánea.

Conclusiones

- Es importante estandarizar la tecnología y metodología para subclasificar la afectación en sangre periférica de la manera más objetiva posible, teniendo en cuenta que no hay marcador específico de células de Sézary. Además sería de ayuda un informe de resultados consensuado.
- Se requiere más estudios para comprobar el impacto pronóstico de una pequeña afectación de sangre periférica (estadio B1) en los pacientes con MF, dado que hemos detectado pérdida de CD7 y/o CD26, en cuantía similar al estadio B1, en un 50% de los pacientes con eritrodermias reactivas.
- Deberíamos valorar la subclasificación de los estadios B0 y B1 según la presencia o no de clonalidad, así como estudiar su impacto pronóstico.
- El estudio del reordenamiento del receptor de células T debe realizarse tanto en la muestra de piel como en la de sangre periférica, puesto que la importancia de un clon aislado en sangre periférica o de un clon cuyos nucleótidos no coinciden con los de la piel no está determinada.

Bibliografía:

1. EuroFlow antibody panels. JIM van Fongen et al. Leukemia (2012) 1908-1975
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Steven H, Swerdlow et al. 2017 Revised Edition.
3. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. Julia J, Scarisbrick et al. European Journal of Cancer (2018) 93: 47-56.
4. Sézary syndrome and mycosis fungoides: An overview, including the role of immunophenotyping. Melissa P. Pulitzer et al. Cytometry (2020): 1-7.



Póster 02



ESTUDIO DEL REORDENAMIENTO IGHV POR HIGH-THROUGHPUT SEQUENCING PARA LA MONITORIZACIÓN LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: CASE REPORT.



Serrano Alcalá A ^{1,4*}, Fuentes Trillo A ^{2*}, Ferrer Lores B ^{1*}, Amat P ^{1*}, Ivorra C ^{3*}, Chaves Martínez J ^{2,3*}, Terol Casterá MJ ^{1*}.

1 Departamento de Hematología. Hospital Clínico Universitario. INCLIVA, Valencia; 2 Unidad de Genómica y Diabetes, INCLIVA Universidad de Valencia, Valencia; 3 Sequencing Multiplex SL, Valencia; 4 Departamento de Fisiología Universidad de Valencia.

INTRODUCCIÓN

La presencia de Enfermedad Mínima Residual (EMR) después del tratamiento, es un factor pronóstico determinante en la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC). De manera convencional, la EMR se detecta mediante Citometría de Flujo (CF) multicolor con alta sensibilidad; sin embargo, a pesar de su rapidez en la obtención de resultados, puede tener limitaciones en cuanto a la heterogeneidad fenotípica, la presencia de poblaciones con fenotipo indistinguible al de células normales, presencia de clones con escasa representación y variación fenotípica respecto al diagnóstico.

La secuenciación del producto del reordenamiento de la cadena pesada de la región variable de la inmunoglobulina (IgVH) se considera uno de los factores pronóstico más importantes para estratificar a los pacientes que se incluyen en ensayos clínicos. Por lo tanto, la IgHV clonal puede ser un marcador de diagnóstico y de monitorización útil en una amplia gama de neoplasias linfoproliferativas de células B, incluida la LLC.

Las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento (HTS o NGS) han permitido determinar el reordenamiento de IgHV, y han sido probadas para la monitorización de la EMR (HTS-IgH), aunque sin armonizarse para su aplicación en la práctica diaria. Por ello, evaluamos el rendimiento y la aplicación clínica de la HTS para la determinación de la IgHV clonal en la monitorización de la EMR de un paciente de 57 años diagnosticado con LLC estadio C(IV) en progresión a múltiples líneas de tratamiento, incluido trasplante alogénico.

METODOLOGÍA

- Se realizaron estudios inmunofenotípicos en 8 muestras secuenciales, de sangre periférica (SP) (5), médula ósea (1) y ganglio (2), de acuerdo con los procedimientos de las recomendaciones internacionales (Euroflow). Se utilizó sistemáticamente el panel de ocho colores propuesto recientemente por el ERIC para la detección de EMR en LLC (incluidos CD19, CD20, CD5, CD43, CD79b, CD81 y CD3).
- Las librerías que incluyen el locus IGHV, se realizaron empleando secuenciación multiplex con los cebadores consenso IGH. Las librerías se purificaron, normalizaron y combinaron para secuenciar utilizando un equipo MiSeq. Para simplificar y automatizar el análisis de los datos obtenidos, desarrollamos un pipeline bioinformática específica que abarca desde el pre-procesamiento hasta el resumen e interpretación de los datos finales.

RESULTADOS

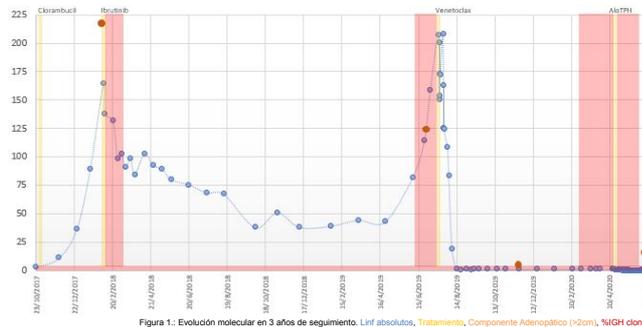


Figura 1.: Evolución molecular en 3 años de seguimiento. Linf. absolutos, Tratamiento, Componente Adenopático (>2cm), %IGH clonal.

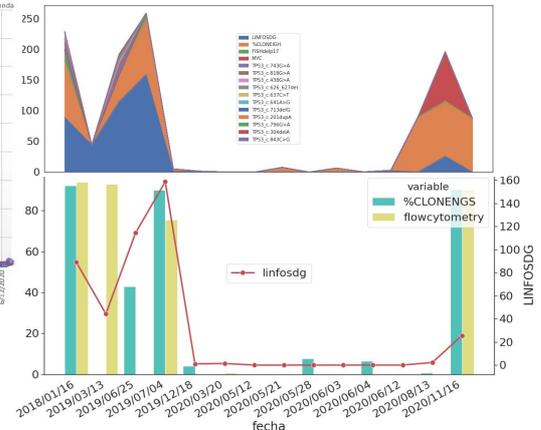


Figura 2.: Evolución clonal de marcadores genéticos.

Figura 3.: Comparación técnica HTS para la determinación de IGHV vs Citometría de flujo en el estudio de EMR.

Paciente diagnosticado de LLC en Agosto de 2011 en su país de origen. Recibió una **primera línea con CHOP (6 ciclos)**, alcanzando una **Respuesta Completa**, y posteriormente un tratamiento de mantenimiento con **Rituximab** cada 3 meses. En Septiembre de 2016, presenta **nueva progresión** de enfermedad iniciando tratamiento con **Clorambucil/prednisona**, alcanzando **Respuesta Parcial (RP)**. No disponemos de datos moleculares durante este periodo.

- En **Octubre de 2017** se traslada a España en RP, por lo que se mantiene con Clorambucil en monoterapia. A los cuatro meses, presenta **Progresión franca** con duplicación linfocitaria esplenomegalia progresiva y aparición de adenopatías palpables (Fig 1). Por CF se detecta una EMR del 93,89%, y se identifica el reordenamiento IGHV1-18-01/IGHJ4-02/ del 93,28% (Mutado). A nivel molecular, se detectan 3 variantes patogénicas en el gen TP53 con carga subclonal, y del17p por FISH del 18% (Fig 2, y 3).
- Debido a las alteraciones detectadas, en **Febrero 2018** se decide tratamiento de **3ª línea con Ibrutinib**. Presenta correcta respuesta sin complicaciones alcanzado **RP**(Fig 1).
- A los 13 meses de inicio de tratamiento, en **Marzo 2019**, presenta una EMR positiva del 93% por CF sin progresión linfocitaria ni clínica; en **Junio 2019**, a los 16 meses de inicio de tratamiento presenta **progresión (PE)** clínica con aumento adenopático marcado y linfocitosis. En el estudio molecular destaca la aparición de 8 variantes *de novo*, todas ellas subclonales en el gen TP53, y el mantenimiento de 2 de las 3 subclonas detectadas en la segunda progresión (Fig 2 y 3) y desaparición de una de las subclonas iniciales. Por HTS-IgH se detecta sólo 66,57% de linfocitos clonales en SP. La del17p se mantiene estable. En **Julio de 2019**, inicia **4ª línea con Venetoclax** (Fig 1, 2 y 3).
- Tras 6 meses con Venetoclax (Diciembre 2019) presenta, una EMR negativa por CF, en cambio por HTS-IgH clonalidad positiva en un 13,2%, anticipando la recaída clínica que tiene lugar en Marzo del 2020, con positivización de la EMR por CF en un 0,59% de los linfocitos, y un aumento en el número y tamaño de las adenopatías. En este momento, presenta **progresión de la enfermedad**, por lo que se realiza un **trasplante alogénico (Alo-TPH) en Abril 2020** (Fig 1, 2 y 3).
- A los dos meses del Alo-TPH, en Junio 2020 presenta pérdida de quimera completa, con una HTS-IgHV positiva del 18,05%. A los 5 meses del Alo-TPH presenta progresión adenopática sin transformación morfológica y sin infiltración medular. El estudio molecular de la adenopatía, revela una EMR positiva tanto por CF (90%) como por HTS-IgH (90,37%); sorprendentemente, ausencia de las subclonas del gen TP53; ausencia de la del17p y presencia de 8Q24 (MYC) en un 80% de los núcleos. (Fig 1, 2 y 3). En Septiembre de 2020, inicia **6ª línea con Venetoclax/Rituximab (esquema Murano)**.

CONCLUSIONES

Hemos evaluado el reordenamiento IGHV clonal por secuenciación de alto rendimiento, empleando muestras de distinta procedencia tanto al diagnóstico como muestras secuenciales de un paciente diagnosticado de LLC. Empleado tanto el diseño propio de primers para la preparación de librerías y nuestra propia pipeline bioinformática, ha sido posible obtener resultados equiparables a los obtenidos por otras técnicas estandarizadas, como la citometría de flujo y el estudio de quimerismo. El método HTS-IgH fue más sensible en la detección de muestras de seguimiento positivas, indetectables por CF. Por esta razón, la tecnología HTS-IgH desarrollada por nosotros, se propone como nueva técnica para la monitorización de la EMR en la LLC, siendo, de todos modos, necesaria una validación más amplia para su aplicación.

ACKNOWLEDGEMENTS: ACIF/2018/303 (Valencian Government PhD Grant; European Social Fund); GILEAD FELLOWSHIP 2017

Póster 03

Premio mejor comunicación



ANÁLISIS DE SECUENCIACIÓN POR AMPLICONES DE LA CADENA PESADA DE LAS INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA CON EL "IMMCANTATION FRAMEWORK"



Azahara Fuentes¹, Susanna Marquez², Alicia Serrano^{2,5}, Blanca Ferrer², María José Terol², Steven H. Kleinstein^{6,7}, and F Javier Chaves^{1,3,4}

1 Genomics and Genetics Diagnosis Unit, INCLIVA Research Institute, University of Valencia, Valencia, Spain; 2 Departamento de Hematología, Hospital Clínico de Valencia. INCLIVA, Valencia, España; 3 Sequencing Multiplex SL, Valencia, España; 4 Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM); 5 Departamento de Fisiología de la Universidad de Valencia.

6 Interdepartmental Program in Computational Biology and Bioinformatics, Yale University, New Haven, CT 06511. 7 Department of Pathology, Yale School of Medicine, New Haven, CT 06520

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es una neoplasia de células B caracterizada por la expresión en la superficie celular de CD19, CD5 y CD23 [1]. Las guías actuales de diagnóstico radican en el uso de Secuenciación Sanger (SS) para la caracterización del reordenamiento presente junto con el estado mutacional, siendo este uno de los biomarcadores pronósticos más importantes, ya que es estable en el tiempo [2-4]. Nuestro objetivo es desarrollar una aproximación usando Secuenciación de Nueva Generación (NGS) con un método de análisis que permita determinar el clon de Ig predominante y estudiar en profundidad la presencia de subclonas así como el perfil mutacional de cada paciente.

MÉTODOS

Usando herramientas del "Immcantation Framework" (<http://immcantation.org>), hemos creado una pipeline de análisis para la caracterización de clones de células B. Este se divide en tres bloques: preprocesado, anotación y clustering (Fig.1).

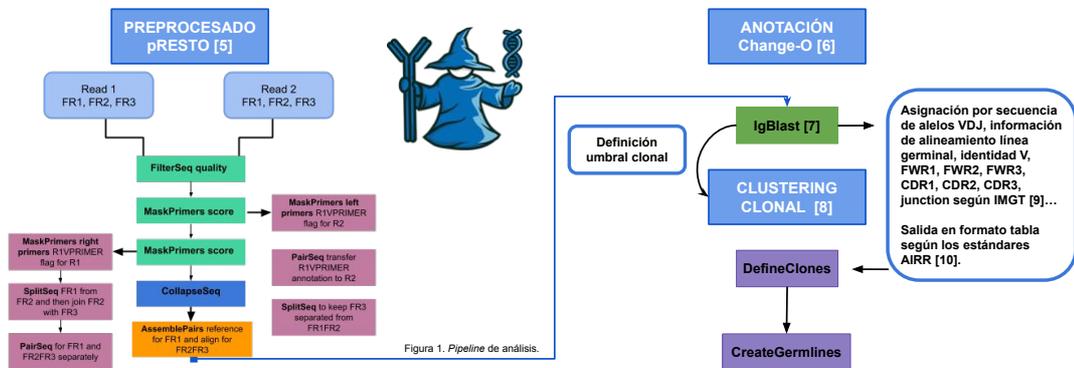


Figura 1. Pipeline de análisis.

RESULTADOS

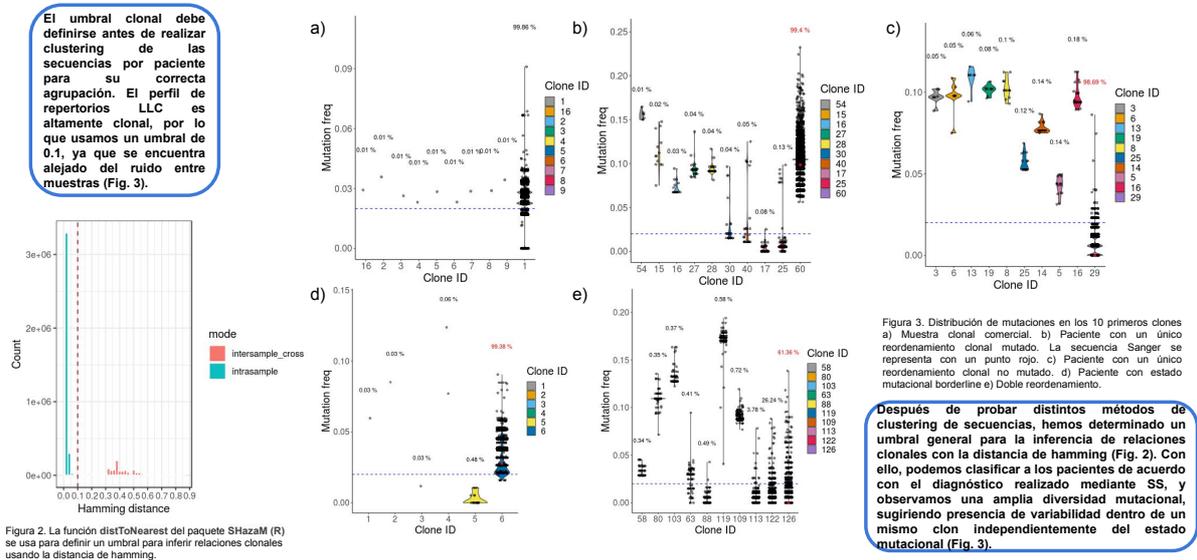


Figura 3. Distribución de mutaciones en los 10 primeros clones a) Muestra clonal comercial. b) Paciente con un único reordenamiento clonal mutado. La secuencia Sanger se representa con un punto rojo. c) Paciente con un único reordenamiento clonal no mutado. d) Paciente con estado mutacional borderline e) Doble reordenamiento. Después de probar distintos métodos de clustering de secuencias, hemos determinado un umbral general para la inferencia de relaciones clonales con la distancia de hamming (Fig. 2). Con ello, podemos clasificar a los pacientes de acuerdo con el diagnóstico realizado mediante SS, y observamos una amplia diversidad mutacional, sugiriendo presencia de variabilidad dentro de un mismo clon independientemente del estado mutacional (Fig. 3).

CONCLUSIONES

Nuestro objetivo es desarrollar un flujo de análisis completo para la caracterización completa del locus IGH en neoplasias de células B, con uso potencial para diagnóstico. Por ello, estamos desarrollando un método de secuenciación del locus IGH en pacientes con LLC, con amplicones por PCR multiplex y ajustando el análisis con herramientas y pipelines disponibles de la suite "Immcantation".

[1] Chiorazzi, N., Chen, S.-S. & Rai, K. R. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* (2020) doi:10.1101/cshperspect.a035220.
 [2] Hamblin, T. J., Davis, Z., Gardiner, A., Oscier, D. G. & Stevenson, F. K. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **94**, 1848–1854 (1999).
 [3] Damle, R. N. et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **94**, 1840–1847 (1999).
 [4] Hallek, M. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* **131**, 2745–2760 (2018).
 [5] Vander Heiden, J. A. et al. pRESTO: a toolkit for processing high-throughput sequencing raw reads of lymphocyte receptor repertoires. *Bioinformatics* **30**, 1930–1932 (2014).
 [6] Gupta, N. T. et al. Change-O: a toolkit for analyzing large-scale B cell immunoglobulin repertoire sequencing data. *Bioinformatics* **31**, 3356–3358 (2015).
 [7] Ye, J., Ma, N., Madden, T. L. & Ostell, J. M. IgBLAST: an immunoglobulin variable domain sequence analysis tool. *Nucleic Acids Res.* **41**, W34–40 (2013).
 [8] Gupta, N. T. et al. Hierarchical Clustering Can Identify B Cell Clones with High Confidence in Ig Repertoire Sequencing Data. *J. Immunol.* **198**, 2489–2499 (2017).
 [9] IMGT, the International Immunogenetics Database. "2002. Human Immunology. [https://doi.org/10.1016/s0198-8859\(02\)00375-0](https://doi.org/10.1016/s0198-8859(02)00375-0).
 [10] Vander Heiden, J. A. et al. AIRR Community Standardized Representations for Annotated Immune Repertoires. *Front. Immunol.* **9**, 2206 (2018).

AGRADECIMIENTOS: ACIF/2018/303 (Beca predoctoral de la Generalitat Valenciana; Fondo social Europeo); Proyecto GILEAD 2017



Póster 04

IMPACTO PRONÓSTICO DEL RATIO NEÚTRÓFILO/LINFOCITO EN EL MIELOMA INDOLENTE (SMOLDERING)

Olga Mompel, Patricia López-Menargues, Marisol Uribe, Rocío García-Serra, Cristina Játiva, Pedro Pérez, Mónica Roig, Francisco Ibáñez, M^ª José Lis, María López-Pavía, Armando Mena, Carmen Amorós, Rosa Collado, M^ª Teresa Orero, Fernando Hernández, Mariano Linares
Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Introducción: El mieloma indolente o smoldering (SMM) es una forma poco frecuente de presentación (15%). Aunque clásicamente la actitud frente al SMM ha sido expectante hasta su progresión, en los últimos años con el advenimiento de más opciones terapéuticas se plantea adoptar un tratamiento más activo desde el diagnóstico. Por ello se ha incrementado el interés en detectar factores pronósticos que puedan predecir su progresión. El ratio neutrófilo/linfocito (RNL) ha mostrado valor pronóstico en pacientes con mieloma activo, pero no ha sido estudiado en pacientes con SMM.

Objetivos: Estudiar el posible valor pronostico del ratio N/L sobre la supervivencia en pacientes con SMM así como sobre el riesgo de progresión a mieloma activo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre 1995 y 2018, 323 pacientes han sido diagnosticados de mieloma en nuestro servicio, 43 de los cuales debutaron como SMM y son el objeto de este estudio. Valoramos retrospectivamente los siguientes datos al diagnóstico: edad, sexo, parámetros del hemograma, niveles de albúmina, creatinina, calcio, LDH, componente M en suero, ratio de cadenas ligeras libres en suero, beta-2 microglobulina y porcentaje de células plasmáticas en médula ósea. Estudiamos el tiempo de evolución a mieloma activo y la supervivencia global.

Estadística: las variables categóricas se compararon mediante test de Fisher o Chi-cuadrado y las cuantitativas mediante la U de Mann-Whitney. El nivel óptimo de cut-off del RNL para desarrollar progresión o mortalidad se calculó utilizando curvas ROC. La supervivencia se estudió por el método de Kaplan-Meier con la utilización del test de Log-Rank para determinar diferencias y se empleó la regresión de Cox para determinar el Hazard Ratio. La incidencia acumulada de progresión a mieloma activo se estudió valorando la mortalidad por causas diferentes al mieloma como riesgo competitivo y las diferencias se compararon mediante el test de Gray.

RESULTADOS

El RNL era significativamente inferior en los pacientes con SMM (mediana 1,73; intervalo 0,56-12,25) que en los 280 pacientes con mieloma activo (mediana 2,14; intervalos 0,4-24,7) (U de Mann-Whitney: $p=0,009$).

El punto de corte óptimo del RNL para predecir mortalidad era de 2,06. En la tabla 1 se muestran los valores al diagnóstico de los pacientes con RNL por encima y por debajo del punto de corte, sin que se observen diferencias significativas entre ellos.

Con una mediana de seguimiento de 64 meses, 32 pacientes han muerto, 20 de ellos por causas ajenas al mieloma y 12 tras progresar a mieloma activo. La supervivencia global fue significativamente más prolongada en pacientes con $RNL \geq 2$ (mediana 82 meses IC95% 63-100) que en los pacientes con RNL bajo (mediana 51, IC95% 35-67) (Log-Rank: $p=0,002$). Se muestra en la figura 1.

Se observó progresión a mieloma activo en 19 pacientes. El punto óptimo de corte del RNL para detectar a los pacientes con progresión fue de 2,6, aunque sólo 8 pacientes superaban ese nivel. Dada la elevada mortalidad por causas ajenas al mieloma se consideró ésta como riesgo competitivo para estudiar la influencia pronóstica del RNL sobre la progresión. La IC de progresión fue significativamente superior en los pacientes con $RNL > 2,6$ (0,69 a los 2 años; IC 0,11-0,93) que en los pacientes con niveles inferiores (0,19, IC 0,08-0,34) (Test de Gray $p=0,002$). Se muestra en la figura 2.

	RNL < 2	RNL ≥ 2	Valor p
Edad	76 (48 – 86)	75 (54 – 84)	0,791
Sexo H/M	18/10	12/4	0,521
Albúmina	3,6 (2,4 – 4,5)	3,6 (2,5 – 4,5)	0,878
Beta-2 mic.	2737 (1309-10029)	3244 (1937-19176)	0,530
LDH	279 (178-424)	282 (174-658)	0,613
Hemoglobina	12,3 (9,1-14,9)	11,9 (9,3-14,8)	0,894
Plaquetas	199 (44-323)	160 (119-450)	0,971
Calcio	9,5 (6,2-11,4)	9,9 (8,7-10,8)	0,111
Componente M	2,6 (0,13-5,29)	2,8 (0,87-4,3)	0,589
CLL suero	157 (43-777)	160 (115-447)	0,851
% Plasmáticas MO	16 (5-45)	14 (6-94)	0,837

TABLA 1. CORRELACIÓN RNL CON DIFERENTES VARIABLES AL DIAGNÓSTICO

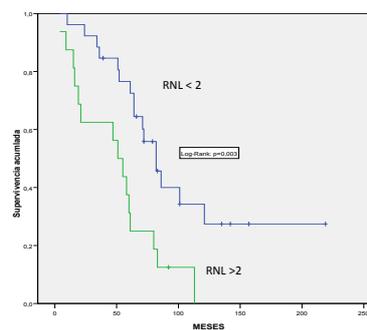


FIG.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN RNL

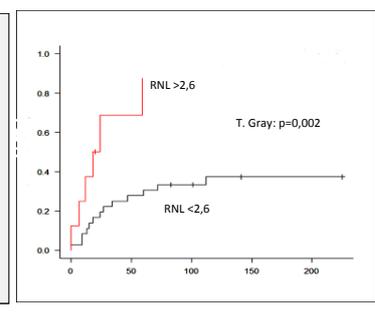


FIG 2. INCIDENCIA ACUMULADA DE PROGRESION SEGÚN RNL

CONCLUSIONES

1. En los pacientes con SMM se observan niveles inferiores de RNL al diagnóstico que en pacientes con mieloma activo, pero al igual que en éstos, su elevación se asocia a un pronóstico adverso sobre la supervivencia global.
2. Los niveles elevados de RNL muestran un incremento en el riesgo de progresión de SMM a mieloma activo pero sólo permite detectar un número reducido de pacientes.

Póster 05



LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA: REVISIÓN DE 4 CASOS

Jiménez Castillo M; Meseguer Martínez E; Francés Aracil E; Cortés Ortega OS; Cejalvo Andújar MJ; Donato Martín E; Fernández Llavador MJ; Fernández Zazoso M; García Fera A; Gómez Beltrán E, Juan Marco ML; Legarda Campos M; López Cruz I; Marco Buares JE; Orenes Vera AV; Ribas García P; Serrano Maestro A; Tolosa Muñoz A; Sayas Lloris MJ.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

INTRODUCCIÓN

La linfocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome de inflamación sistémica que puede ser consecuencia de un defecto genético del sistema inmunológico (primario) o desencadenado por un proceso infeccioso, neoplásico o autoinmune (secundario). Es más frecuentes en niños, pero puede presentarse a cualquier edad. La relación entre hombres y mujeres es similar. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas. Se caracteriza con mayor frecuencia por la presencia de fiebre, citopenias, organomegalias, exantema cutáneo, insuficiencia hepática y coagulopatía.

El tratamiento debe iniciarse de forma precoz por ser una entidad potencialmente mortal. La terapia contra la hiperinflamación se basa en agentes inmunosupresores (corticosteroides y ciclosporina) y quimioterapia (etopósido). Los protocolos actuales vigentes son HLH-1994 y HLH-2004, que se diferencian en la administración temprana de la ciclosporina en el último caso. En los casos de HLH secundarios es fundamental el diagnóstico precoz y tratamiento concomitante de la causa desencadenante.

OBJETIVOS

Estudio descriptivo cuyo objetivo es analizar los pacientes diagnosticados de HLH secundario en nuestro centro evaluando la forma de presentación, criterios diagnósticos y manejo terapéutico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Evaluamos los pacientes diagnosticados de HLH secundario en nuestro centro en los años 2019-2020. Se han incluido cuatro pacientes. Los datos analizados han sido: edad, etiología, clínica de debut, criterios diagnósticos según el estudio HLH 2004, histopatología, tratamiento, recaída y estatus actual (tabla 1).

Tabla1. Características demográficas, criterios diagnósticos y tratamiento.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo/Edad (años)	Varón/78	Varón/48	Mujer/62	Varón/27
Etiología	Leishmaniasis visceral	Linfoma Hodgkin clásico estadio IV-B	Enfermedad de Still	Lupus eritematoso sistémico
Clínica debut	Síndrome constitucional	Síndrome constitucional	Síndrome constitucional, dolor abdominal y exantema macular difuso	Astenia, artralgias, dolor abdominal, eritema malar y alopecia
Fiebre ≥ 38.5°C	Sí	Sí	Sí	Sí
Esplenomegalia	Sí	Sí	Sí	Sí
Citopenias*	Neutropenia y trombocitopenia	Anemia y trombocitopenia	Anemia y trombocitopenia	Anemia y trombocitopenia
Hipertrigliceridemia [‡]	No	Sí	Sí	Sí
Hipofibrinogenemia [‡]	Sí	No	No	No
Hemofagocitosis	No	No	Sí	No
Actividad celular NK disminuida	ND	ND	ND	ND
Ferritina > 500 UI/L	Sí	Sí	Sí	Sí
CD 25 soluble elevado (cadena alfa de receptor soluble IL-2) [§]	ND	ND	2192 UI/L	974 UI/L
Histología	Leishmaniasis en médula ósea	Linfoma Hodgkin clásico tipo celularidad mixta	Linfadenitis necrotizante	Linfadenitis necrotizante
Tratamiento HLH	Protocolo HLH 2004	Protocolo HLH 2004	Protocolo HLH 2004	Protocolo HLH 2004
Tratamiento causa secundaria	Anfotericina B liposomal	ABVD	Anakinra	Anakinra+ hidroxocloroquina
Recaída	No	No	Sí	No
Estatus actual	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo

*Anemia (Hb < 9 g/dl), trombocitopenia (< 100 x 10e9/L), neutropenia (< 1,0 x 10e9/L); ‡ triglicéridos en ayunas > 265 mg/dl; § fibrinógeno < 150 mg/dl; § elevación CD25 soluble dos desviaciones estándar por encima del valor de referencia ajustado a edad.

RESULTADOS

Los pacientes incluidos en esta serie fueron 3 varones y 1 mujer, con edad media 53,5 años (27-78 años). Los 4 casos fueron secundarios a: 1 leishmaniasis visceral, 1 linfoma Hodgkin, 1 enfermedad de Still, 1 lupus eritematoso sistémico. La clínica de presentación fue inespecífica, predominando el síndrome constitucional. El diagnóstico se basó en los criterios diagnósticos según el estudio HLH-2004. Los 4 pacientes presentaban los 2 criterios clínicos, esplenomegalia y fiebre ≥ 38.5°C. Los 4 pacientes cumplían el criterio de presencia de citopenias (≥ 2/3 líneas afectas en sangre periférica) y ferritina >500 UI/L. El recuento de triglicéridos en ayunas > 265 mg/dl se detectó en 3 pacientes, en cambio un solo paciente presentó hipofibrinogenemia. La visualización de hemofagocitosis en médula ósea solo se evidenció en el paciente con HLH secundario a enfermedad de Still. La actividad celular NK no pudo cuantificarse, por no disponer de esta técnica en nuestro centro. La cadena alfa del receptor soluble IL-2 se midió en 2 pacientes, sin llegar a cumplir criterio diagnóstico. El diagnóstico histológico fue inespecífico en 2 pacientes (linfadenitis necrotizante), en 1 paciente fue compatible con linfoma Hodgkin clásico tipo celularidad mixta y en 1 paciente se objetivó la presencia de leishmaniasis en médula ósea. Todos los pacientes cumplían al menos 5 de los 8 criterios diagnósticos según el estudio HLH-2004.

Los 4 pacientes fueron tratados según el protocolo HLH-2004. Cada paciente recibió el tratamiento específico de la causa secundaria (anfotericina B liposomal, ABVD, anakinra e hidroxocloroquina). 1 paciente presentó recaída precoz manifestada como deterioro clínico y elevación de ferritina, por lo que se reinició tratamiento según protocolo HLH-2004. Ningún paciente ha fallecido.

CONCLUSIONES

La HLH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmune excesiva que provoca afectación multiorgánica grave. El diagnóstico de sospecha es crucial para iniciar de forma precoz el tratamiento. Los regímenes terapéuticos según los protocolos HLH-1994 y HLH-2004 han aumentado considerablemente la supervivencia de esta entidad.

Bibliografía:

1. La Rosée P, Home AC, Hines M, Von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2019; 133 (23): 2465-2477.
2. George M.R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. Journal of Blood Medicine. 2014; 5(69): 69-86.

Póster 06

Premio mejor comunicación

INHIBIDORES PD-1 EN LINFOMA DE HODGKIN COMO TRATAMIENTO PRE Y POST TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (alo-TPH). EXPERIENCIA DE UN CENTRO.



INCLIVA | VLC
Instituto de Investigación Sanitaria

E. Algar¹, A. Pérez¹, JC Hernández-Boluda^{1,2}, R. Hernani¹, MJ. Terol^{1,2}, AI. Teruel¹, A. Saus¹, B. Ferrer¹, JL. Piñana¹, C. Carretero¹, C. Solano^{1,2}.
¹Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valencia- Instituto de investigación INCLIVA. ²Universidad de Valencia.

INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Hodgkin (LH) se caracteriza por la presencia de células de Reed-Sternberg (<5% de la celularidad) rodeadas de un microambiente tumoral que pueden expresar ligandos PD-L1 y PD-L2. Estos ligandos se unen y activan la proteína de superficie PD-1, la cual actúa como punto de control inmunitario inhibiendo la activación de las células implicadas en la respuesta inmune (linfocitos T, B y células NK) consiguiendo la evasión tumoral del sistema inmune. Los anti PD-1 (Nivolumab y Pembrolizumab) son anticuerpos monoclonales que bloquean la interacción entre el receptor PD-1 y los ligandos PD-L1 y L2, potenciando la respuesta inmune antitumoral. La terapia anti PD-1 pre y post aloTPH, presenta una elevada tasa de respuesta y una toxicidad controlable en la mayoría de casos. El objetivo de este estudio es analizar de forma retrospectiva el uso esta terapia en pacientes con LH tanto previa como posteriormente al trasplante alogénico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis descriptivo retrospectivo unicéntrico de un total de 15 pacientes con diagnóstico de LH que han recibido tratamiento con anti PD-1 previamente al trasplante alogénico y un paciente lo recibió post alo-TPH en el HCUV desde marzo de 2016 a septiembre 2020.

Tabla 1. Características LH de los pacientes que reciben anti PD-1 pre aloTPH

Características patología base	Nivolumab N=12	Pembrolizumab N=3
Clasificación histológica, N(%)		
- Esclerosis Nodular	11 (92)	3 (100)
- Celularidad mixta	1 (8)	
Estadio al diagnóstico III-IV, N(%)	9 (75)	0 (0)
TASP previo, N(%)	11 (92)	3 (100)
Tiempo diagnóstico a TASP, días*	217 (445-1575)	673 (518-687)
Nº líneas previas a TASP *	2 (2-4)	5 (3-5)
Situación preTASP, N(%)		
- 1º/2º RC	6 (54)	1 (33)
- 1ºRP	5 (46)	0
- EE/PE	0	2 (67)
Valoración +90 TASP, N(%)		
- RC	8 (72)	3 (100)
- PE	3 (28)	0 (0)
Mantenimiento Brentuximab postTASP	5 (45)	0 (0)
Recaída postTASP	11 (100)	0 (0)
Tiempo recaída desde TASP, días*	215 (75-2163)	
Tiempo de TASP a anti PD1 días *	309 (96-2330)	131 (33-153)
Tiempo de anti PD1 a aloTPH, días*	110 (35-125)	287 (182-348)
Valoración respuesta anti PD1,		
- RC	7 (58)	0
- RP	1 (8)	0
- PE/refractariedad	4 (34)	3 (100)

Tabla 2. Características trasplante alogénico (tras recibir anti PD-1)

Características TALOG	Nivolumab N=12	Pembrolizumab N=3
Nº ciclos Nivolumab *	8 (2-11)	6 (5-8)
Nº líneas previas aloTPH *	4 (3-6)	5 (3-5)
Situación preTALOG		Tandem 156 (149-195)
- RC	8 (66)	3 (100)
- RP	4 (34)	0
Sorror ≥3	6 (50)	2 (67)
Donante		
- Familiar HLA idéntico	4 (34)	2 (67)
- Haploidéntico	8 (66)	1 (33)
Acondicionamiento intensidad reducida	12 (100)	3 (100)
Acondicionamiento		
- Ciclofosfamida Fludarabina Busulfán	8 (66)	1 (33)
- Fludarabina Busulfán	3 (25)	2 (67)
- Fludarabina Melfalán	1 (9)	0
PFX EICR ciclofosfamida	10 (83)	3 (100)
Injerto		
- N>1000	12 (100)	3 (100)
- Tiempo desde aloTPH, días*	20 (17-29)	18 (17-26)
- Plaquetas >50000	9 (75)	3 (100)
- Tiempo desde aloTPH, días*	28 (13-49)	58 (33-70)

Tabla 3. Complicaciones aloTPH en paciente que reciben anti PD-1 pre aloTPH

N=12 Complicaciones aloTPH	Nivolumab N=12	Pembrolizumab N=3
SOS	4 (33)	2 (67)
Gravedad SOS grave/muy grave	2 (50)	1 (50)
Tiempo desde aloTPH, días*	25 (21-84)	32 (media)
Cistitis hemorrágica	4 (33)	0
- Grado 2-3	2 (50)	
Tiempo desde aloTPH, días*	28 (20-40)	
EICR agudo	9 (75)	0
- Grado II-IV	6 (66)	
- Grado III-IV	2 (22)	
- Respuesta EICR	8 (88)	
Tiempo desde aloTPH, días*	30 (6-147)	
EICR crónico	4 (66)	1 (33)
- Moderado – grave	3 (74)	1 (100)
Tiempo desde aloTPH, días*	174 (135-266)	
Infección CMV	6 (50)	1 (33)
- Tratamiento preemptivo	3 (50)	0
Tiempo desde aloTPH, días*	31 (9-217)	12
Complicación inmunitaria	3 (25)	2 (33)
Tiempo seguimiento, días*	536 (25-1541)	
Respuesta aloTPH 12m	7 (100)	3 (100)
Exitus	1 (8)	0

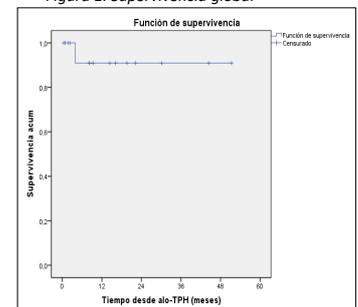
* Mediana

Sólo un paciente recibió Nivolumab ante recaída post aloTPH (<12meses), alcanzando RC (2 ciclos) y presentando reactivación del EICR crónico.

RESULTADOS

- 11 pacientes (92%) habían recibido un TASP previo al Nivolumab. 3 pacientes recibieron Pembrolizumab pre-TASP siendo todos refractarios, precisando tratamiento de rescate y posteriormente TPH auto-alo en tándem.
- Complicaciones post aloTPH: un 40% presentan SOS tardío, un 60% EICR agudo (22% grado III-IV), un 33% EICR crónico (moderado-grave 80%). El 33% de los pacientes desarrollaron una complicación inmunitaria asociada al inhibidor de checkpoint.
- La SG a 1 año post alo-TPH es de 90,9%.

Figura 1. Supervivencia global



CONCLUSIONES

- Los anti PD-1 (Nivolumab y Pembrolizumab) son eficaces y seguros en el tratamiento de LH refractario.
- Se asocian a toxicidades inmunomediadas, reversibles en la mayoría de los casos con una detección y manejo precoz.
- Han demostrado una elevada eficacia en pacientes multitratados, obteniendo quimiosensibilidad y posibilidad de aloTPH aumentando la SG y SLP.
- Los inhibidores anti PD-1 parecen sensibilizar a los pacientes a esquemas de quimioterapia posteriores.
- La administración de anti PD-1 pre aloTPH se ha asociado a una mayor incidencia de EICR, es importante tener en cuenta el intervalo de tiempo entre anti PD-1 y aloTPH (se recomiendan 12 semanas) y considerar ciclofosfamida como profilaxis de la EICR.

Póster 07

TROMBOCITOPENIA ALOINMUNE FETAL Y NEONATAL: A PROPOSITO DE 2 CASOS.

Buelvas de la Ossa Katuska; Mas Esteve Maria; Claros Barrachina Nuria; Trejos Carvajal Margarita; Torres Macías Monica; Freixes García Alejandro; Carrascosa Mastell Patricia; García Boyero Raimundo; Fernández-Delgado Momparler Manuel; Linares Latorre Maria Dolores; Feiria Alberte Carmen; Serrano Picazo Luis; Clavel Pia Juana; Gascón Buj Adriana; Cañigral Ortiz Carolina; Cañigral Ferrando Guillermo.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón

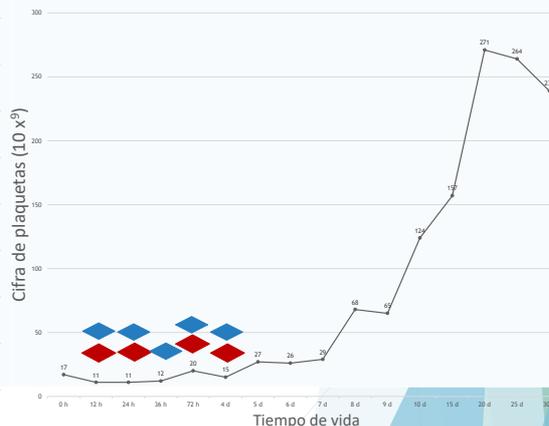
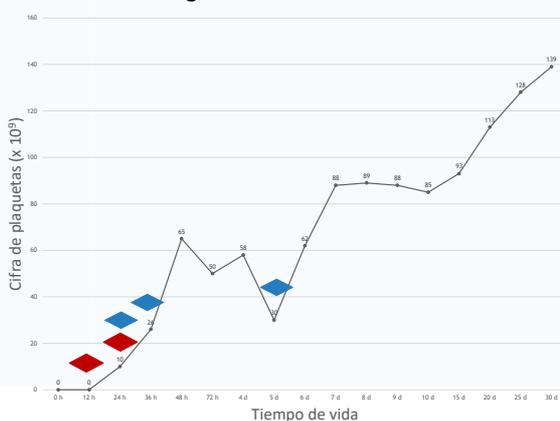
Introducción y Objetivo: La trombocitopenia aloinmune fetal y neonatal (TAIFN) es la causa más frecuente de trombopenia grave en el recién nacido. Se define como el resultante de la inmunización de la madre frente a antígenos plaquetarios (HPA) del feto. Los anticuerpos más frecuentes son anti HPA 1a (75% de casos), anti HPA 1b (2-3%) en mujeres predispuestas (HLA DRB3) o HPA 5b. La función plaquetaria permanece relativamente normal y su complicación más grave es la hemorragia intracraneal (HIC), que ocurre hasta en un 30 % de casos, con un 10 % de mortalidad. El diagnóstico precoz puede permitir administrar un tratamiento eficaz basado en la transfusión de plaquetas de fenotipo HPA compatible, esteroides o inmunoglobulinas endovenosas (Ig EV). Nuestro objetivo es describir 2 casos de TFNA diagnosticados en nuestro centro en un período de 4 años.

Material y Métodos: Se analiza el período entre 2017 y 2020 para describir los casos diagnosticados de TNFA en un único centro para conocer las características clínicas y diferentes variables implicadas en el diagnóstico, evolución y tratamiento.

	Caso 1	Caso 2
Antecedentes de interés	3 ^o gestación (2 abortos) Madre sana.	1 ^o gestación con retraso en crecimiento intrauterino (CIR) tipo 1 Prematuridad (36+6 S) y bajo peso (1780 gr) Madre sana.
Clínica	Petequias y equimosis en zona de venopunción, codos y glúteos.	Petequias
Pruebas complementarias	Plaquetas: 10 x10 ⁹ /L Coagulación: TPr: 1,28 y TTPar: 1,34	Plaquetas: 25 x10 ⁹ /L Coagulación: Normal
Evolución	Recibió transfusión de plaquetas y administración de Ig EV con aumento de cifra de plaquetas, sin complicaciones hemorrágicas.	Descenso hasta 11 x10 ⁹ /L, recibió transfusión plaquetas y de Ig EV, con posterior incremento progresivo, sin complicaciones hemorrágicas.

Grafico 1 y 2:
Evolución de cifra de plaquetas durante la hospitalización.

◆ Transfusión de plaquetas
◆ Igs EV 0,4/kg/día



Diagnóstico	-Fenotipo materno: HPA -1: HPA 1b 1b -Fenotipo neonatal: HPA -1: HPA 1a 1b TAIFN por Ac Anti- HPA 1a	-Fenotipo materno: HPA -1: HPA 1a 1a -Fenotipo neonatal: HPA -1: HPA 1c 1a TAIFN por Ac Anti- HPA 1c
--------------------	--	--

Conclusiones: La TAINF es un entidad de elevada morbimortalidad. Debe sospecharse en todo neonato con plaquetas inferiores a 50 × 10⁹ /L y en fetos con antecedentes familiares. En nuestra experiencia el tratamiento con Ig Ev y transfusión de plaquetas idealmente de donante HPA compatible al igual que recomiendan los expertos constituye la base del tratamiento para los pacientes con TAINF. Sería interesante desarrollar nuevos test de diagnóstico rápido y de fácil aplicación, para poder realizar un diagnóstico y tratamiento precoz que permita evitar o minimizar las complicaciones graves.

Póster 08

ANÁLISIS DEL FACTOR VON WILLEBRAND Y ADAMTS13 COMO MARCADORES DE GRAVEDAD EN PACIENTES CON NEUMONIA Y COVID-19

Ana Marco^{a,b}, Natalia Gutiérrez^{a,b}, Marina Morillas^{a,b}, Pascual Marco^{a,b,c}.

^a Departamento de Trombosis y Hemostasia, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Alicante, España

^b Instituto de investigación biomédica (ISABIAL), Alicante, España.

^c Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España.

INTRODUCCIÓN

Los marcadores de hemostasia están adquiriendo relevancia en el pronóstico y gravedad de los pacientes diagnosticados de COVID-19. La lesión endotelial, asociada a la tormenta de citoquinas, favorece el depósito de fibrina en la microvasculatura pulmonar, con la aparición de eventos tromboticos que pueden comprometer la vida del paciente.

OBJETIVO

Nuestro objetivo es analizar un marcador de lesión endotelial (Factor von Willebrand, FvW) y su inhibidor específicos (ADAMTS13) como indicador de gravedad y pronóstico en los pacientes hospitalizados por COVID-19.

TABLA 1: Comparación de parámetros de hemostasia en los pacientes de UCI vs los ingresados en planta.

	Dímero D (µg/ml)	Fibrinógeno (mg/dl)	ADAMTS13 %	FvW antigénico (%)
UCI (22 pacientes)	4.64 (2.66–11.04)	505 (400–576)	38.85 (26–60)	368.6 (336.3–400)
No UCI (28 pacientes)	0.89 (0.73–2.31)	511 (383–561)	46.5 (40.4–60.9)	279.95 (217.15–345.15)
P valor	<0,05	0,94	<0,05	<0,05

Valores expresados como mediana (p25-p75)

CONCLUSIONES

•El desequilibrio entre el FvW y ADAMTS13 muestra una relación significativa con la gravedad en los pacientes con COVID-19 y puede usarse además como un marcador pronóstico en la evolución de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mancini I et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. JTH 2020; DOI: 10,1111/jth.15191
2. Katneni UK et. Coagulopathy and thrombosis as a result of severe COVID-19 infection: a microvascular focus. TH 2020; 120:1668-1679

Email: marco_anaric@gva.es

Póster 09

IMPACTO PRONÓSTICO DE LOS SUBTIPOS CENTRO GERMINAL Y CÉLULA B ACTIVADA EN LINFOMAS B DIFUSOS DE CÉLULA GRANDE B

Patricia López-Menargues, Olga Mompel, Marisol Uribe, Rocio Garcia-Serra, Cristina Játiva, Mónica Roig, M^a José Lis, Pedro Pérez, Armando Mena, Francisco Ibáñez, María López-Pavía, Carmen Amorós, Rosa Collado, M^o Teresa Orero, Fernando Hernández, Mariano Linares

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Introducción. En el linfoma difuso de célula grande B (LBDCG) la determinación del origen celular por inmunohistoquímica puede tener impacto en la supervivencia, si bien este hecho no se ha confirmado en todas las series. El estudio de la influencia pronóstica del origen celular de LDCGB, centro germinal (CG) vs célula activada (ABC) tanto valorado por inmunohistoquímica por ARN ha mostrado resultados contradictorios. Algunos estudios los linfomas de origen celular han mostrado un pronóstico más favorable mientras que en otros estudios no se ha demostrado.

Objetivo. Investigar el impacto pronóstico del origen celular del LDCGB determinado por inmunohistoquímica siguiendo el algoritmo de Hans en nuestra serie de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Analizamos 103 diagnosticados de LBDCG entre 1997 y 2020, tratados con esquemas de R-CHOP o similares. De estos, 12 pacientes recayeron en el grupo de CG consolidando con auto-TPH 4 pacientes; en el grupo de ABC, 10 pacientes de los cuales 4 consolidaron con auto-TPH. Diferenciamos según el algoritmo de Hans por su origen celular en CG (n=64) y ABC (n=39). Valoramos retrospectivamente los siguientes datos al diagnóstico: edad, sexo, ECOG y se registraron los niveles de, LDH, β 2-microglobulina y estadio Ann-Arbor. Usamos los test de Mann-Whitney y Chi-cuadrado para valorar las diferencias cuantitativas y categóricas, respectivamente, de las variables entre los dos grupos.

La supervivencia se estudió mediante el método de Kaplan Meyer y las curvas de supervivencia se compararon con el test de Log-rank.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características de nuestros pacientes según su origen celular. El análisis no mostró diferencias significativas entre las variables analizadas de edad, sexo, parámetros analíticos al diagnóstico ni en cuanto a la clasificación en los diferentes subgrupos de los índices pronósticos analizados.

Con una mediana de seguimiento de 28 meses no se observan diferencias significativas en la supervivencia global (SG) entre los dos grupos (log Rank p= 0.14). La SG estimada a los 2 años y 5 años en el grupo de origen CG es del 70% para CG (IC 95% 55-81%) y del 57% (IC 95% 40-71%) respectivamente. En el grupo de origen ABC fue de 82% (IC 95% 65-91%) y de 77% (IC 95% 56-89%).

Con respecto a la supervivencia libre de progresión (SLP) tras tratamiento de primera línea tampoco se observan diferencias significativas entre los dos grupos (log Rank p= 0.55), observándose una SLP a los 2 y 5 años de 78% (IC 95% 64-86%) y 69% (IC 95% 50-83%) para el grupo de CG y del 75% (IC 95% 56-87) y 63% (IC 95% 40-80%) para el grupo ABC respectivamente.

	Centro germinal (CG)	Célula activada (ABC)	p
Sexo (H/M)	31/33	19/20	p=0.97
Edad (mediana)	64	68	p=0.63
Beta 2 micro (mediana)	2820	2877	p=0.72
LDH (mediana)	462	459	p=0.71
Estadio >/=3 (n)	36	21	p=0.74
Tipo de respuesta			p=0.69
-No respuesta	5	1	
-Respuesta completa	46	29	
-Respuesta parcial	6	5	
ECOG			p=0.91
-<2	43	17	
->/= 2	20	12	

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE NUESTROS PACIENTES

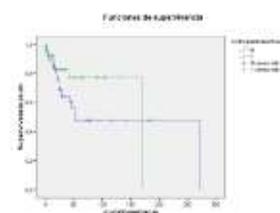


FIGURA 1. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN ORIGEN CELULAR

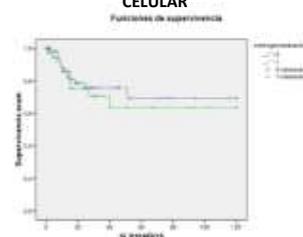


FIGURA 2. SUPERVIVENCIA LIBRE PROGRESIÓN SEGÚN ORIGEN CELULAR

CONCLUSIONES

El estudio de origen celular mediante el algoritmo del Hans en nuestra serie de pacientes no parece tener impacto pronóstico sobre la respuesta al tratamiento ni la supervivencia global ni libre de progresión.



Póster 10

UTILIDAD DE LOS INDICES PRONÓSTICOS DEL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE PARA LA DETECCIÓN DE PACIENTES DE ALTO RIESGO.

Patricia López-Menargues, Olga Mompel, Marisol Uribe, Rocio García-Serra, Cristina Játiva, Mónica Roig, M^a José Lis, Pedro Pérez, Armando Mena, Francisco Ibáñez, María López-Pavía, Carmen Amorós, Rosa Collado, M^o Teresa Otero, Fernando Hernández, Mariano Linares

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Introducción: En los últimos años se han elaborado diferentes índices pronósticos para el linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), entre los que destacan el IPI, el R-IPI, el NCCN-IPI y en nuestro entorno el GELTAMO-IPI que incluye a diferencia de los anteriores la beta-2 microglobulina. Aunque desde la introducción de rituximab se alcanzado mejoría en la respuesta y supervivencia sigue observándose pacientes con curso clínico adversos cuya identificación es fundamental de cara a poder ofrecerles.

Objetivos: Estudiar la reproducibilidad de los índices pronósticos para el LBDCG en nuestra serie de pacientes tratados fuera de ensayos y en especial valorar su capacidad para diferenciar pacientes de alto riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisamos 137 pacientes diagnosticados de LBDCG entre junio de 2004 y junio de 2020, tratados con esquema R-CHOP o similar (39 con adriamicina liposomal y 5 con etopósido asociado). De ellos 29 pacientes recibieron tratamiento de 2^a línea consolidado con auto-TPH en 7 pacientes. Valoramos las características pronósticas al diagnóstico y la supervivencia global. Aplicamos 4 índices pronósticos: IPI, R-IPI, NCCN-IPI y GELTAMO-IPI.

La supervivencia se estudio mediante el método de Kaplan y Meyer y las curvas de supervivencia se compararon con el test de Log-Rank. Se utilizo el método de Cox de riesgos proporcionales para calcular el Hazard ratio.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las principales características pronósticas al diagnóstico de la serie de pacientes. Con una mediana de seguimiento de 25 meses, la mediana de supervivencia global fue de 120 meses (IC 95% 42-198).

La distribución de los pacientes en cada uno de los grupos de riesgo con cada uno de los índices se muestra en la tabla 2. La supervivencia global a 5 años se muestra en la tabla 3, con diferencia significativas en el test de Log-Rank con todos los índices.

El Hazard ratio del grupo de alto riesgo con respecto al bajo fue significativo en todos los índices pronóstico, siendo el del GELTAMO el que mostraba un HR mayor

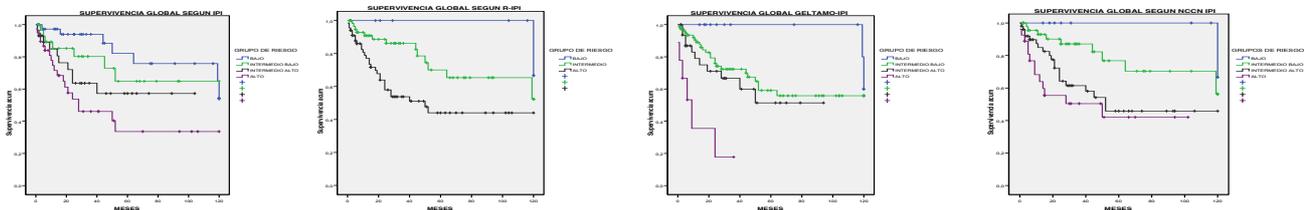


TABLA 1: DATOS AL DIAGNOSTICO

Edad: mediana	Sexo (H/M)	ECOG>2	LDH alta	Estadio III/IV	Beta-2 mic elevada
66 (16-88)	58/79	34(28%)	90 (66%)	88 (64%)	63(45%)

TABLA 3: SUP. GLOBAL A 5 AÑOS POR GRUPOS DE RIESGO CON IC 95%, LOG-RANK Y HAZAR RATIO DE ALTO RIESGO VERSUS BAJO.

	IPI	R-IPI	NCCN-IPI	GELTAMO-IPI
BAJO	0,82 (0,57-0,93)	1	1	1
INTER-BAJO	0,73 (0,47-0,87)	0,74 (0,56-0,86)	0,77(0,55-0,89)	0,65 (0,50-0,76)
INTER-ALTO	0,57 (0,34-0,75)		0,54 (0,37-0,69)	0,51 (0,27-0,71)
ALTO	0,40 (0,22-0,58)	0,47(0,33-0,61)	0,42 (0,20-0,63)	0,18 (0,01-0,53)
Long-Rank; p	0,002	0,002	0,002	<0,001
R, Cox: HR y valor de p	4,3 (1,8-10,5) 0,001	7,64 (1,0-57,8) 0,049	10,9 (1,4-86,6) 0,024	22,9 (4,3-121,3) <0,001

TABLA 2: DISTRIBUCION POR GRUPOS DE RIESGO

	IPI	R-IPI	NCCN-IPI	GELTAMO-IPI
BAJO	39 (28%)	8 (6%)	10 (7%)	15 (11%)
INTER-BAJO	31 (23%)	62 (45%)	48 (35%)	81 (59%)
INTER-ALTO	29 (21%)		52 (38%)	32 (23%)
ALTO	38 (28%)	67 (49%)	27 (20%)	9 (7%)

CONCLUSIONES

- La aplicación de los índices pronósticos a nuestra serie de pacientes en “vida real” reproduce en líneas generales los estudios previos.
- El índice GELTAMO IPI es el que permite diferenciar mejor a los pacientes de alto riesgo con mayor HR con respecto a los de bajo riesgo a pesar de englobar un número reducido de casos.



Póster 11

A PROPÓSITO DE UN CASO: ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DEL PACIENTE GRAVE CON MÚLTIPLES FACTORES DE RIESGO HEMORRÁGICO Y TROMBÓTICO

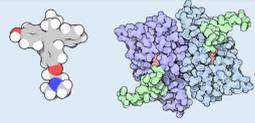
Asensi Cantó P., Belloch Ripollés V., Blanquer A., Ferrando Gosp F., De la Rubia Comos J. y Bonnad Boix S.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia)

INTRODUCCIÓN

El tratamiento anticoagulante debe adaptarse no solamente a cada paciente sino a los diferentes eventos clínicos que van apareciendo en la evolución de un mismo paciente y que modifican sus riesgos de hemorragia y trombosis.

Presentamos el caso de una paciente en la que la sucesión de diferentes fenómenos hemorrágicos y trombóticos motivaron un seguimiento cercano tanto por la Unidad de Hemostasia y Trombosis como múltiples actuaciones por Radiología Intervencionista, Neurocirugía y Cardiología.

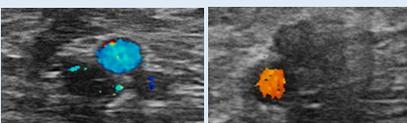
DESCRIPCIÓN DEL CASO



Molécula de tamoxifeno y receptor de estrógenos

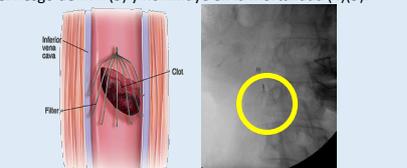
El tratamiento con tamoxifeno supone un mayor riesgo (riesgo relativo 3,5) de enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar) durante los 2 primeros años tras el tratamiento (1).

Ecografía-doppler miembro inferior izquierdo. Trombosis vena femoral.

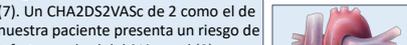


La enfermedad tromboembólica venosa tiene un 20% de recurrencias en los dos primeros años tras suspender la anticoagulación (3).

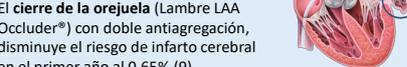
La colocación de un filtro de vena cava reduce el riesgo de TEP en pacientes no anticoagulados (4) pero puede aumentar el riesgo de TVP (5) y no influye en la mortalidad (4)(5).



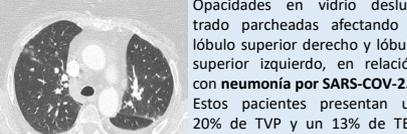
La fibrilación auricular se relaciona con un aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular: RR de 5,7 en mujeres (7). Un CHA2DS2VASc de 2 como el de nuestra paciente presenta un riesgo de infarto cerebral del 2% anual (8).



El cierre de la orejuela (Lambre LAA Occluder®) con doble antiagregación, disminuye el riesgo de infarto cerebral en el primer año al 0,65% (9).



Opacidades en vidrio deslustrado parcheadas afectando a lóbulo superior derecho y lóbulo superior izquierdo, en relación con neumonía por SARS-COV-2. Estos pacientes presentan un 20% de TVP y un 13% de TEP (10).



Basal
Año nacimiento: 1957.
Obesidad (100kg). HTA

2005
Cáncer ductal de mama
Tratado con quimioterapia (adriamicina y ciclofosfamida x4), radioterapia (50Gy), hormonoterapia (tamoxifeno) y cirugía. Tras este tratamiento, libre de enfermedad.

2009
Noviembre
Hemorragia cerebral parenquimatosa
Requirió 1 mes de ingreso en UCI.
Al alta: enoxaparina 40 mg/24h 10 días

Diciembre
TVP bilateral venas femorales
Se coloca **filtro vena cava**
Al alta: enoxaparina 50 mg/12h.

2010
Enero de 2010 - mayo 2018
Múltiples embolizaciones percutáneas MAV

Marzo
Fibrilación auricular
Desencadenada durante la retirada del filtro de vena cava.
Al alta: enoxaparina 50 mg/12h.

2018
Abril
Accidente isquémico transitorio

Mayo
Hematoma subagudo frontal derecho
En RM de control tras embolización.

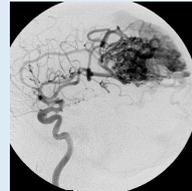
13 de julio
TVP bilateral venas femorales
Se coloca **filtro de vena cava definitivo**.
Al alta: enoxaparina 40 mg/24h.

30 de julio
TVP femoral derecha
Al alta: dabigatran 150 mg/12h.

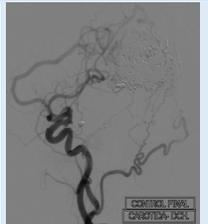
2020
Mayo
Exéresis MAV

Diciembre
Cierre orejuela aurícula izquierda
Se suspende dabigatran. Se inicia doble antiagregación (ácido acetilsalicílico 100 mg/día y clopidogrel 75 mg/día)

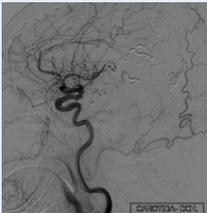
2021
Enero
Neumonía SARS-COV-2
Al alta: dabigatran 150 mg/día

TC cerebral (izquierda). Hemorragia intra parenquimatosa parietal posterior derecha abierta a ventrículos. Adyacente a la hemorragia se observa aumento de densidad en parénquima cerebral con pérdida de diferenciación cortico-subcortical, no pudiéndose descartar una lesión subyacente. Arteriografía diagnóstica (derecha). Se demuestra la presencia de una **malformación arterio-venosa (MAV)** con participación, entre otras, de la arteria cerebral media. Asimismo, se detecta la presencia de varios aneurismas (2-3 mm) en sífon carotídeo. Las MAV cerebrales tienen un riesgo global de sangrado del 3% anual (2).

TC de control (izquierda). Tras 11 embolizaciones se aprecia el acúmulo del material de embolización. Arteriografía tras 14 embolizaciones (derecha). Se consigue una desvascularización significativa del nido. La **embolización percutánea** reduce el riesgo de sangrado anual de la MAV del 3% al 0,96% (6).




La arteriografía confirma la **resección completa de la MAV**. La resección quirúrgica reduce el riesgo de sangrado anual de la MAV al 0,18% (6).

CONCLUSIÓN

El manejo del riesgo trombótico y hemorrágico es una ecuación compleja a la que se pueden incorporar una gran número de variables. Los casos complicados necesitan un seguimiento más cercano y, siempre que sea posible, se benefician de un abordaje multidisciplinar. Por último, estos casos difíciles aportan un gran valor docente y constituyen un impulso para la optimización de la terapia anticoagulante y el desarrollo de nuevas técnicas diagnóstico/terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: A Danish population-based cohort study. *Cancer*. 2009; **2**. A. Solomon, R., Sander Connolly E. Arteriovenous Malformations of the Brain. *N Engl J Med*. 2017;376:1859-66. **3**. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012; **4**. Ho KM, Rao S, Honeybul S, Zellweger R, Wibrow B, Lipman J, et al. A Multicenter Trial of Vena Cava Filters in Severely Injured Patients. *N Engl J Med*. 2019; **5**. Decousus H, Leizorovic A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A Clinical Trial of Vena Caval Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism in Patients with Proximal Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 1998; **6**. Van Beijnum J, Van Der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GE, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2011; **7**. Michaud GF, Stevenson WG. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(4):353-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33503344>. **8**. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012; **9**. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrolia J, Camm AJ, Lip GYH, et al. EHRA/EACPI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - An update. *Europace*. 2020;22(2):184. **10**. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020; **IMÁGENES**

1. Imagen tamoxifeno y receptor de estrógenos. <https://pub101.rcsb.org/motm/45> **2**. Imagen filtro cava. <https://www.mountnittanny.org/articles/healthsheets/5650> **3**. Imagen dispositivo cierre orejuela. <https://www.hpkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/left-appendage-closure-procedures>. **4**. Imagen resección MAV. A. Solomon, R., Sander Connolly E. Arteriovenous Malformations of the Brain. *N Engl J Med*. 2017;376:1859-66

Póster 12

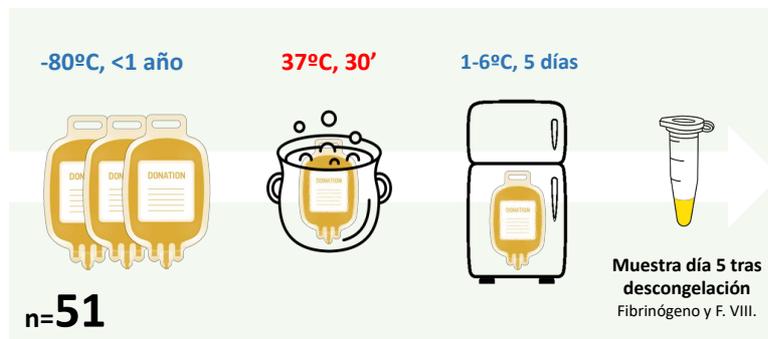
FACTORES DE LA COAGULACIÓN EN PLASMA DESCONGELADO

Asensi Cantó P., Solís Ruiz J., Lloret Madrid P., Navarro Vicente I., Gómez Seguí I., De la Rubia Comos J. y Solves Alcaína P.
Servicio de Hematología y Hemoterapia - Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia)

INTRODUCCIÓN

- En una situación de transfusión masiva, asociar transfusiones de plasma y plaquetas a la transfusión de hematíes conlleva un mejor pronóstico (1). Asimismo, reducir el tiempo hasta la administración de los componentes sanguíneos mejora la supervivencia de los pacientes con hemorragia masiva (2).
- La temperatura de almacenamiento de hematíes (2-6°C) y de plaquetas (20-24°C) permite disponer de ellos rápidamente. El plasma, en cambio, ha de almacenarse congelado a una temperatura inferior a -18°C y necesita ser descongelado (30 minutos a 37°C) para poder infundirse. Si no se transfunde en las primeras 24 horas, el plasma ha de etiquetarse como *Plasma Descongelado* y su caducidad puede extenderse hasta los 5 días desde la descongelación (3). Controles de calidad internos previos en nuestro centro no permitieron alargar la caducidad más allá de las 48h., lo que implica que en torno al 9% de los plasmas descongelados caducan sin llegar a transfundirse.
- El objetivo de este estudio es medir los factores de la coagulación en el 5º día tras la descongelación en plasma fresco descongelado inactivado con azul de metileno de los diferentes grupos ABO para intentar prolongar su periodo de utilización, reduciendo la cantidad de plasmas descongelados que se desechan y sin comprometer su disponibilidad inmediata para transfusión masiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

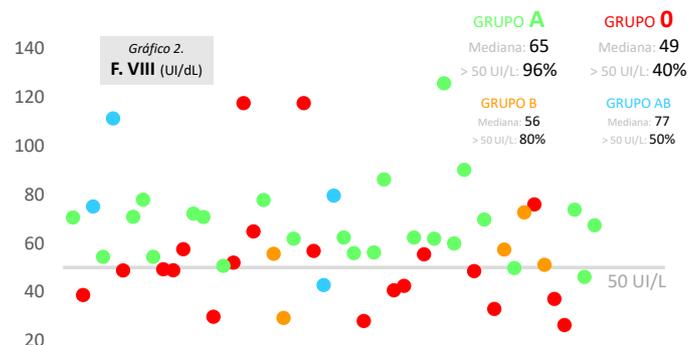
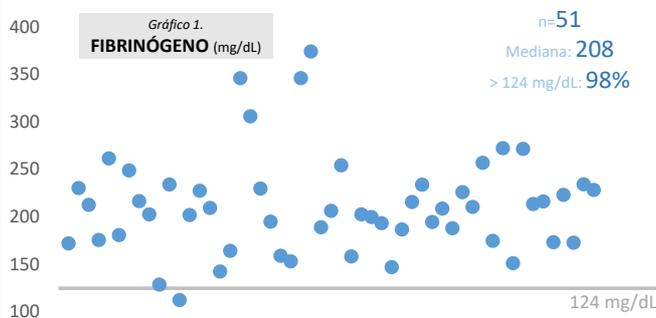


- La muestra utilizada en este estudio está constituida íntegramente por plasmas descongelados, destinados a transfusión, que superaron la fecha de caducidad establecida en nuestro centro (48h).
- 51 plasmas frescos congelados inactivados con azul de metileno (23 A, 19 O, 5B y 4 AB) se mantienen refrigerados a 1-6°C durante 5 días y en el día 5 tras la descongelación se extrae una muestra que se vuelve a congelar (-80°C).
- Se mide en estas 51 muestras (día 5 post-descongelación) la actividad fibrinógeno (factor I) y F. VIII mediante equipo Bcs xp (Siemens).
- Para la comparación entre las medias de los grupos A y O se realizó una t de Student.

- Para el fibrinógeno, las agencias de calidad nacionales, FCAT, como europeas, EDQM, establecen que al menos el 90% de las muestras han de tener un fibrinógeno por encima del 60% del fibrinógeno medido en el momento de la extracción (4)(5). Para el factor VIII, el criterio de calidad es que el 90% de las muestras estén por encima de 50 UI/L (4)(5).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- El 98% de las muestras supera el criterio de calidad exigido para los niveles de fibrinógeno (*Gráfico 1*). En nuestro caso, de acuerdo con los datos facilitados por el Centro de Transfusiones de la Comunidad Valenciana, este valor se fijó en 124 mg/dL (60% del fibrinógeno medido en el momento de la extracción).
- Solamente el 71% de las muestras supera el criterio de calidad exigido para los niveles de factor VIII (50 UI/L). Sin embargo, al analizar los datos por grupos ABO (*Gráfico 2*), el 96% de los plasmas del grupo A están por encima de este valor. Por lo tanto, el subgrupo de plasmas A sí que cumple los criterios de calidad a día 5 tras la descongelación. Las diferencias de F. VIII en el día 5 entre los plasmas A y los plasmas O son estadísticamente significativas (medianas 65 vs 49 para los plasmas A y O, respectivamente; $P=0,048$).
- Estos resultados coinciden con los descritos en estudios previos que también comunicaron niveles superiores de F. VIII en plasmas de grupo ABO diferentes al grupo O (6)(7).



CONCLUSIÓN

- Descongelar exclusivamente unidades del grupo A permite extender el periodo de caducidad del plasma descongelado hasta los 5 días tras la descongelación, cumpliendo los criterios de calidad en cuanto a fibrinógeno y factor VIII establecidos por las agencias de calidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Holcomb JB. Damage control resuscitation. In: Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care. 2007. 2. Meyer DE, Vincent LE, Fox EE, O'Keeffe T, Inaba K, Bulger E, et al. Every minute counts: Time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality. J Trauma Acute Care Surg. 2017. 3. Advancing Transfusion and Cellular Therapies. Circular Of Information For The Use Of Human Blood And Blood Components. 2017;31.
- Comité de Acreditación en Transfusión Sanguínea (CAT), (FCAT) F para la calidad en T terapia C y T. Estándares En hemoterapia [Internet]. 2019. Available from: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2019/07/04/ESTANDARES-EN-HEMOTERAPIA-2019.PDF>
- Mayr WR. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, 13th edition. Vol. 93, Vox Sanguinis. 2007. 279-279.
- Song J, Chen F, Campos M, Bolgiano D, Houck K, et al. (2015) Quantitative Influence of ABO Blood Groups on Factor VIII and Its Ratio to von Willebrand Factor, Novel Observations from an ARIC Study of 11,673 Subjects. PLOS ONE 10(8): e0132626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132626>.
- Downes KA, Wilson E, Yomtovian R, Sarode R. Serial measurement of clotting factors in thawed plasma stored for 5 days. Transfusion. 2001.

Póster 13

COMPLICACIONES TROMBÓTICAS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS, EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO.



Buelvas de la Ossa Katusca; Mas Esteve María; Claros Barrachina Nuria; García Boyero Raimundo; Trejos Carvajal Margarita; Freixes García Alejandro; Torres Macías Monica; Carrascosa Mastell Patricia; Feiria Alberte Carmen; Fernández-Delgado Momparler Manuel; Linares Latorre Maria Dolores; Serrano Picazo Luis; Clavel Pia Juana; Gascón Buj Adriana; Cañigral Ortiz Carolina; Cañigral Ferrando Guillermo.

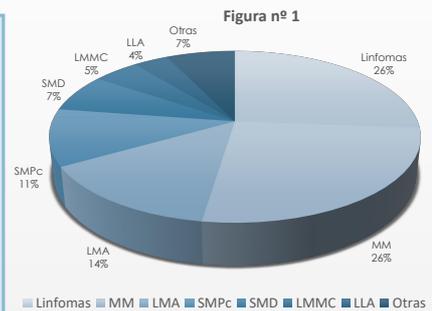
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón.

Introducción y Objetivo:

La relación existente entre trombosis y cáncer es ampliamente conocida. Sin embargo es infradiagnosticado en pacientes con neoplasia hematológica. La incidencia de trombosis en estos pacientes es similar a la reportada en los cánceres sólidos y constituyen un factor de riesgo mayor e independiente para el desarrollo de la misma, siendo la tasa de supervivencia más baja y el riesgo de mortalidad mayor. Los factores que pueden predecir mayor riesgo de eventos trombóticos dependen de las características del paciente, el tipo de neoplasia hematológica y el tipo de tratamiento. Nuestro objetivo es describir las características clínico- biológicas y los resultados terapéuticos en pacientes con neoplasia hematológica y aparición de eventos trombóticos en un único centro y de forma consecutiva en un período de un año.

Metodología:

- Periodo de estudio: 1 de enero de 2020 - 31 de diciembre de 2020
- Población de estudio: pacientes adultos diagnosticados de neoplasia hematológica durante el periodo de estudio, en Hospital General Universitario de Castellón.
- Estudio estadístico: Estudio descriptivo y retrospectivo sobre la asociación entre enfermedad hematológica y enfermedad tromboembólica. Se analizan la relación con variables biológicas, clínicas y terapéuticas.
- De un total de 84 pacientes: 22 fueron linfomas, 22 mieloma múltiple, 12 LMA, 9 Síndromes mieloproliferativos crónicos, 6 síndromes mielodisplásicos, 4 LMMC, 3 LLA y 6 otras neoplasias hematológicas (figura nº 1). La mediana de edad fue de 67 años (54-82), con predominio del sexo masculino (N=51).



Resultados:

- De los 84 pacientes incluidos en nuestro estudio el 13% (N=16) desarrolló un episodio de trombosis (figura nº2), siendo el evento tromboembólico más frecuente el tromboembolismo pulmonar (TEP) seguido de la trombosis venosa profunda (TVP) en diferentes localizaciones (figura nº3).
- Se observaron distintos factores de riesgo asociados, siendo los más prevalentes: tipo de enfermedad hematológica, edad, presencia o no de catéter venoso central, factores de riesgo cardiovascular (los más frecuentes HTA, dislipemia, diabetes mellitus y tabaquismo) tratamiento con quimioterapia (talidomida, bortezomib y R-CHOP los fármacos más trombogénicos). La cifra media de plaquetas durante el evento trombótico fue de 167×10^9 (rango entre $57 \times 10^9 - 460 \times 10^9$) (tabla nº 1).
- El tratamiento predominante fue la heparina de bajo peso molecular (HBPM). Solo el 7% recibía tratamiento profiláctico (enoxaparina 40mg/día) y el 45 % recibió el tratamiento de forma prolongada (6-12 meses) ajustada a peso y función renal.

Figura nº2

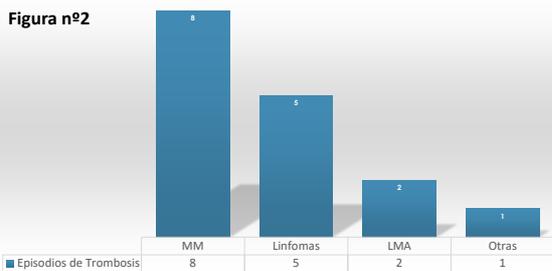


Figura nº3

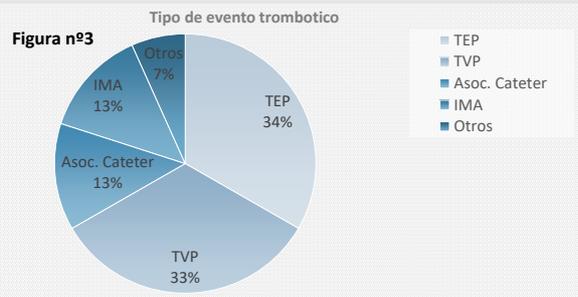


Tabla nº1

Enfermedad Hematológica	Numero de Trombosis	Comorbilidades asociadas (las mas frecuentes)	Edad (mediana)	Sexo (M/F)	Cifra media de plaquetas
MM	8	DL, SAOS, HTA.	79 años	5/3	203x10 ⁹
Linfoma	5	Tabaquismo, HTA, DM2, catéter PICC.	66 años	5/0	133x10 ⁹
LMA	2	Tabaquismo, catéter PICC.	56 años	2/0	74x10 ⁹
Otros	1	HTA, catéter PICC.	69 años	0/1	89x10 ⁹

DL: Dislipemia
DM: Diabetes Mellitus
HTA: Hipertensión arterial
SAOS: Síndrome apnea obstructiva del sueño
PICC: catéter central de inserción periférica.

Conclusiones:

El análisis de nuestra serie nos muestra que la neoplasia hematológica más frecuentemente asociada a trombosis fue el MM seguido del linfoma. El evento trombótico más frecuente fue el TEP seguido de la TVP, manifestándose particularmente en los primeros meses tras el diagnóstico siendo estos resultados concordantes con lo publicado en la literatura. Sólo el 45% de los pacientes recibió tratamiento con HBPM de manera prolongada (6-12 meses). Por tanto con estos datos parece recomendable la implementación de protocolos que sirvan como una herramienta para definir adecuadamente el riesgo individual de padecer una ETEV, realizar una correcta tromboprofilaxis y administrar un adecuado tratamiento.

Póster 14

CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA ENTRE LA CMF Y EL ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO DE LAS MUESTRAS DE ADENOPATÍAS RECIBIDAS EN 2020. RESULTADOS DE NUESTRO CENTRO.

Trejos Carvajal, Diana Margarita; Freixes García, Alejandro; Fernandez-Delgado Momparler, Manuel; Linares Latorre, María Dolores; Cañigral Ortiz, Carolina; Martínez Gaspar, Teresa; García Boyero, Raimundo; Gascon Buj, Adriana; Buelvas Delaossa Katusca Mercedes; Torres Macías, Monica Lisseth; Freiria Alberte, Carmen; Mas Esteve, María; Clarós Barrachina, Nuria; Clavel Pia, Juana; Serrano Picazo Luis; Carrascosa Mastell, Patricia; Guinot Martínez, María; Cañigral Ferrando, Guillermo.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital general Universitario de Castellón.

Introducción:

Los ganglios linfáticos son lugares de afectación en procesos inflamatorios y patologías malignas. El diagnóstico implica la extracción de estas por exéresis, BAG o PAAF, para análisis anatómico-patológico, citogenético y por citometría. La citometría de flujo (CMF) aporta información multiparamétrica, en menor tiempo y es un herramienta útil para la aproximación diagnóstica.

Objetivos:

- Conocer la correlación entre CMF y los resultados de la histología/inmunohistoquímica en las muestras de adenopatías, en las enfermedades linfoproliferativas (LNH-B y T) y no linfoproliferativas, diagnosticadas en el último año, en nuestro centro.
- Establecer la frecuencia de hemopatías malignas en las muestras recibidas en nuestro laboratorio en el periodo 2020

Métodos:

- Período de estudio: 1 Enero 2020 - 31 diciembre 2020
- Población de estudio: muestras de adenopatías procedentes de 128 pacientes, categorizadas en 3 grupos, extracción por exéresis, BAG o PAAF. Se les realizó panel de LST (linfocitosis screening) de EUROFLOW (Tubo 1: CD20/Cd4, CD45, CD8, CD56, CD5, CD19, smCD3, CD38) y se compara con las técnicas estándares inmunohistoquímicas.
- Obtención de datos: De forma retrospectiva se obtuvieron datos clínicos y diagnósticos de los sistemas informáticos DMTC-ORION CLINIC11 y GESTLAB PRODUCCIÓN.
- Se realiza descripción de las variables demográficas, tipo de muestra, de resultados por CMF e histopatológicos utilizando el programa EXCEL.

VARIABLE		%(n)
SEXO	H	64(83)
	M	35(45)
EDAD (MEDIA)		59(DE14)
TÉCNICA	EXÉRESIS	42(42)
	PAAF	32(44)
	BAG	22(28)
HISTOLOGÍA	NORMAL	38(49)
	PATOLÓGICO	58(75)
	INSUFICIENTE	3(4)
CMF	NORMAL	64(83)
	PATOLÓGICO	29(38)
PROCEDENCIA DE MATERIAL INSUFICIENTE	PAAF	5(7)
	BAG	58(4)
	EXÉRESIS	14(1)
		28(2)

TABLA 1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y TIPO DE TÉCNICAS

CITOMETRÍA DE FLUJO	
RESULTADO	%(n)
SIN ALTERACIONES	64(83)
SLPC-B DISTINTO DE LLC	11(15)
LDCGB	6(9)
LINFOMA FOLICULAR	4(6)
SLPC-T	2(3)

TABLA 2. FRECUENCIAS DE RESULTADOS DETECTADOS POR CMF

ANATOMÍA PATOLÓGICA	
RESULTADO	%(n)
SIN ALTERACIONES	38(49)
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS	
LDCGB	12(17)
LINFOMA DE HODGKIN	25(11)
LINFOMA FOLICULAR	7(10)
SLPC-T	3(5)
SLPC-B DISTINTO DE LLC	4(6)
LINFOMA T ANGIOINMUNOBLÁSTICO	1(2)
LINFOMA DE MANTO	1(2)
NEOPLASIA SÓLIDAS INESPECÍFICAS/ REACTIVOS	25(19)
	8(4)

TABLA 3. FRECUENCIAS DE RESULTADOS DETECTADOS POR HISTOPATOLOGÍA

Resultados:

Las variables demográficas y la distribución del tipo de técnica (exéresis, PAAF o BAG) junto con los resultados por patología y CMF se pueden observar en la tabla 1. Por CMF las alteraciones con mayor frecuencia halladas representando el 11% (15) de los casos, corresponde a un inmunofenotipo de SLPC-B (síndrome linfoproliferativo crónico-B) distinto de LLC, seguido por linfoma difuso de célula grande B(LDCGB) 6% (9) y linfoma folicular 4% (6), como se puede observar en la tabla 2.

Las alteraciones anatomopatológicas más frecuentes son las neoplasias hematológicas, tratándose del 60% (45) de los casos, un 35%, del total de muestras analizadas, siendo el más frecuente el LDCGB seguido del Linfoma de Hodgkin y el linfoma folicular como reseña la tabla 3. Lo más frecuentemente hallado tras las neoplasias hematológicas son los tumores oncológicos no hematológicos 25% (19).

Hay coincidencia diagnóstica por CMF e histopatología en el 64% (82) de los casos, y sin coincidencia en el 36% (46). De estos últimos, el 10% (5) se debe a material insuficiente para CMF - el 66% (4) correspondían a muestras procedentes de BAG o PAAF-. Las muestras con infiltración por neoplasia sólida, no son detectadas por citometría de flujo; el 23% (11) corresponden a Linfoma de Hodgkin; y el resto de causas se observan en la figura 1. Destacamos que en el 4% (2) de los casos, detectamos alteraciones por CMF, sin embargo, no se detectaron anomalías histopatológicas en la muestra, ambos casos correspondían a pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.

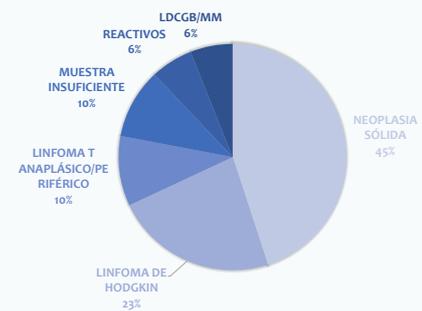


FIGURA 1. PATOLOGÍAS EN LAS QUE NO SE HALLA COINCIDENCIA ENTRE CMF E HISTOPATOLOGÍA

Conclusiones:

- En las muestras estudiadas, las neoplasias hematológicas son las infiltraciones más frecuentes, seguido de tumores malignos no hematológicos que no son detectados con los paneles de anticuerpos monoclonales usados para el diagnóstico de neoplasia hematológicas. Hecho que debemos tener presente como diagnóstico diferencial en todos los casos no detectados por CMF y aun así sospechosos de malignidad.
- El análisis por CMF de las adenopatías, es una herramienta útil y fiable en la detección de infiltración de las neoplasias hematológicas, no obstante, sus resultados, son complementarios y no pueden sustituir en ningún caso el análisis histológico, que es el estudio diagnóstico definitivo de las neoplasias sólidas y hematológicas.

Póster 15

Mieloma Múltiple en recaída extramedular de sistema nervioso central y factores de riesgo asociados



Garcés Piquer Sonia; Risco Gálvez Irene; Tejada Chavez Christian; Pérez Bravo Marina; Martí de Talavera Jaime; Alonso Prieto Carmen; Benet Campos Carmen; López Chuliá Francisca; Lorente Alegre Pablo; García Navarro Inmaculada; Valero Nuñez Marta; Mas Ochoa Carmen; Regadera Gonzales Ana Isabel; Cáceres Sansaloni Amparo; López Martínez Aurelio; Lancharro Anchel Aima. Servicio de Hematología y Hemoterapia (Hospital Arnau de Vilanova de Valencia)

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

- La infiltración del sistema nervioso central (SNC) es una complicación poco habitual en el mieloma múltiple (MM), con una incidencia de un 1% de los casos. Se ha descrito sobretodo en la recaída¹ y confiere un pronóstico extremadamente adverso con una supervivencia promedio de unos siete meses².
- La clínica neurológica asociada es muy heterogénea, desde parálisis de pares craneales (PC) hasta alteraciones del nivel de consciencia. Este hecho, unido a la neurotoxicidad de la terapia empleada, puede complicar su diagnóstico. Aunque en la mayoría de los casos² (91 %) la existencia de alteraciones por resonancia magnética (RM) en forma de infiltración leptomenígea o parenquimatosa conducen a una sospecha clínica, la confirmación diagnóstica debe realizarse mediante la identificación de las células plasmáticas (CP) en líquido cefalorraquídeo (LCR) por citometría de flujo (CMF) y/o citología.
- El estudio de las características de los pacientes con MM e infiltración del SNC podría ayudar a identificar los factores de riesgo asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS:

- Se revisaron retrospectivamente los pacientes con diagnóstico de MM entre Enero de 2018 y Diciembre del 2020 en nuestro centro. Identificamos los casos de infiltración de LCR por CP.
- Se recogieron las características clínico-biológicas de estos pacientes al diagnóstico, también en la infiltración en el SNC, el tratamiento administrado y la supervivencia.

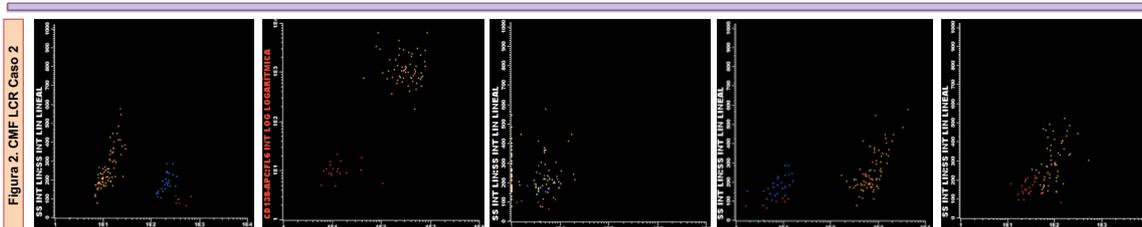
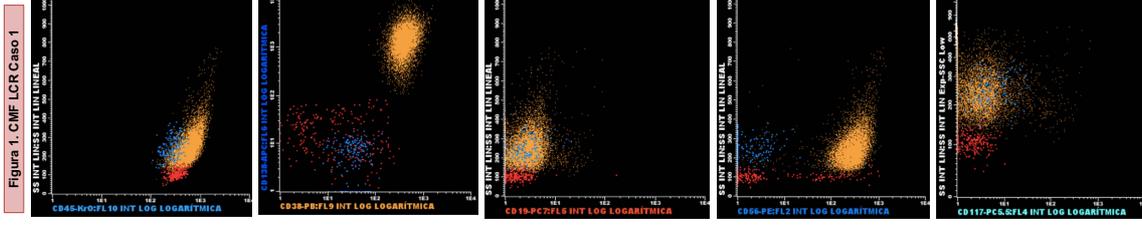
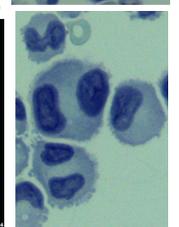
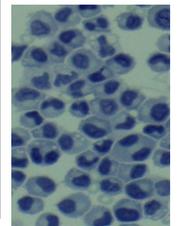
RESULTADOS Y DISCUSIÓN :

- Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 76 pacientes con MM de novo, de ellos 2 presentaron infiltración del SNC. Esto supuso una incidencia del 2.63 %.
- La tabla 1 representa las características y el curso clínico de ambos pacientes.

Edad/ Sexo	Estadio Durie/ Salmon (D/S)	CMs	CMF Médula ósea (MO) y LCR	FISH	Afectación extramedular	Tratamiento inicial	Respuesta y tiempo hasta MM-SNC	Síntomas	RM cerebral	LDH mU/ml	Supervivencia desde SNC infiltración	Tratamiento posterior
78 H	III A	IgA Kappa	MO: 48 % CP Atípicas CD38+/CD138+/CD56+/CD19-CD45+/CD27- /CD117- LCR: 94 % CP Atípicas CD38+/CD138+/CD56+/CD19-CD45+/CD27+ (41 %)/CD117-	Trisomía 14 Traslocación IgH 35 %	Plasmocitoma prevertebral dorsal e infiltración de T1, T2, T5 y T6	Bortezomib* Prednisona Melfalan * Descenso a 1 mg al 3º C. (neuropatía)	RC y EMR + en MO 13 meses	Sd. Cauda Equina	Meningioma	Dco: 658 Recaída SNC: 214	28 días	RT + QT intratecal *No iniciado tto. sistémico por pancitopenia y deterioro clínico
72 M	III B	IgG Lambda	MO: 62 % CP Atípicas CD138+/CD38+d/CD56+/CD19-CD45- /CD27- /CD81+40% /CD117- /Lambda+ LCR: 72 % C. P. Atípicas CD138+/CD38+d/ CD56+/CD19- /CD45- /CD27+ /CD117+	Traslocación IgH 10% t(4;14) 3 %	Sin hallazgos	9 Ciclos Bortezomib Melfalan Prednisona	RC y EMR + en MO 23 meses	Parálisis del VI PC	Normal	Dco: 261 Recaída SNC: 191	27 días	QT intratecal Daratumumab Lenalidomida Dexametasona

- Se evidenció elevación de LDH y estadio III D/S en ambos pacientes, además uno de ellos presentó afectación extramedular. Estas características se relacionan con la infiltración del SNC al igual que en otros estudios publicados^{3,5}.
- Encontramos traslocación de IgH (Cr 14) en los dos casos, sin poder identificar el partner. No obstante, en uno de los pacientes se encontró la t(4;14) por debajo del límite de sensibilidad de la técnica. Las traslocaciones de IgH, especialmente la t(4;14) y t(11;14), se han relacionado ampliamente con la afectación del SNC³.
- La reducción de la expresión de CD56 se ha descrito en el MM con infiltración de SNC, sin embargo nuestros pacientes presentaron positividad para este marcador⁴.
- La importancia de la CMF en el diagnóstico de la infiltración del SNC en el MM se hizo patente, ya que ninguno de los pacientes mostró alteraciones en la RM cerebral² y sólo en uno de ellos se evidenció infiltración en la citología.

Figura 3A y 3B
Citología LCR Caso 1:



Legenda: ■ Linfocitos ■ Células Plasmáticas ■ Monocitos

CONCLUSIONES:

- El estadio III D/S, la traslocación IgH y la afectación extramedular son algunas de las características clínico-biológicas que confieren mayor riesgo de infiltración del SNC por MM.
- El empleo de técnicas con alta sensibilidad como la CMF es crucial para el diagnóstico de pacientes con RM y citología negativas.
- El uso de fármacos que atraviesan la BHE en primera línea como el daratumumab, podría contribuir a mejorar el pronóstico de los pacientes con MM que presenten factores de riesgo asociados a infiltración del SNC.

Bibliografía:

- Bergantini R, Bastos J, et al. Aggressive Central Nervous System Relapse after Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma: Case Reports and Literature Review. Hindawi 2020, article ID 8563098
- Jurczynski A, Grzasko N, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. Am J Hematol. 2016; 91: 575-580
- Bommer M, Kull M et al. Leptomeningeal Myelomatosis: a rare but devastating manifestation of multiple myeloma diagnosed using cytology, flow cytometry and fluorescent in situ hybridization. Acta Haematol. 2018; 139: 247-54
- Chang H, Berlett E.S., et al. The absence of CD56 on malignant plasma cells in the cerebrospinal fluid is the hallmark of multiple myeloma involving central nervous system. British Journal of Haematology. 2005, vol. 129, no. 4, 539-41
- Abdallah A., Atarsh S., et al. Patterns of Central Nervous System Involvement in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. June 2014 Elsevier
- Egan P. A., Elder P. T., et al. Multiple Myeloma with central nervous system relapse. Haematologica 2020; 105 (5)

Póster 16

MPC COMO VALOR DE ACTIVACIÓN PLAQUETAR EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL

AUTORES: López Pérez, Eugenia¹; Ruiz Rodríguez, Samuel²; Molina Guillamón, José Antonio¹; López Abadía, Emma¹; Romero Casanova, Alberto¹.

CENTRO: S. Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Elche¹. S. Análisis Clínicos Hospital General Universitario de Elche².

INTRODUCCION La trombocitemia esencial (ET) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por trombocitosis, presencia de la mutación JAK2 V617F en la mitad de los pacientes, y una mayor tendencia a la trombosis. La activación plaquetar, que puede encontrarse en ET podría asociarse con un riesgo elevado de complicaciones trombóticas. La cuantificación de estas anomalías, P-selectina y CD11b por citometría de flujo es compleja, costosa y requiere mucho tiempo. La relación entre valores de P-selectina y MPC de forma inversa como parámetro de activación plaquetaria ha sido descrita en diferentes estudios.

El sistema de hematología ADVIA 2120 es un analizador automático que proporciona información relacionada con la activación plaquetar, midiendo el componente plaquetario medio (MPC), que se relaciona con la activación plaquetaria. Aunque el ADVIA 2120 permita una evaluación rápida de la activación plaquetaria, sólo hay un estudio realizado hasta la fecha de este tipo en ET.

OBJETIVO Analizar si valores de MPC, determinados de forma automatizada, permiten diferenciar grado de activación plaquetaria en pacientes con TE vs pacientes sanos (controles).

MATERIALES Y MÉTODOS Este estudio incluyó a 15 sujetos diagnosticados de ET según los criterios de la OMS de 2008 y un grupo de 20 personas sanas de la misma edad y sexo. En este estudio, 8 pacientes resultaron positivos para la mutación JAK2 V617F. Los parámetros plaquetarios evaluados para el propósito de este estudio fueron: recuento de plaquetas, media volumen de plaquetas (MPV), ancho de distribución de plaquetas (PDW), MPC, PCDW; aunque el propósito de nuestro estudio era fundamentalmente MPC.

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS 12.0. Los resultados se expresaron como la media e intervalos de confianza del 95%. El Mann-Whitney se utilizó para evaluar la importancia de las diferencias entre los valores medios de los pacientes con ET y el grupo de control. Las diferencias entre grupos fueron analizadas con ANOVA. La significación estadística se consideró con valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS Los resultados de las plaquetas mostraron datos diferentes en los dos grupos (Tabla 1). Por lo tanto, MPV, PDW, PCDW, fueron significativamente mayor en pacientes con ET, mientras que MPC fue significativamente menor. Las prevalencias de los valores de MPC menores o iguales a 23 g / dl fueron 11% y 81% en controles y pacientes con ET, respectivamente.

Pacientes con ET con la mutación JAK2 V617F mostró valores más altos de MPV y PDW y un MPC más bajo que aquellos sin la mutación (Tabla 2).

TABLA 1	CONTROLES N=15	PACIENTES = 20	VALOR DE p
Plaquetas	196000	495000	0,0001
MPV	7,9	9,1	0,001
PDW	56,3	59,5	0,004
MPC	25,2	22,2	0,001
PCD	7	7,8	0,009

TABLA 2	MPC
JAK2 WILD TYPE	22,5
JAK2 V617 MUTATION	21,7
VALOR DE P	0,04

El aumento de MPV y heterogeneidad plaquetaria en volumen y masa se asociaron con una disminución densidad plaquetaria en este estudio, concordante con descenso de MPC de forma significativa. Estos hallazgos están en acuerdo con los de los estudios que utilizan morfología plaquetaria en frotis de sangre u otros analizadores hematológicos.

El MPC reducido y el PCDW elevado encontrado en pacientes con ET son consistentes con el aumento de procesos de activación plaquetaria y la desgranulación asociada.

Estos resultados sugieren que el MPC podría ser una forma rápida de medir la activación plaquetaria en pacientes con ET. La observación de MPV elevado y heterogeneidad excesiva en el volumen de plaquetas (aumento de PDW) y disminución de MPC también se encontró en los pacientes con ET con jak2 mutado, apoyando la importancia de la mutación en el grado de activación plaquetar y probablemente en las anomalías morfológicas plaquetarias.

CONCLUSIONES Estos resultados sugieren que el MPC podría ser una forma rápida y automatizada de medir la activación plaquetaria en pacientes con ET, apoyando el valor de MPC, tanto de forma aislada como asociado a otros parámetros plaquetarios como marcador sustituto de activación plaquetaria en ET, pudiendo utilizarse en futuros estudios como indicador de una de las causas de eventos trombóticos en ET y valorar la posibilidad de tratamiento antiagregante de forma precoz.

BIBLIOGRAFÍA 1-Macey MG, Carty E, Webb L, Chapman ES, Zelmanovic D, Okrongly D, Rampton DS, Newland AC. Use of mean platelet component to measure platelet activation on the ADVIA 120 Haematology System. Cytometry 1999; 38:250-255.

2-Giacomini A, Legovini P, Antico F, Valverde S, Salvadego MM, Manoni F, Gessoni G. Assessment of in vitro platelet activation by ADVIA 120 platelet parameters. Lab Hematol 2003; 9:132-137.

3-Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larran A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. Haematologica 2006; 91:169-175.

4-Eduardo Arellano-Rodrigo, Alberto Alvarez-Larran, Juan Carlos Reverter, Neus Villamor, Josep Maria Jou, Francisco Cervantes. Automated assessment of the neutrophil and platelet activation status in patients with essential thrombocythemia. Platelets, 2012; 23(5): 336-343

Póster 17

ROTURA ATRAUMÁTICA ESPLÉNICA DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTE CON DIAGNOSTICO DE NEOPLASIA BLÁSTICA DE CELULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDE.

AUTORES: López Pérez, Eugenia¹; Ruiz Rodríguez, Samuel²; Molina Guillamón, José Antonio¹; López Abadía, Emma¹; Romero Casanova, Alberto¹.

CENTRO: S. Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Elche¹. S. Análisis Clínicos Hospital General Universitario de Elche².

INTRODUCCIÓN La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoide (NBCDP) es una enfermedad hematológica extremadamente agresiva que afecta típicamente a piel, sangre periférica, médula ósea y ganglios linfáticos, siendo menos habitual la afectación esplénica y hepática

CASO CLÍNICO Paciente varón de 72 años con antecedentes de meningioma intervenido en 2005 y epilepsia. El paciente acude por la aparición de múltiples placas infiltradas de color violáceo en piernas y torso. En hemograma se observaba hemoglobina (Hb) 14.1 g/dl, leucocitos $58,84 \times 10^3 / \mu\text{l}$, y plaquetas $41 \times 10^3 / \mu\text{l}$.

Ante este hemograma se procedió a realizar una extensión en sangre periférica (Figura 1), donde se observó frotis blastos de tamaño medio-grande, relación núcleo-citoplasma elevada, citoplasma agranular con núcleo redondo y nucleolo visible. Para completar el estudio se llevo a cabo:

- Aspirado de médula ósea, siendo hiper celular con infiltración masiva por células blásticas con mismas características que en sangre periférica.
- Inmunofenotipo por citometría de flujo donde se caracterizó una población anómala con positividad en CD45, CD 123, CD4, CD56, CD7 y CD2, siendo negativo para MPO, TdT, CD19, CD3 y CD3s.
- Se tomó biopsias de la piel siendo los hallazgos concordantes con lo anteriormente descrito.
- Adicionalmente se le realizó estudio de extensión con PET-TAC donde se apreciaban adenopatías infra y supra diafragmáticas junto a esplenomegalia con incremento metabólico con un SUV máximo de 7.07 g/ml

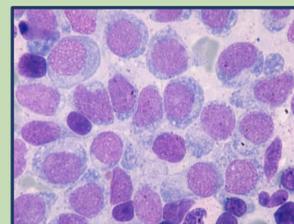


FIGURA 1. Morfología en sangre periférica

Con los resultados obtenidos de todas estas pruebas el paciente fue diagnosticado de Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoide.

Ante este diagnóstico, se decidió inicio de tratamiento. Frente a la imposibilidad de conseguir Tagrasofup, se decidió iniciar quimioterapia con un esquema consistente en bendamustina, bortezomib y dexametasona cada 28 días. Se ingresó al paciente, administrándose 5 días de corticoides previo a inicio de quimioterapia y adoptándose las medidas necesarias para la prevención del síndrome de lisis tumoral. Posteriormente, recibió dos dosis de bendamustina y bortezomib consiguiendo una normalización de las cifras del hemograma y una clara disminución de las lesiones en la piel. Ante la mejoría clínica y analítica se decidió alta y continuar con el tratamiento de forma ambulatoria.

DÍA +8 DEL INICIO DEL TRATAMIENTO: el paciente acude a puerta de urgencias por un cuadro sincopal objetivándose una Hb de 6.6 g/dl, siendo la previa del día anterior de 10.2 g/dl. Ante la falta de justificación de la bajada de la Hb tanto por el tratamiento como por la enfermedad de base, se solicitó un TAC abdominal para descartar sangrado a ese nivel donde se observó un hemoperitoneo con rotura esplénica espontánea.

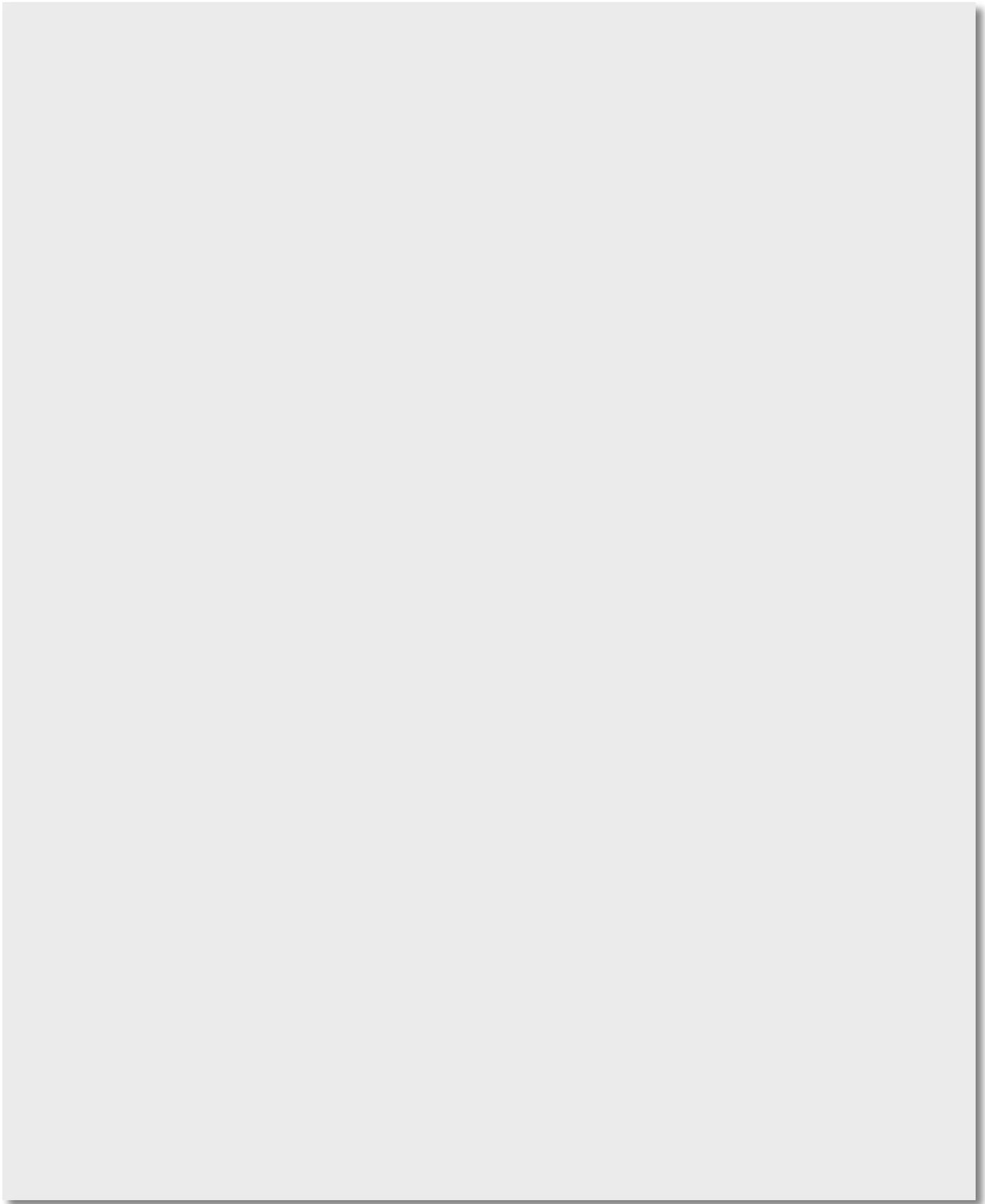
Ante el diagnóstico de rotura esplénica atraumática nos ponemos en contacto con el servicio de cirugía y se decidió la realización de una esplenectomía. El paciente evolucionó satisfactoriamente tras la intervención siendo dado de alta tras 11 días de ingreso.

CONCLUSIÓN La rotura esplénica atraumática es una emergencia abdominal poco común que pone en peligro la vida del paciente. Ante una bajada brusca de hemoglobina, en pacientes con esplenomegalia, debería tenerse en cuenta la rotura esplénica.



FIGURA 2. Rotura esplénica atraumática

Notas





NIF: G-97783120
ASOCIACION VALENCIANA DE
HEMATOLOGIA Y
HEMOTERAPIA
AV. DE LA PLATA, 20
46013 VALENCIA

The logo for AVHH, consisting of the lowercase letters 'avhh' in a bold, red, sans-serif font, followed by '.org' in a smaller, black, sans-serif font.

LA REVISTA DE LA AVHH

Rev Val Hematol Hemoter (2021);12

n° 12

Una publicacion periódica de la AVHH

Valencia, febrero de 2021

ISSN

2445-1010 (Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)